



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:

др сци. мед. Сандра Шипетић Грујичић, редовни професор

др сци. мед. Горан Бабић, доцент

Крагујевац, 2019. године

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| |
|--|
| <i>I Аутор</i> |
| Име и презиме: Ирена Илић |
| Датум и место рођења: 18.03.1990. године у Крагујевцу |
| Садашње запослење: Истраживач-сарадник, Медицински факултет, Универзитет у Београду |
| |
| <i>II Докторска дисертација</i> |
| Наслов: Процена анксиозности и депресивности жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака |
| Број страница: 181 |
| Број слика: 3 |
| Број табела: 41 |
| Број графикона: 12 |
| Број библиографских података: 243 |
| Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; Клиника за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу |
| Научна област (УДК): Медицина |
| Коментори: др сци. мед. Сандра Шипетић Грујичић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Епидемиологија, и др сци. мед. Горан Бабић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство |
| |
| <i>III Оцена и одбрана</i> |
| Датум пријаве теме: 07.05.2018. године |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-106/12 од 19.02.2019. године |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1.Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник2.Проф. др Јадранка Максимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Епидемиологија, члан3.Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан. |
| Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">1.Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник2.Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан3.Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан. |
| |
| Датум одбране дисертације: |

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.

Кључне речи: скрининг за рак грлића материце, позитивни налаз, дијагностички поступци, анксиозност, депресивност

ABSTRACT

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.

Keywords: cervical cancer screening, positive smear, diagnostic procedures, anxiety, depression

Захвалница

Захваљујем се мојим коменторима Проф. др Сандри Шипетић Грујичић (са Института за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду) и Доц. др Горану Бабићу (са Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра у Крагујевцу и Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), на указаном поверењу, свестраној помоћи, на пријатељским саветима и подршци током израде ове дисертације.

Захвалност дугујем испитаницама укљученим у истраживање, које су имале времена и жеље да учествују у испитивању.

САДРЖАЈ

| | |
|---|----|
| 1. УВОД | 10 |
| 1.1. Епидемиологија рака грлића материце | 11 |
| 1.1.1. Епидемиологија рака грлића материце у свету | 12 |
| 1.1.2. Епидемиологија рака грлића материце у Србији | 14 |
| 1.2. Етиологија и фактори ризика | 19 |
| 1.3. Превенција рака грлића материце | 22 |
| 1.3.1. Примарна превенција | 23 |
| 1.3.2. Секундарна превенција | 23 |
| 1.3.2.1. Скрининг | 24 |
| 1.3.2.1.1. Организовани скрининг рака грлића материце у Србији | 26 |
| 1.3.2.1.1.1. Папаниколау тест | 28 |
| 1.3.2.1.1.1.1. Збрињавање жена са позитивним резултатом Папаниколау теста | 32 |
| 1.3.2.1.1.1.2. Повлачење из учешћа у даљим дијагностичким процедурама | 32 |
| 1.3.2.1.1.1.2.1. Могући разлози повлачења из даљих дијагностичких процедура | 33 |
| 1.3.2.1.1.1.2.1.1. Анксиозност | 36 |
| 1.3.2.1.1.1.2.1.2. Депресивност | 37 |
| 1.3.3. Терцијарна превенција | 39 |
| 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ | 40 |
| 2.1. Циљеви студије | 40 |
| 2.2. Хипотезе студије | 40 |
| 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА | 41 |
| 3.1. Дизајн студије | 41 |
| 3.2. Место и време истраживања | 41 |
| 3.3. Студијска популација | 42 |
| 3.4. Снага студије и величина узорка | 42 |
| 3.5. Узорак популације | 44 |
| 3.6. Инструменти истраживања | 44 |
| 3.6.1. Упитници | 45 |
| 3.6.1.1. Епидемиолошки упитник | 45 |
| 3.6.1.2. <i>CDDQ</i> | 46 |
| 3.6.1.3. <i>CES-D</i> | 49 |

| | |
|---|-----|
| 3.6.1.4. <i>HADS</i> | 51 |
| 3.6.1.5. <i>TOMBOLA (POSM)</i> | 53 |
| 3.6.2. Културолошка адаптација и валидација упитника | 55 |
| 3.7. Варијабле мерене у истраживању | 57 |
| 3.8. Прикупљање података | 57 |
| 3.9. Временске тачке студије | 58 |
| 3.10. Етичка питања | 61 |
| 3.11. Статистичка обрада података | 62 |
| 4. РЕЗУЛТАТИ | 68 |
| 4.1. Основне социо-демографске и епидемиолошке карактеристике испитаница | 68 |
| 4.2. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура | 87 |
| 4.3. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура | 90 |
| 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 | 109 |
| 5. ДИСКУСИЈА | 131 |
| 5.1. Учесталост јављања анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура | 132 |
| 5.2. Предиктори анксиозности и депресивности код жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких процедура | 140 |
| 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 | 148 |
| 5.4. Снага и лимитације истраживања | 151 |
| 6. ЗАКЉУЧЦИ | 153 |
| 7. ЛИТЕРАТУРА | 155 |
| 8. ПРИЛОГ | 177 |
| 9. СКРАЋЕНИЦЕ | 181 |

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 малигних 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 малигних тумора у женској популацији) [30,48-50]. Стопе mortalитета 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 mortalитету 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, узрадно-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).

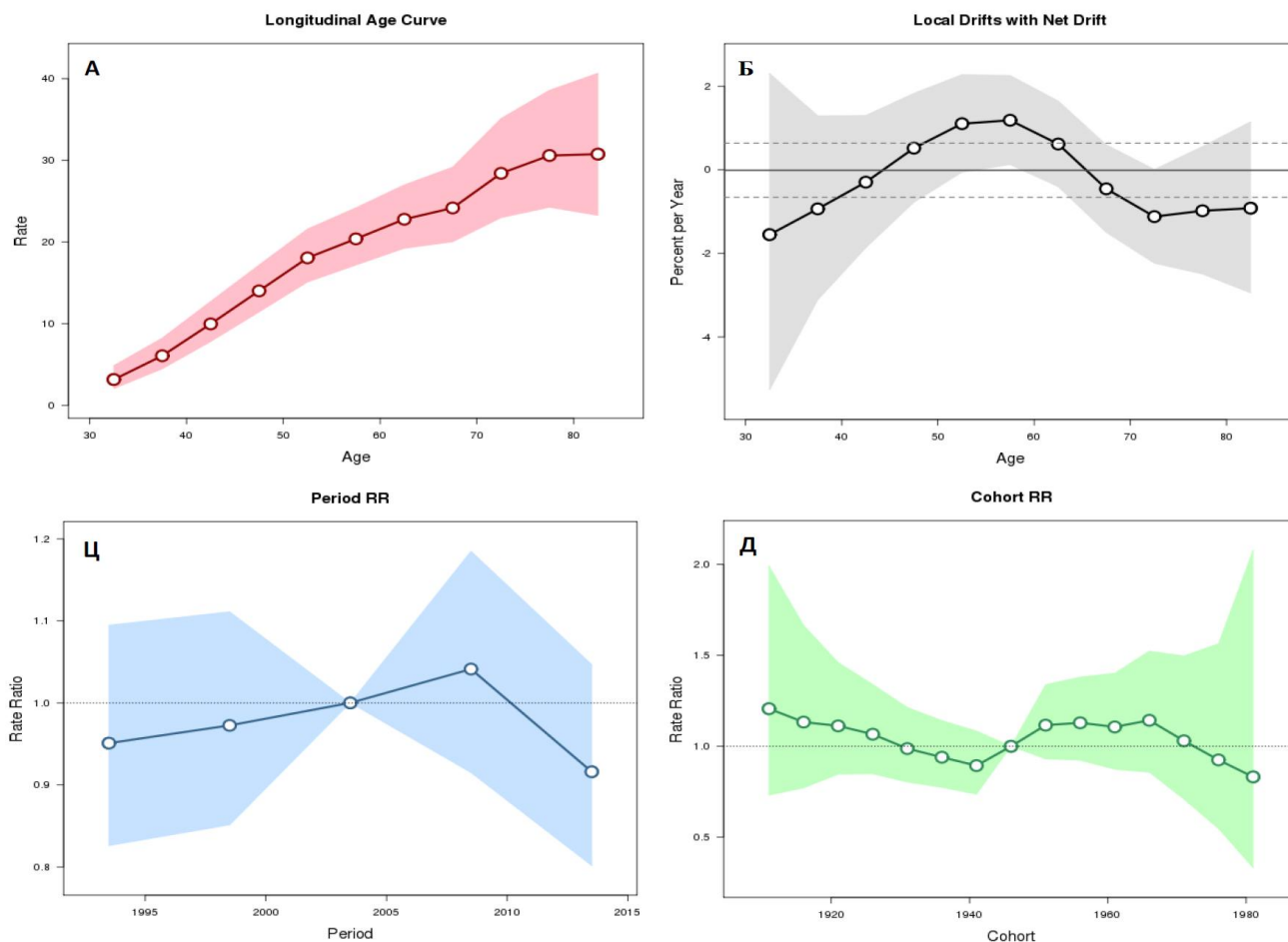
Према *age-period-cohort* анализи, процењене функције за морталитет од рака грлића материце у Републици Србији у периоду 1991-2015. године нису биле статистички значајне: тестови су показали статистички несигнификантне ефекте кохорти, периода и узраста ($p > 0,05$ за све) (Слика 1) [5].

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 | ASR/100.000 |
|---------------|--------|-------------|
| 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 К0 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 К0: 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 превасходно од стадијума болести у тренутку постављања дијагнозе.

Познавање етиопатогенезе рака грлића материце, превасходно 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.

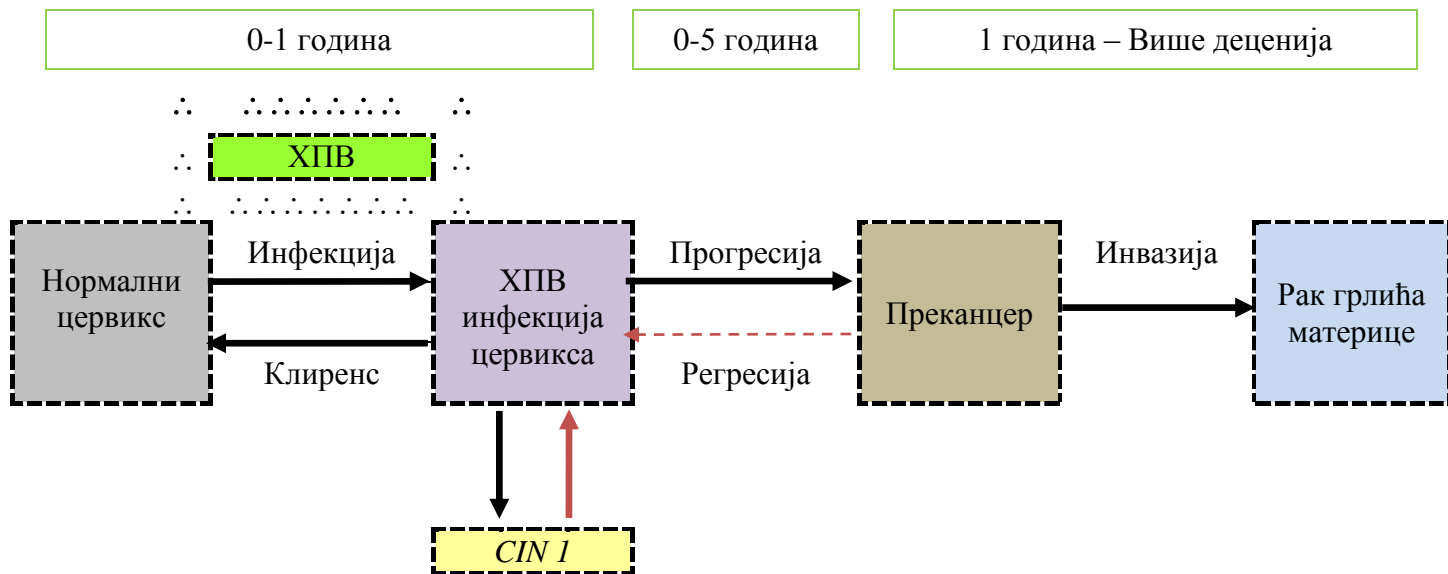
1.3.2.1. Скрининг

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 децентрализовани 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 оба 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 узнатрдовала 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.

1.3.2.1.1.1.2.1.2. 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:

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

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 анкетирања, 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 (боллови/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, престаашеност, 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 категорише 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 ендоцервикална 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”.

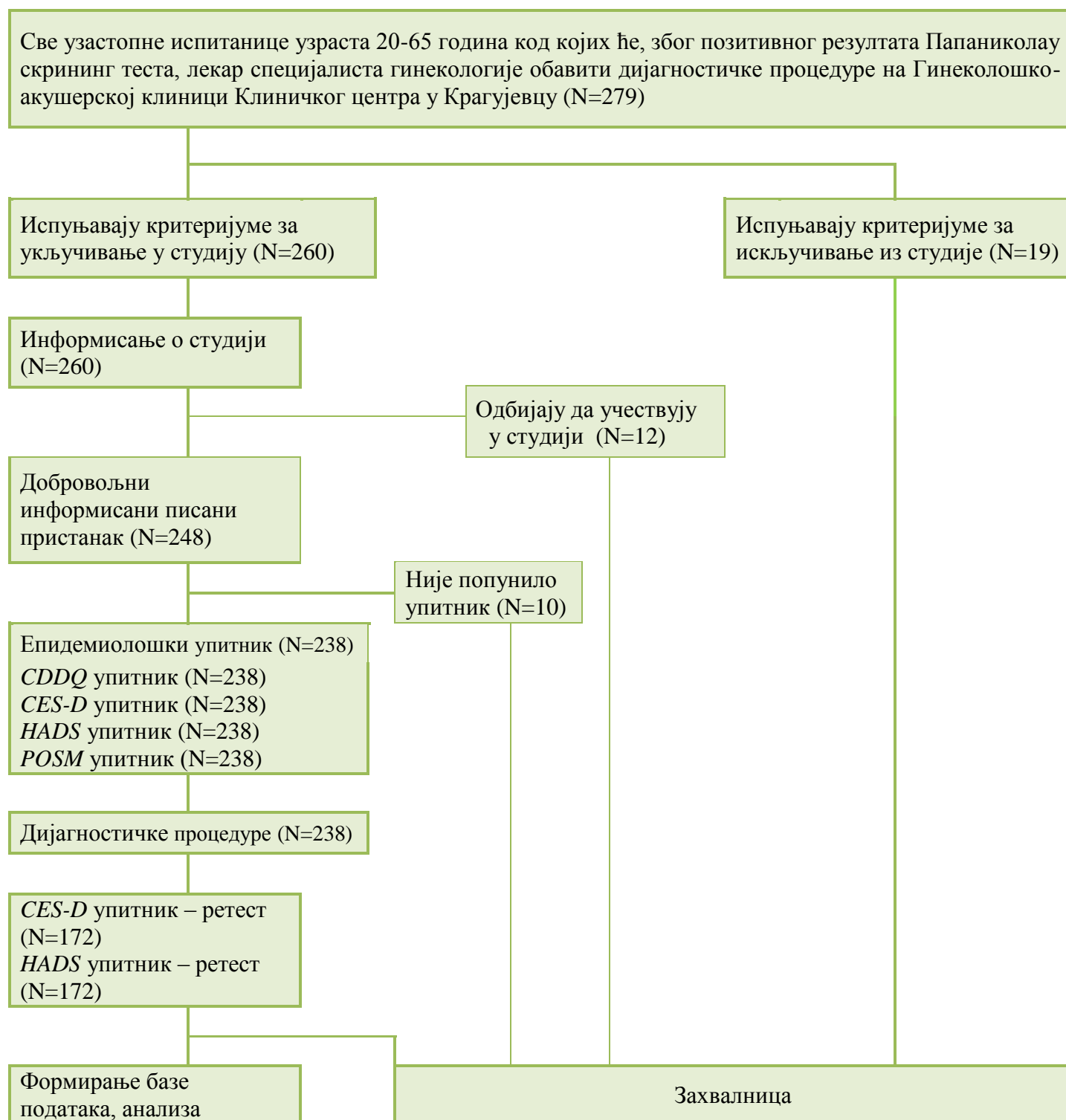
Током ове посете, учеснице су дале информисани добровољни писани пристанак за учешће у студији, попуниле „почетне” упитнике (епидемиолошки упитник и упитници *CDDQ*, *CES-D*, *HADS*, *POSM* – тестирање) и прошле дијагностичке поступке (колпоскопију / биопсију / ендоцервикалну киретажу). На овај начин 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: Вилкосонов (*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-Мејер-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 скорa. 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 учесница 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 fino 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 | Study time-point I (N=238) | Study time-point I&II (N=172) | P |
|---|-------------------------------|----------------------------------|---------|
| | 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) | 0,233* |
| -2 | 55 (25,5) | 33 (22,0) | |
| -≥3 | 136 (63,0) | 106 (70,7) | |
| Абортус | | | |
| -Не | 76 (35,2) | 42 (28,0) | 0,149* |
| -Да | 140 (64,8) | 108 (72,0) | |
| Укупан број абортуса | | | |
| -1 | 46 (32,9) | 33 (30,5) | 0,715* |
| -2 | 38 (27,1) | 30 (27,8) | |
| -≥3 | 56 (40,0) | 45 (41,7) | |
| Тип абортуса | | | |
| -Спонтани | 22 (15,7) | 14 (13,0) | 0,612* |
| -Намерни | 86 (61,4) | 68 (63,0) | |
| -И спонтани и намерни | 32 (22,9) | 26 (24,0) | |
| Абортус спонтани | | | |
| -Не | 86 (61,4) | 68 (63,0) | 0,805* |
| -Да | 54 (38,6) | 40 (37,0) | |
| Укупан број спонтаних абортуса | | | |
| -1 | 42 (77,8) | 31 (77,5) | 0,799* |
| -2 | 7 (13,0) | 4 (10,0) | |
| -≥3 | 5 (9,2) | 5 (12,5) | |
| Абортус намерни | | | |
| -Не | 22 (15,7) | 14 (13,0) | 0,543* |
| -Да | 118 (84,3) | 94 (87,0) | |
| Укупан број намерних абортуса | | | |
| -1 | 41 (34,7) | 33 (35,1) | 0,944* |
| -2 | 35 (29,7) | 26 (27,7) | |
| -≥3 | 42 (35,6) | 35 (37,2) | |
| Деца – икад | | | |
| -Да | 210 (88,2) | 145 (84,3) | 0,249* |
| -Не | 28 (11,8) | 27 (15,7) | |
| Укупан број деце | | | |
| -1 | 44 (21,0) | 26 (17,9) | 0,437* |
| -2 | 138 (65,7) | 97 (66,9) | |
| -≥3 | 28 (13,3) | 22 (15,2) | |

$\bar{X} \pm SD$ (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) | 0,711* |
| -≥21 | 54 (25,1) | 40 (26,8) | |
| 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) | 0,968* |
| -2 | 28 (13,0) | 19 (12,8) | |
| -≥3 | 78 (36,3) | 56 (37,6) | |
| Таблете за контрацепцију | | | |
| -Не | 195 (81,9) | 145 (84,3) | 0,595* |
| -Да | 43 (18,1) | 27 (15,7) | |
| Орална контрацепција – узраст **** | | | |
| -≤25 | 29 (67,4) | 20 (74,1) | 0,603* |
| -≥26 | 14 (32,6) | 7 (25,9) | |
| Орална контрацепција – трајање **** | | | |
| -<5 | 38 (88,4) | 24 (88,9) | 0,948* |
| -≥5 | 5 (11,6) | 3 (11,1) | |
| Орална контрацепција – прекиди **** | | | |
| -Да | 29 (67,4) | 21 (77,8) | 0,355* |
| -Не | 14 (32,6) | 6 (22,2) | |

$\bar{X}\pm SD$ (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} ±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} ±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} ±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> (N=238) | <i>Study time-point I&II</i> (N=172) | <i>P</i> |
|--|--------------------------------------|---|----------|
| | Број (%) | Број (%) | |
| Индекс телесне масе (кг/м²) | | | |
| -≤24,9 | 144 (60,5) | 104 (60,5) | |
| -≥25,0 | 94 (39,5) | 68 (39,5) | 0,994* |
| Просечни индекс телесне масе ($\bar{X} \pm SD$; Rang) | 24,3±4,2; 15,4-38,9 | 24,3±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* |

$\bar{X} \pm SD$ (аритметичка средина±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 | <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>Рак грлића материце</i> | | | |
| -Не | 215 (90,3) | 155 (90,1) | |
| -Да | 23 (9,7) | 17 (9,9) | 0,941 |
| <i>Степен сродства</i> | | | |
| -Први | 15 (65,2) | 13 (76,5) | |
| -Други | 4 (17,4) | 0 (0,0) | |
| -Трећи | 3 (13,0) | 3 (17,6) | |
| -Четврти | 1 (4,3) | 1 (5,9) | 0,904 |
| <i>Други гинеколошки малигни тумори</i> | | | |
| -Не | 209 (87,8) | 154 (89,5) | |
| -Да | 29 (12,2) | 18 (10,5) | 0,590 |
| <i>Степен сродства</i> | | | |
| -Први | 22 (75,9) | 17 (94,4) | |
| -Други | 3 (10,3) | 0 (0,0) | |
| -Трећи | 3 (10,3) | 1 (5,6) | |
| -Четврти | 1 (3,4) | 0 (0,0) | 0,200 |
| <i>Остале локализације малигнух тумора</i> | | | |
| -Не | 168 (70,6) | 124 (72,1) | |
| -Да | 70 (29,4) | 48 (27,9) | 0,740 |
| <i>Степен сродства</i> | | | |
| -Први | 38 (54,3) | 29 (60,4) | |
| -Други | 23 (32,9) | 11 (22,9) | |
| -Трећи | 8 (11,4) | 7 (14,6) | |
| -Четврти | 1 (1,4) | 1 (2,1) | 0,687 |

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> | <i>P</i> |
|---|---------------------------|----------------------------------|----------|
| | (<i>N=238</i>) | (<i>N=172</i>) | |
| | 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>Study time-point I&II</i> | <i>P</i> |
|----------------------|---------------------------|----------------------------------|----------|
| | (<i>N=238</i>) | (<i>N=172</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 \pm 4,21 | 6,36 \pm 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 \pm 9,56 | 12,74 \pm 9,15 | 0,025** |
| Ранг | 0-43 | 0-38 | |

$\bar{X}\pm SD$ (аритметичка средина \pm 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>N=172</i>) | <i>Study time-point II</i> (<i>N=172</i>) | <i>r</i> | <i>P</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 аксиозности 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 (Confidence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

На табели 31. 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 „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 анализирала 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 малигнух 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 малигнух 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 (Conficence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

На табели 33. 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 „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.

Близак 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 | | | |

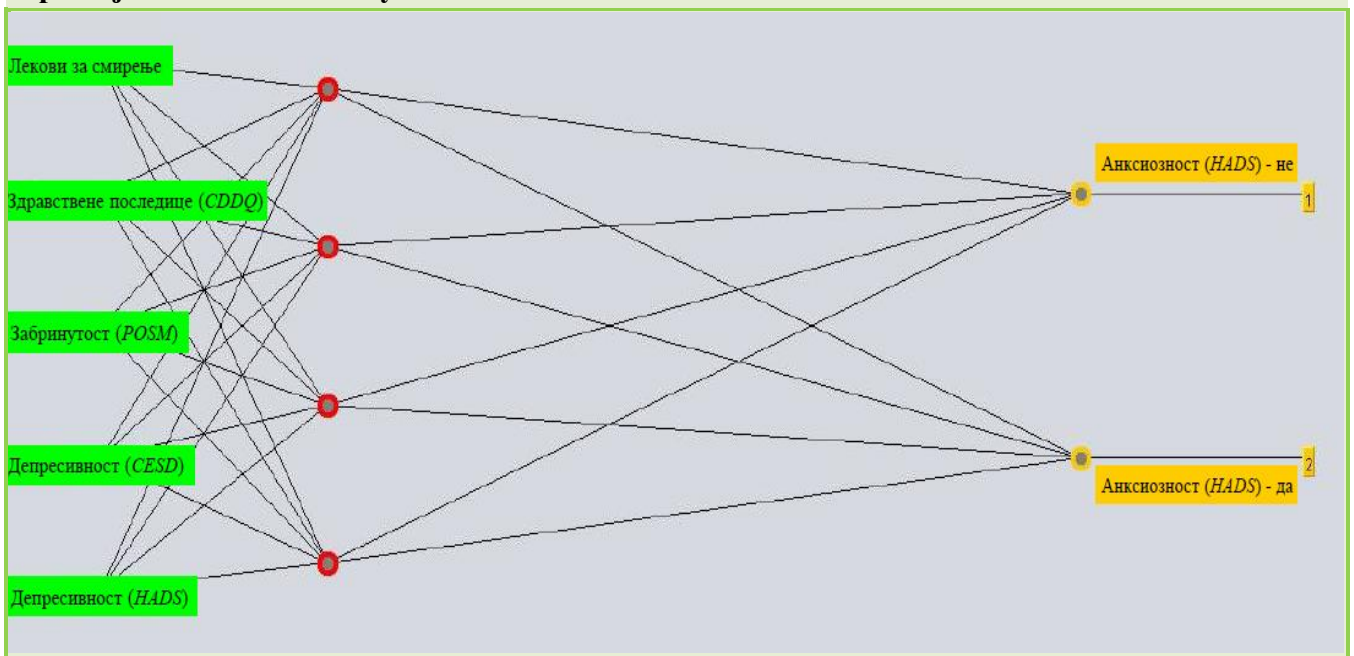
β (Стандардизовани коефицијент бета); 95%CI (Confidence Interval= интервал поверења); P (Probability=вероватноћа).

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

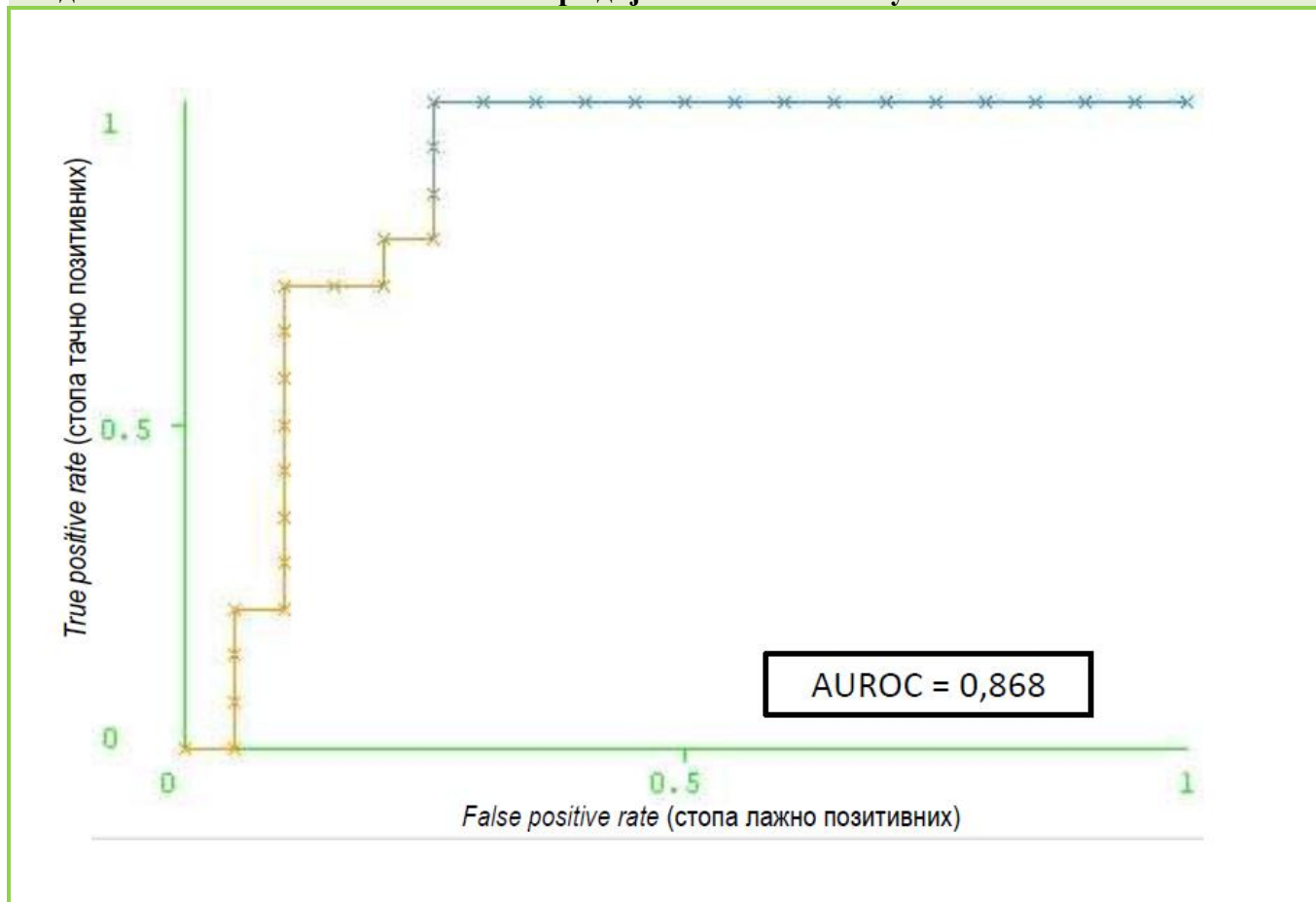
| Мере за евалуацију | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|--------------------|--|---|--|---|
| Тачност | 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

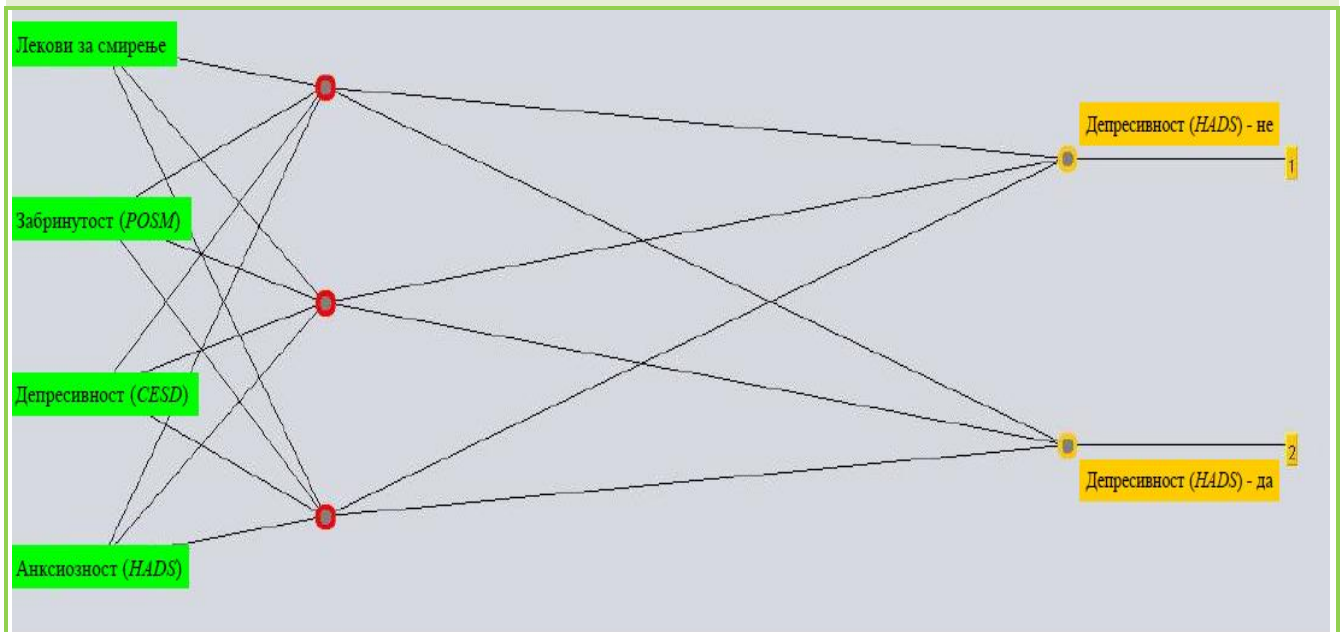
Површина испод ROC криве (AUC) показује да је предиктивни модел за анксиозност по *HADS* скали веома добар класификатор (AUC 0,868 за анксиозност) (Графикон 2).

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

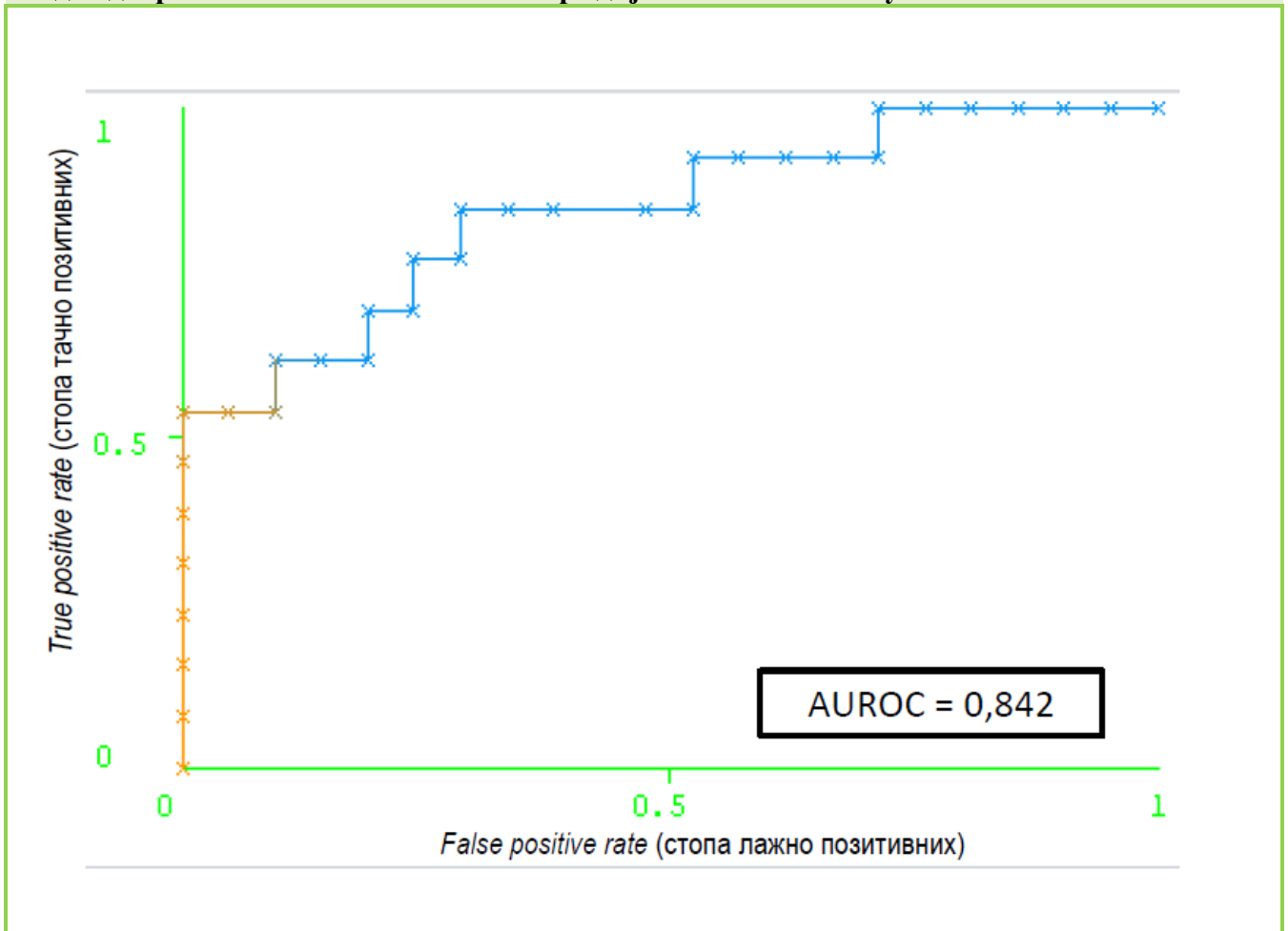
| Мере за евалуацију | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|--------------------|--|---|--|---|
| Тачност | 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).

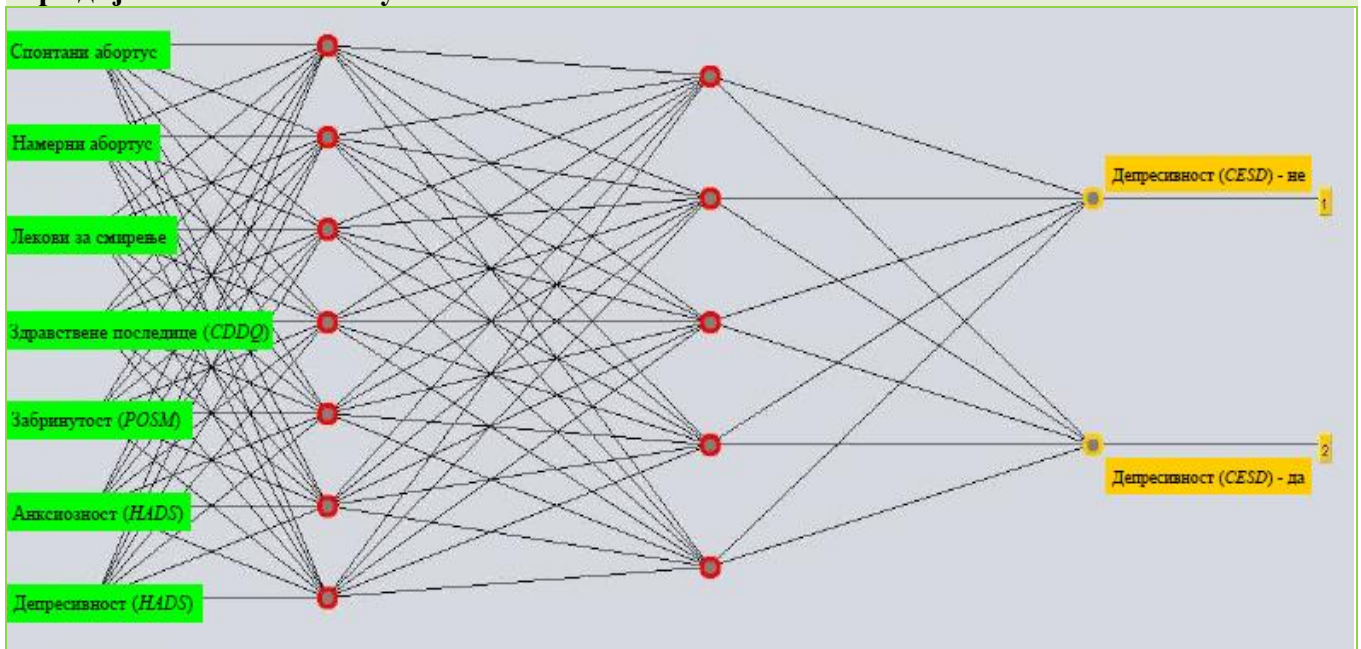
Графикон 4. Процена успешности модела у класификацији: ROC крива за предиктивни модел депресивности по HADS скали пре дијагностичких поступака



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

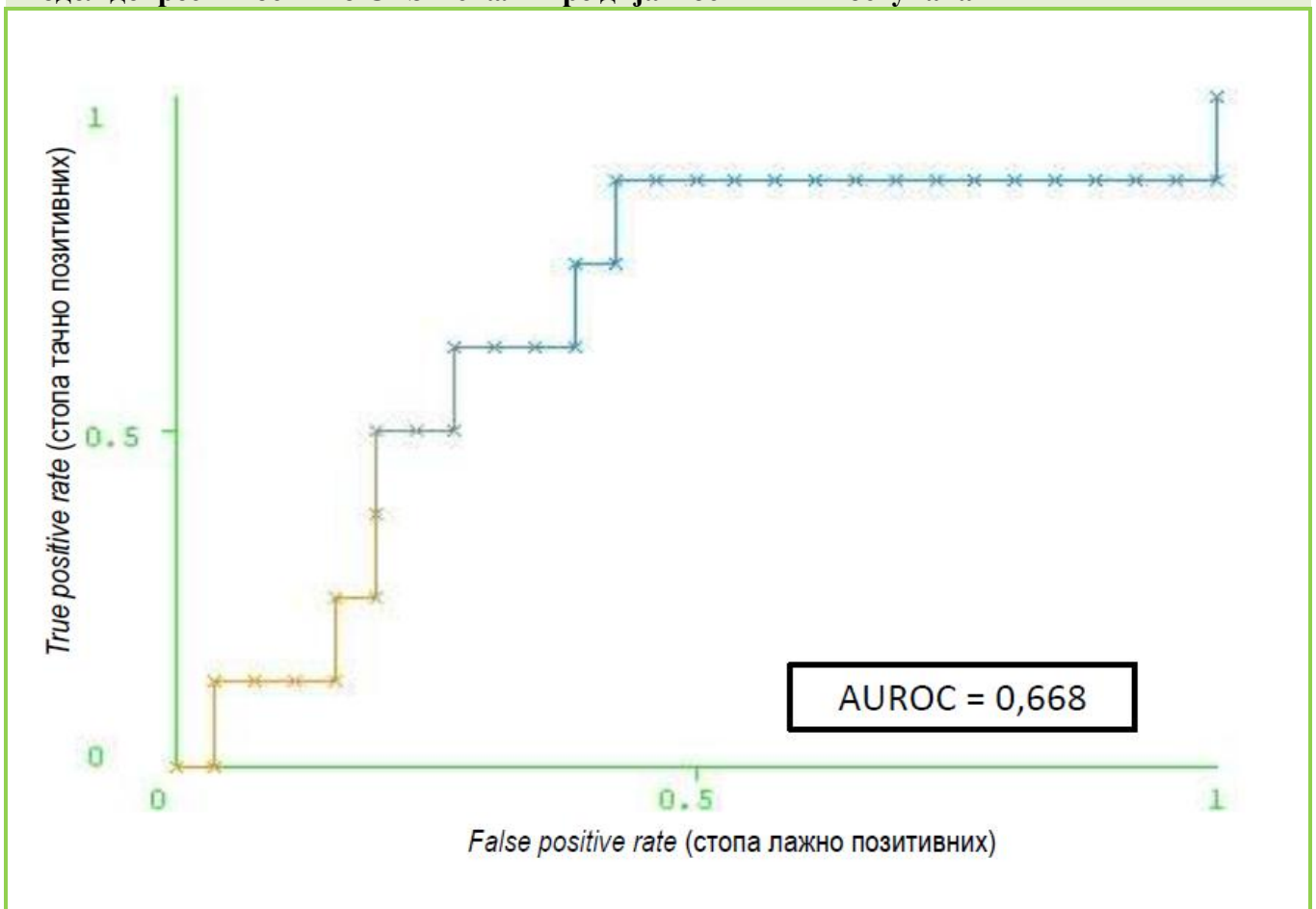
| Мере евалуацију | за | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|-------------------|----|--|---|--|---|
| Тачност | | 71,0145% | 64,7059% | 71,7391% | 70,5882% |
| Карпа | | 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

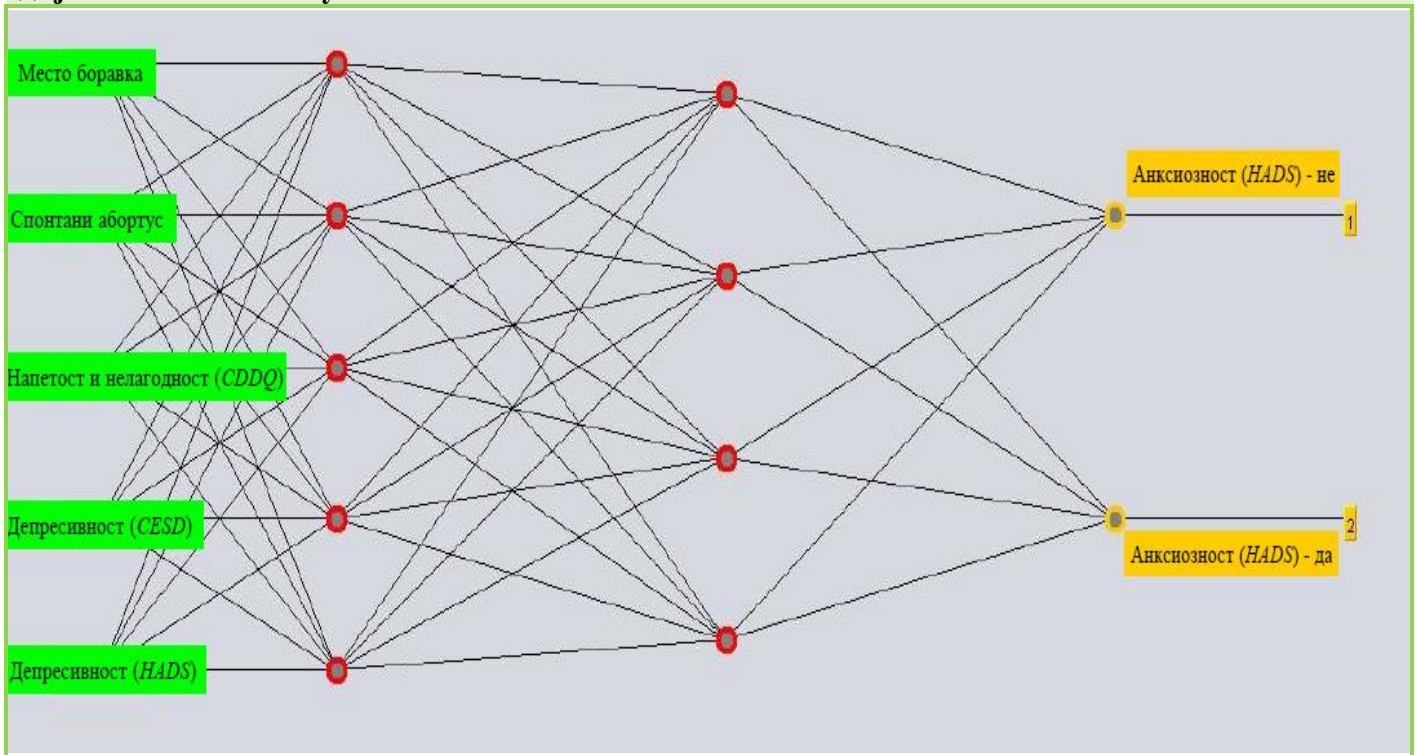
Нижа вредност AUC од 0,668 коју има модел за предикцију депресивности по *CESD* скали указује да се ради о мање добром класификатору, имајући у виду да се вредности $AUC > 0,7$ сматрају прихватљивим када се врше предвиђања у истраживањима психолошких и психијатријских домена (Графикон 6). Жене код којих 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

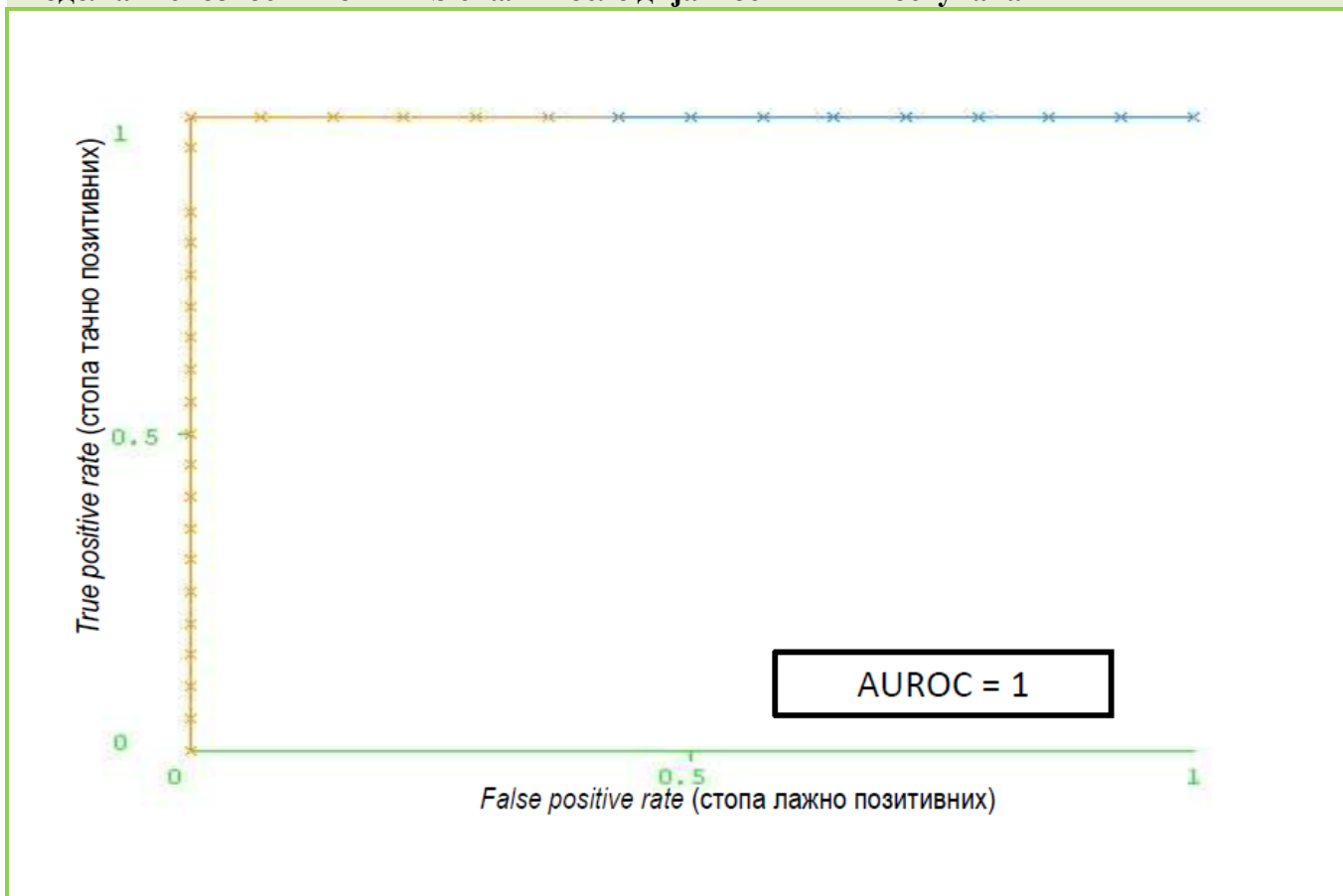
| Мере евалуацију | за | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|-------------------|----|--|---|--|---|
| 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

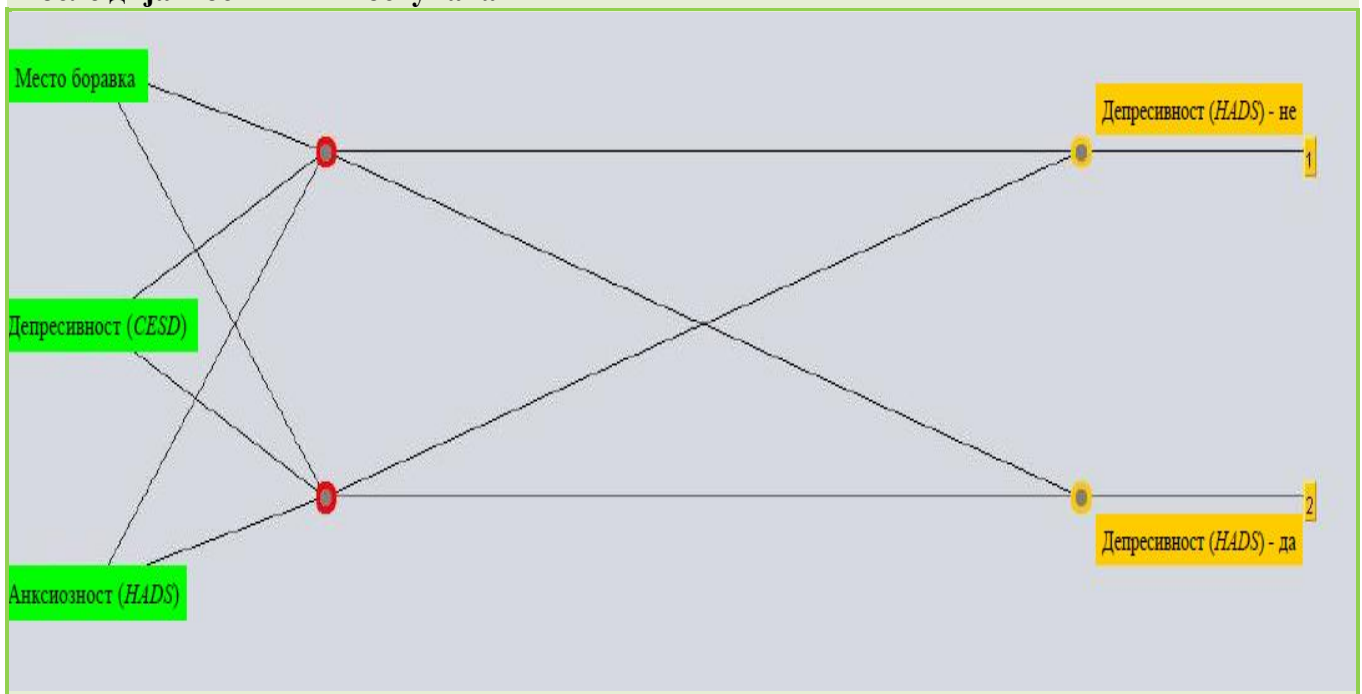
Одличне карактеристике модела као класификатора огледају се у *ROC* вредности од 1, високој вредности *Kappa* статистике (0,6792) и *Matthews*-овог коефицијента корелације (Графикон 8).

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

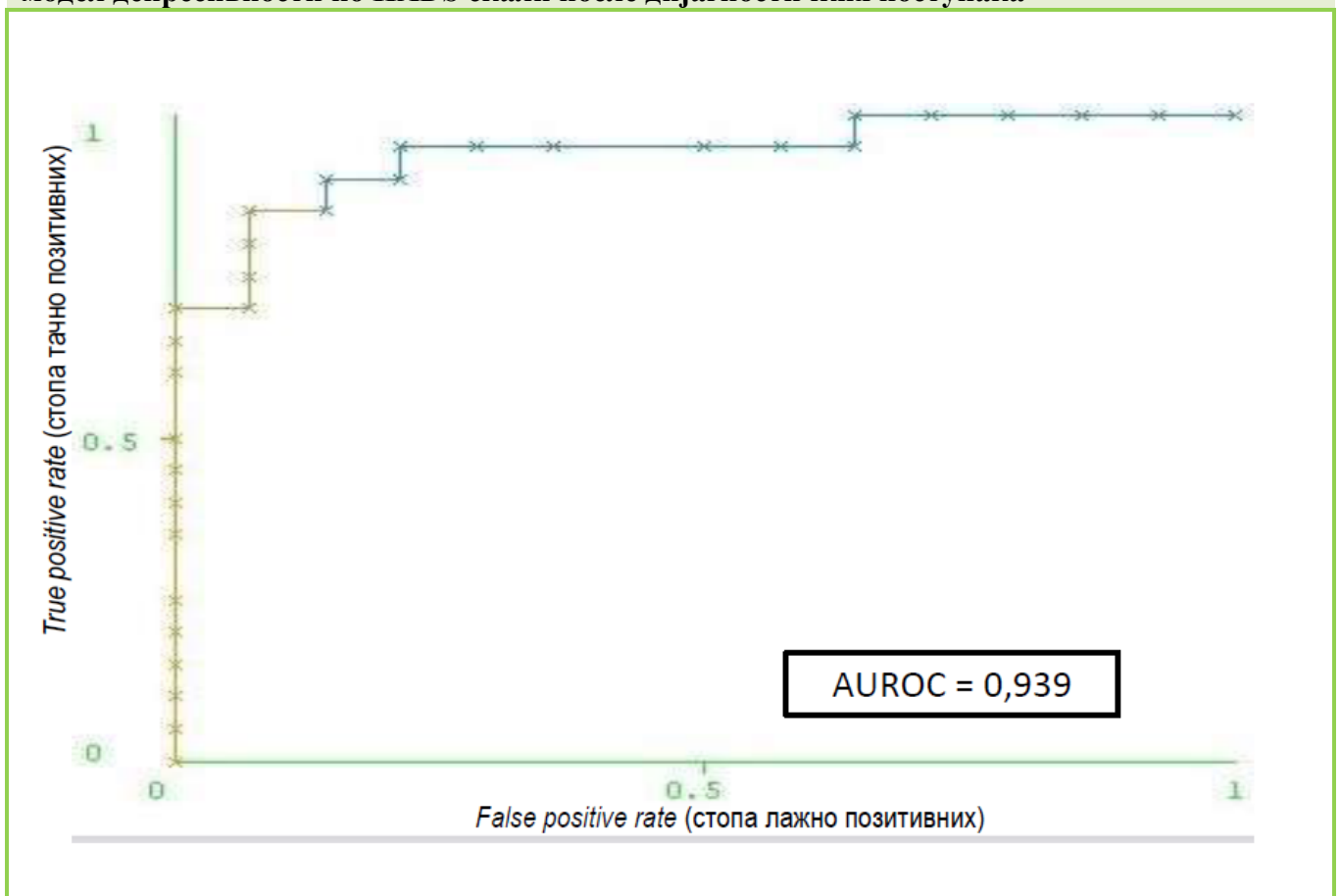
| Мере евалуацију | за | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|-------------------|----|--|---|--|---|
| Тачност | | 77,5362% | 61,7647% | 89,8551% | 88,2353% |
| Карпа | | 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

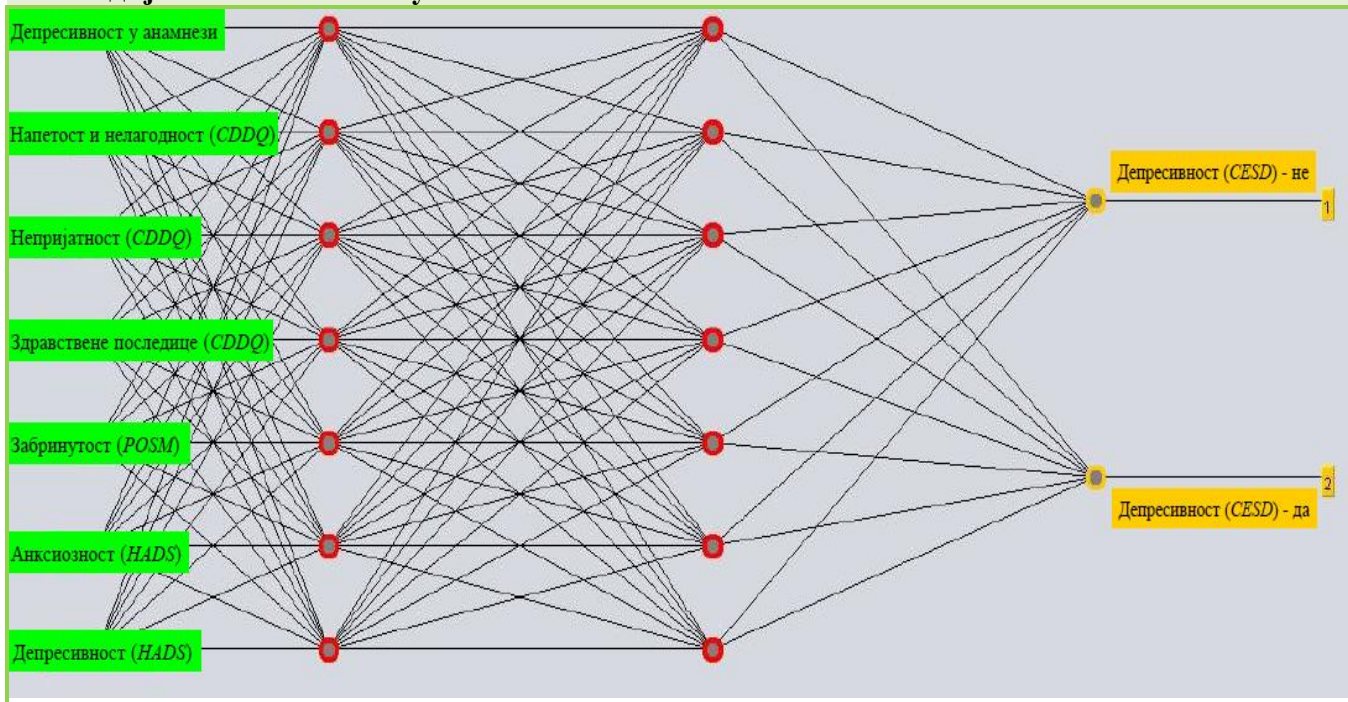
Одличне перформансе модела као предиктора огледају се у веома високом слагању између стварне и предвиђене класе ($MCC=0,768$), као и у површини испод ROC криве (Графикон 10).

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

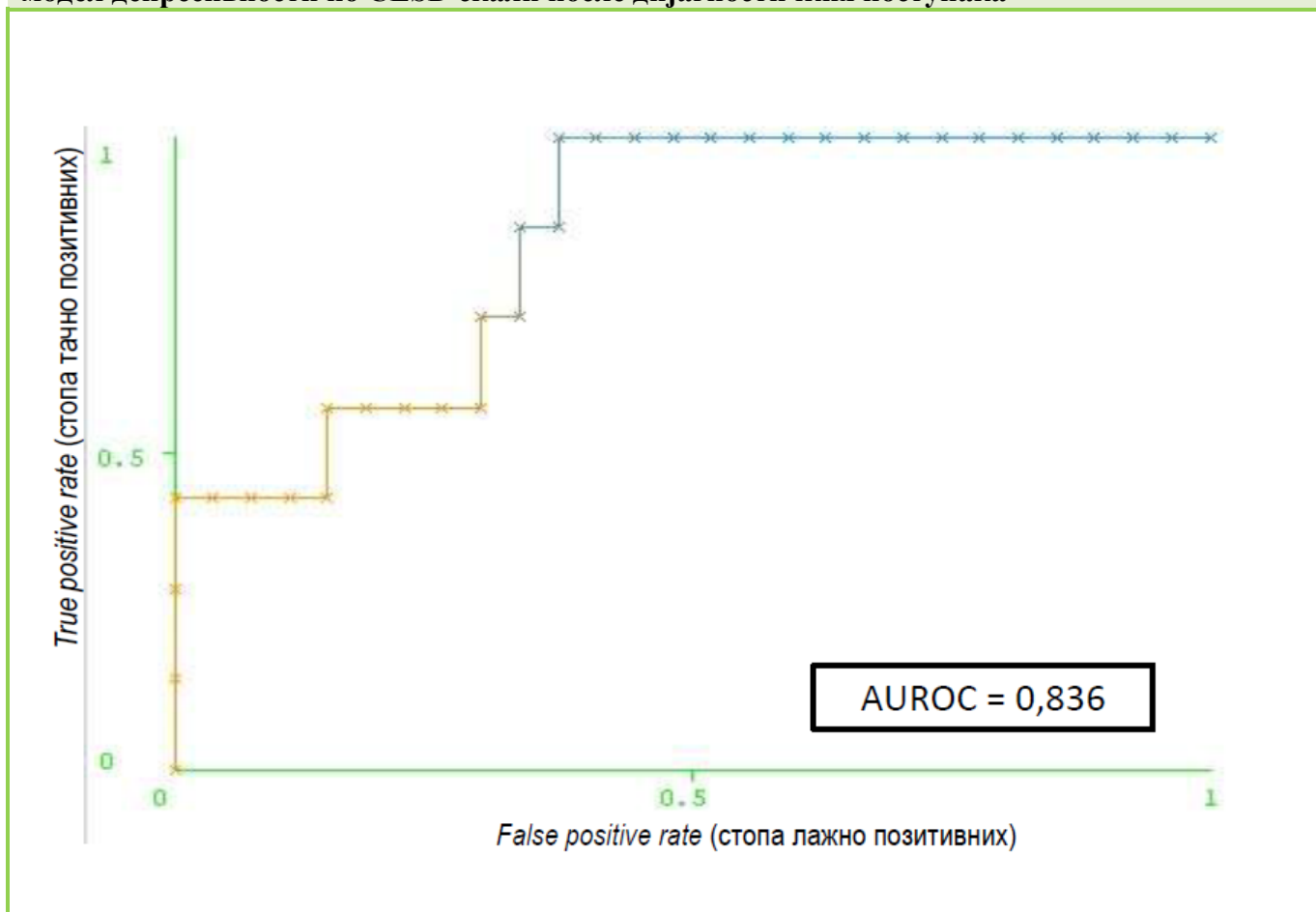
| Мере евалуацију | за | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са свим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са свим атрибутима | Модел: Тренинг + валидациони сет инстанци** са селектованим атрибутима | Модел: Тест сет инстанци са селектованим атрибутима |
|-------------------|----|--|---|--|---|
| 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 анксиозност | HADS депресивност | CESD 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 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 редукацију 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* скова 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* скова од $6,6 \pm 3,7$; ранг 0-20) [208]. У истој студији, средња вредност *HADS* подскала 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 скова 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 скова на *HADS* скали од ≥ 8 [121]. У истој групи жена, на крају периода праћења од 30 месеци, проценат значајног нивоа 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 поткатегије 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 душло, 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 скора 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 скор 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 напетостју 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 – $51,47 \pm 12,73$; арбитарна 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 нивоа 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 нивоа 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 препознатих 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 ефективност 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 учесталашћу 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 незараznih 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: IARCPress; 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. *Ecancermedicalsecience.* 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. Cogliano 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, Whynes 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, Whyne 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. Monsonego 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 Gend 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, Gervaise 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 Communalities 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.

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-ov* коефицијент корелације);
- ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*);
- AUROC (*Area Under the Receiver Operating Characteristics*).

Биографија

Др Ирена Илић је рођена 18.03.1990. у Крагујевцу. Основну школу „Радоје Домановић“ у Крагујевцу и Прву крагујевачку гимназију завршила је као носилац дипломе „Вук Стефановић Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је 2009/2010. године, а дипломирала јула 2015. године са просечном оценом 9,81 и стекла звање доктор медицине. Током студија од стране Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу добијала је похвале за највиши просек након завршене прве, друге, треће, четврте и пете године студија. Након шесте године студија проглашена је за најбољег студента генерације у 2015. години. Добитник је стипендије Фонда „Академик Драгослав Срејовић“ у Крагујевцу. У Српском лекарском друштву у Београду је за Ђурђевдан 2016. године добила награду као најбољи дипломирани студент медицине. Обавезан лекарски стаж је обавила 2015/2016. године у Дому здравља „Крагујевац“. Стручни испит за доктора медицине је положила 22.02.2016. године пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије. Докторске академске студије је уписала школске 2015/2016. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, као стипендиста Факултета. Укупна просечна оцена на докторским академским студијама је 10. Усмени докторски испит положила је јуна 2017. године са оценом 10. Добитник је стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научноистраживачке пројекте Министарства у 2016. години. Специјалистичке студије из Епидемиологије уписала је априла 2017. године. Од 01.06.2017. године је ангажована на научно-истраживачком пројекту „Епидемиолошка истраживања“ (евиденциони број 175042) Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Запослена је као истраживач-приправник на Медицинском факултету Универзитета у Београду од 01.06.2017. године, а од 04.09.2019. године као истраживач-сарадник. Одлично познаје рад на рачунару (*SPSS, SAS-STATA, REVIEW MANAGER, EndNote, SEER*Stat, CanSurv, Joinpoint Regression Analysis Software, Comprehensive Meta-Analysis Software, Weka Waikato*) и перфектно говори, чита и пише енглески језик. Члан је Српског лекарског друштва.

Аутор је или коаутор 22 рада у међународним часописима (категорије M21-M23).

Библиографија

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20)

1. **Ilic I**, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M, Grujicic SS. 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. **IF=2.776**
2. **Ilic I**, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M, Grujicic SS. 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. **IF=1.746**
3. **Ilic I**, Ilic M, Grujicic SS. Trends in cerebrovascular diseases mortality in Serbia, 1997–2016: a nationwide descriptive study. *BMJ Open*. 2019; 9(2):e024417. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024417. **IF=2.376**
4. Ilic M, Kocic S, Radovanovic D, Macuzic IZ, **Ilic I**. Trend in esophageal cancer mortality in Serbia, 1991-2015 (a population-based study): an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. *J BUON*. 2019;24(3):1233-9. **IF=1.379**
5. **Ilic I**, Grujicic Sipetic S, Radovanovic D, Ilic M. Cigarette Smoking and E-Cigarette Use by Pharmacy Students in Serbia. *Behav Med*. 2019:1-9. **IF=2.344**
6. Ilic M, Spahic S, Spahic M, Spahic O, **Ilic I**, Tiodorovic B. Tuberculosis outbreak in a grammar school, Serbia, 2016. *Ann Ist Super Sanita*. 2019; 55(1):55-8. **IF=2.172**
7. Ilic M, Grujicic Sipetic S, Ristic B, **Ilic I**. Myocardial infarction and alcohol consumption: A case-control study. *PLoS One*. 2018; 13(6):e0198129. doi: 10.1371/journal.pone.0198129. **IF=2.776**
8. M. Ilic and **I. Ilic**. 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 **IF=3.822**
9. M. Ilic and **I. Ilic**. Ischemic heart disease mortality in Serbia, 1991-2013; a joinpoint analysis. *Indian J Med Res* 2017;146(6):746-53. **IF=1.508**
10. Ilic M, **Ilic I**. The last major outbreak of smallpox (Yugoslavia, 1972): The importance of historical reminders. *Travel Med Infect Dis* 2017; 17:69-70. **IF=4.450**
11. Ilic M, **Ilic I**. Diabetes mortality in Serbia, 1991-2015 (a nationwide study): A joinpoint regression analysis. *Prim Care Diabetes*. 2017; 11(1):78-85. **IF=1.702**
12. Petrovic M, Antonic R, Bagi B, **Ilic I**, Kocovic A, Milosavljevic M, Nedovic N, Pejcic A, Vapljanin M, Sabanovic A, Jankovic S. Inappropriate prescribing of antibiotics to patients with acute bronchitis. *Vojnosanit Pregl* 2017 (in press). doi: 10.2298/VSP170731153P **IF=0.405**
13. Ilic M, Todorovic Z, Jovanovic M, **Ilic I**. The burnout syndrome among medical students at one University in Serbia: Validity and reliability of the Maslach Burnout Inventory - Student Survey. *Behav Med*. 2016;43(4):323-28. **IF=2.390**
14. Ilic M, **Ilic I**. Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(44):9694-9705. **IF=3.365**
15. Ilic M, **Ilic I**. Gender disparities in mortality from infectious diseases in Serbia, 1991–2014: a time of civil wars and global crisis. *Epidemiol Infect* 2016; 144(12):2473-84. **IF=2.075**

16. **Ilic I**, Jankovic S, Ilic M. Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis. PLoS One 2016; 11(8):e0161912. doi: 10.1371/journal.pone.0161912. **IF=2.806**
17. Ilic M, K. Radoman, S. Konevic, **Ilic I**. Liver cancer mortality and food consumption in Serbia, 1991-2010; ecological study. Cent Eur J Public Health 2016; 24(2):103-8. **IF=0.682**
18. Ilic M, **Ilic I**. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991-2010: an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. Chin J Cancer 2016; 35(1):55. doi: 10.1186/s40880-016-0118-y. **IF=4.111**
19. Ilic M, **Ilic I**. Prostate cancer mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. J Public Health (Oxf) 2016; 38(2):e63-7. **IF=2.125**
20. Ilic M, **Ilic I**. Suicide in Serbia. Journal of Affective Disorders 2016; 193:187-93. **IF=3.432**
21. Ilic M, **Ilic I**, Stojanovic G, Zivanovic-Macuzic I. Association of the consumption of common food groups and beverages with mortality from cancer, ischemic heart disease and diabetes mellitus in Serbia, 1991-2010; ecological study. BMJ Open 2016; 6(1): e008742. doi:10.1136/bmjopen-2015-008742. **IF=2.369**
22. Ilic M, **Ilic I**. Malignant lymphatic and hematopoietic neoplasms mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. PLoS One 2014; 9(10):e109379. doi: 10.1371/journal.pone.0109379. **IF=3.234**

Зборници међународних научних скупова (M30)

1. **Ilić I**, Rančić N, Ilić M. PHARMACY STUDENT'S PERCEPTIONS OF ELECTRONIC CIGARETTES: A CROSS-SECTIONAL STUDY. 51st Days of Preventive Medicine – International Congress. Niš, 26-29. September, 2017. Abstract book: p. 108. **M34**
2. **Ilić I**, Rančić N, Ilić M. STROKE MORTALITY TRENDS IN SERBIA, 1991-2013. 51st Days of Preventive Medicine – International Congress. Niš, 26-29. September, 2017. Abstract book: p. 214. **M34**
3. **Ilić I**, Rančić N, Ilić M. BEVACIZUMAB AND IRINOTECAN BASED CHEMOTHERAPY REGIMENS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER: A META ANALYSIS SURVIVAL OUTCOMES. 51st Days of Preventive Medicine – International Congress. Niš, 26-29. September, 2017. Abstract book: p. 215. **M34**
4. **Ilić I**, Ilić M, Jakovljević V. CORONARY HEART DISEASE AND STROKE MORTALITY IN MIDDLE AGED IN SERBIA: JOINPOINT ANALYSIS. 2ND European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS-ES). Belgrade, October 8th – 10th, 2015. Abstract book: p. 115. **M34**
5. Ilić M, Jakovljević V, **Ilić I**, Todorović Ž, Jovanović M, Tončev G. IMPACT OF ANEMIA ON ONE-YEAR SURVIVAL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE. 2ND European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS-ES). Belgrade, October 8th – 10th, 2015. Abstract book: p. 116. **M34**
6. **Ilic I**. LARYNGEAL CANCER MORTALITY IN SERBIA, 1991-2010: A JOINPOINT ANALYSIS. The second Global Students' Conference of Biomedical Sciences. Belgrade, from 15th to 18th October 2015. Abstract book: p. 114. **M34**

ПРИЛОГ

8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:
РБ

Идентификациони број:
ИБР

Тип документације:
ТД

Монографска публикација

Тип записа:
ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:
ВР

Докторска дисертација

Аутор:
АУ

Ирена Илић

Ментор/коментор:
МН

др сци. мед. Сандра Шипетић Грујичић,
редовни професор
др сци. мед. Горан Бабић, доцент

Наслов рада:
НР

Процена анксиозности и депресивности жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака

Језик публикације:
ЈП

Српски (ћирилица)

Језик извода:
ЈИ

Српски (ћирилица)/Енглески

Земља публикавања:
ЗП

Србија

Уже географско подручје:
УГП

Србија

| | |
|--|--|
| Година: ГО | 2019. |
| Издавач: ИЗ | Ауторски репринт |
| Место и адреса: МС | 34000 Крагујевац, Србија Светозара Марковића 69 |
| Физички опис рада: ФО | 181 страна, 9 поглавља, 12 графикона, 4 табела, 3 слике и 243 референце |
| Научна област: | Медицина |
| Научна дисциплина: ДИ | Клиничка и експериментална фармакологија |
| Предметна одредница/ кључне речи ПО | скрининг за рак грлића материце, позитивни налаз, дијагностички поступци, анксиозност, депресивност |
| УДК | |
| Чува се: ЧУ | У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69 34000 Крагујевац, Србија |
| Важна напомена: ВН | |
| Извод: ИД | |
| | 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.

Датум прихватања теме од стране ННВ: 30.01.2019. године
ДП

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

1. Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;
3. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан.

8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type: Monographic publication
DT

Type of record: Textual printed material
TR

Contents code: PhD thesis
CC

Author: Irena Ilić
AU

Menthor/co-mentor Full professor Sandra Šipetić Grujičić,
MN MD, PhD
Assistant professor Goran Babić, MD, PhD

Title: Assessment of anxiety and depression in women
TI with positive Papanicolaou screening test before and
after diagnostic procedures

Language of text: Serbian (Cyrillic)
LT

Language of abstract: Serbian (Cyrillic)/English

Country of publication: Serbia
CP

Locality of publication: Serbia
LP

Publication year: 2019.
PY

Publisher: Author reprint
PU

Publication place: 34000 Kragujevac, Serbia
PP Svetozara Markovića 69

Physical description: 181 pages, 9 chapters, 12 figures, 41 tables,
PD 3 images and 243 references

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Clinical and experimental pharmacology
SD

Subject/key words: cervical cancer screening, positive smear,
SKW diagnostic procedures, anxiety, depression

UDC

Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences,
HD University of Kragujevac,
Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac

Note:
N

Abstract:
AB

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.

Accepted by the Scientific Board on: 30.01.2019.
ASB

Defended on:
DE

Thesis defended board
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB

1. Associate professor Aleksandra Dimitrijević, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, chairman;

2. Associate professor Biljana Miličić, MD, PhD, Faculty of Stomatology, University of Belgrade, member;
3. Associate professor Vladimir Janjić, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, member.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ирена Илић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Процена анксиозности и депресивности жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 27.11.2019. године,

Ирена Илић

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ирена Илић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена анксиозности и депресивности жена са позитивним Папаниколау скрининг тестом пре и после дијагностичких поступака

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

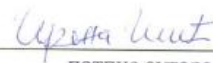
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 27.11.2019. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/>

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. **Ilic I**, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M and 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 Jun 12;14(6):e0218070. doi: 10.1371/journal.pone.0218070. eCollection 2019. **M22; IF=2,766**
2. **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;29:996-1002. doi: 10.1136/ijgc-2019-000219). **M23; IF=1,746**
3. **Ilic I**, Ilic M, Grujicic SS. Trends in cerebrovascular diseases mortality in Serbia, 1997–2016: a nationwide descriptive study. BMJ Open. 2019; 9(2):bmjopen-2018. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024417. **M22; IF=2,376**

RESEARCH ARTICLE

Psychological distress among women with abnormal pap smear results in Serbia: Validity and reliability of the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire

Irena Ilic^{1*}, Goran Babic², Aleksandra Dimitrijevic², Milena Ilic³, Sandra Sipetic Grujicic⁴

1 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, **2** Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia, **3** Department of Epidemiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia, **4** Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

* ajrini10@gmail.com



Abstract

Background

Receiving report of an abnormal finding from a Pap screening test in women often leads to psychological distress.

Objectives

The purpose of this study was to assess the reliability and validity of the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire (CDDQ) among women in Serbia.

Methods

In 2017, we conducted a cross-sectional study involving 154 consecutive women attending cervical cancer screening who had received abnormal Pap smear results.

Results

Reliability assessment showed good internal consistency for all CDDQ subscales (Tension and discomfort: Cronbach's $\alpha = 0.844$; Embarrassment: $\alpha = 0.864$; Sexual and reproductive consequences: $\alpha = 0.867$; and Health consequences: $\alpha = 0.913$). The test-retest reliability showed that the correlation coefficients (between 0.805 and 0.983) were significant at the 0.01 level for all of the Serbian CDDQ subscales. Principal Axis Factoring with Direct Oblimin rotation indicated four main components that explain 55.0% of variance.

Conclusion

The Serbian version of the CDDQ scale is a valid and reliable instrument for the assessment of psychological distress among women with abnormal Pap smear results.

OPEN ACCESS

Citation: Ilic I, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M, Sipetic Grujicic S (2019) Psychological distress among women with abnormal pap smear results in Serbia: Validity and reliability of the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire. PLoS ONE 14(6): e0218070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070>

Editor: Cheng-Shi Shiu, University of California Los Angeles, UNITED STATES

Received: August 2, 2018

Accepted: May 25, 2019

Published: June 12, 2019

Copyright: © 2019 Ilic et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are available within the paper, its Supporting Information files and from the Harvard Dataverse (<https://doi.org/10.7910/DVN/NV9GJD>).

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

A substantial decline in cervical cancer mortality rates has been noted following the introduction of high-coverage high-quality screening programs in developed countries [1]. In Serbia, as in other countries with limited resources, less than a third of cervical cancer cases are discovered in the early stage of illness, whilst in most patients later stages are found [2–4]. Achieving high rates of screening coverage is a challenge for both developing and developed countries.

Receipt of a report of abnormal finding from a Pap screening test in women often leads to withdrawal from participation in further monitoring and follow-up testing [5]. One of the reasons for nonadherence to follow-up after an abnormal Pap test result is psychological distress [6]. Psychological distress is defined as a state of emotional suffering characterized by symptoms of depression (e.g., sadness, hopelessness) and anxiety (e.g., restlessness, feeling tense) [7]. The main limitations of some of the previous studies that have been conducted with the objective of assessing psychological distress in women with abnormal Pap smear results include the use of general health questionnaires, non-validated questionnaires, or small study samples [8]. So far, only a few specific questionnaires have been developed for the assessment of psychological distress in women with abnormal cervical cancer screening results: the Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire (PEAPS-Q) [9], the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire (CDDQ) [10], the Process and Outcome Specific Measure (POSM) [6]. Considering that the POSM is a questionnaire that was used in research in women with borderline and other low-grade abnormal smears and taking into consideration that the screening program in Serbia predicts that all women with abnormal Pap results are referred to further procedures (colposcopy, etc.), the CDDQ was the appropriate scale for the measurement of psychological distress.

In 2004 in the United States of America, Shinn et al [10] developed the CDDQ as an instrument for measuring the perception of diagnostic procedures and distress in women with positive screening tests for cervical cancer. The basis for the development of CDDQ was the PEAPS-Q, a scale developed in 1995 by Bennetts et al [9] for measuring psychosocial distress experienced by women undergoing follow-up investigation after an abnormal Pap smear result in Australia. The PEAPS-Q consists of 14 items and 4 factors: experience of medical procedures, beliefs and changes in perception of oneself, worry about infectivity and effect on sexual relationships. The PEAPS-Q is a validated scale, with good internal consistency ($\alpha = 0.84$) and high test-retest reliability ($r = 0.88$) [9]. In order to make it more understandable for American and Canadian women, Shinn et al [10] significantly modified the PEAPS questionnaire and subsequently developed the CDDQ scale through 3 phases with 3 separate samples consisting of 661 women undergoing colposcopy after an abnormal Pap smear finding: phase I (the PEAPS-Q was administered to 253 colposcopy patients, and 20 new items were generated), phase II (the modified PEAPS-Q was administered to a new sample of 89 colposcopy patients, and 2 of the new items were dropped since they were not easily understood by patients), and phase III (the modified items were administered to a new sample of 319 patients undergoing colposcopy, and there were no further concerns about the interpretability of the CDDQ items). Finally, the CDDQ scale contains 23 items (11 items remained from the PEAPS-Q scale, while 12 new items were added) that are divided into 2 sets: distress during medical procedures (resulting in 2 factors—embarrassment and discomfort/tension), and distress items (resulting in 2 factors—sexual and reproductive issues, and health consequences).

The original CDDQ subscales had good internal consistency (ranging from 0.76 to 0.90) and showed good concurrent validity with psychometrically validated measures of distress (i.e. Center for Epidemiological Studies Depression Scale, Spielberger State-Trait Anxiety Scale,

Cancer Worry Scale, and the single-item Pain and Anxiety Rating Scales) [10]. Two of the CDDQ subscales in particular—sexual and reproductive consequences, and health consequences regarding the procedures—demonstrated good internal consistency reliability ($\alpha = 0.85$ and $\alpha = 0.92$, respectively) in a study undertaken to evaluate a strategy for improving follow-up of an abnormal Pap test in low-income and minority women [11]. Unfortunately, the CDDQ scale has had limited implication in empirical studies because it measures domains of distress experienced specifically after colposcopy or gynaecological examination, so that its applicability in women undergoing different kinds of management, such as cytological surveillance only, is unknown [12, 13]. A parallel system of either organized or opportunistic cervical screening with the Pap test has been ongoing in all regions of Serbia for the past few years [12]. The policy underlying this nationwide practice cites several tests in its recommendations, including gynaecological examination, speculum examination, Pap test and routine colposcopy. While colposcopy is often carried out even when a Pap test is done, the screening protocol does not necessitate both of these procedures in tandem [12].

Although the CDDQ scale was developed in English, it has not been widely translated. Even though in the available literature there is no data on its psychometric characteristics, there is a German version of CDDQ with three subscales—tension and discomfort, embarrassment during a gynaecological examination, and concerns about sexual and reproductive consequences—with use reported in women diagnosed with human papilloma virus-related precancerous genital lesions [14]. One subscale (health consequences) was omitted in the German version of CDDQ, because investigators believed that the items were inappropriate for the study population. The Serbian version developed in this study, is reported here for the first time.

Serbia has seen high mortality rates and an unfavourable trend in mortality of cervical cancer over the past decades, largely due to the lack of Pap smear screening [15]. Although the population-based screening for cervical cancer was introduced in 2013 [2, 16], the practical realization of this national program has been challenging. For example, a more standardized approach to investigating psychological distress in women with abnormal screening results for cervical cancer is needed. Identification and education of women who are at the highest risk of psychological distress during the cervical cancer screening would enable greater coverage by the medical procedures. Today, there remains a dearth of questionnaires specifically for cervical cancer screening or related medical procedures, such as Pap test, colposcopy, etc. Moreover, while research on the quality of life in Serbian women with cervical intraepithelial lesions who were treated by single cervical excision has been published [17], studies of the psychological effects of diagnostic procedures remain lacking. The aims of this study were to evaluate the internal consistency (internal reliability), test-retest reliability (external reliability) and to assess factor structure (construct validity) of the Serbian version of the CDDQ scale among women with abnormal Pap smear result.

Methods

Study setting

This study was conducted at the Clinical Center Kragujevac (Serbia), one of the four health institutions in the country that provides tertiary health care. As such, it is one of the main health institutions responsible for carrying out the national screening program for cervical cancer in Kragujevac [17].

Study design

A cross-sectional study design was used, with analyses based on the collection of self-reported data. Questionnaires were distributed to all participants prior to their diagnostic examinations,

along with a cover letter outlining the study's information and a written consent form for study participation.

Study sample

Among the target group of women for cervical cancer screening (age range of 25–64 years-old), every consecutive woman who received abnormal Pap smear results and had undergone the subsequent diagnostic examinations was included in the study.

Eligible women were aged 25–64 years, had had a Pap smear taken routinely as a part of the population screening program in the previous one year that showed an abnormality, were residents in the Kragujevac district area, and were fluent in spoken and written Serbian language. Women were ineligible if they were illiterate in Serbian language, had a Pap smear done more than one year ago, refused diagnostic examination, refused to participate in the study, were aged < 25 years or > 64 years, were pregnant at the time of recruitment, had had previous treatment for cervical lesions, or had neuropsychiatric disorders that would hinder participation in the study. Among the 190 eligible women, the study sample included a total of 154 women (participation rate: 81.1%). Reasons for ineligibility or refusal to participate were documented, with the latter including vision disorders, lack of time for participation, and lack of interest in the study. Questionnaires that were not fully completed were excluded from the analysis.

Sample size calculation

The sample size necessary for factor analysis was estimated based on the recommendations provided by Mundfrom et al [18]. Considering the ratio of variables to factors as 5.75 and number of factors being 4, the minimum necessary sample size for conducting factor analysis with a 0.92 coefficient of congruence ranged from 55 to 130. Coefficients of congruence of 0.92 or greater are considered to reflect good to excellent matching, based on the guidelines given by MacCallum et al [19]. Therefore, we planned our minimum sample size to be 130.

Data collection

Women eligible for study were asked to complete a socio-demographic and lifestyle questionnaire and the CDDQ questionnaire. Participants were allotted approximately 20 (\pm 5) minutes to complete the questionnaires. Additionally, the re-test was conducted approximately 2–4 weeks after diagnostic procedures at the Clinical Centre in Kragujevac.

Study timepoints

The 'initial visit' to the Clinic of Gynecology and Obstetrics at the Clinical Center Kragujevac when women with abnormal Pap smear results were addressed by the staff and entered into the study represented time-point 1. At this visit, participants provided voluntary informed written consent, completed the "initial" survey (CDDQ—testing), and underwent the diagnostic procedures (colposcopy/biopsy/endocervical curettage). All diagnostic procedures were implemented according to the criteria set out in the procedures of the National Guide for Good Practice in the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer in Serbia [20] and performed by a gynaecology specialist doctor.

The next study time-point (time-point 2) corresponded to the moment immediately before the women received their results from the diagnostic procedures performed, representing an interim period of two to four weeks from time-point 1. The participants filled out the questionnaire (CDDQ—retesting) under the same conditions, in the presence of a doctor or a nurse

who were available to address any difficulties in the women's understanding of certain issues. All participants attended the test-retest reliability.

Instruments of data collection

The socio-demographic and lifestyle questionnaire obtained data on age, place of residence, educational level, occupation, marital status, menarche, menopause, pregnancy, oral contraceptive use, family history of cervical cancer, tobacco and alcohol use, etc. The CDDQ obtained data related to distress regarding the medical procedures and the consequences of receiving an abnormal Pap smear result in the past 12 months. The CDDQ is a self-report 23-item scale comprising the four subscales of Tension and discomfort (6 items), Embarrassment (2 items), Sexual and reproductive consequences (9 items), and Health consequences (6 items). Participants' degree of agreement with items was scored on a 4-point scale, with the response options of 1 (Not at all), 2 (Somewhat), 3 (Moderately so), and 4 (Very much so) [10]. The total score was obtained by averaging the scores of the all items, with a higher score denoting a higher level of psychological distress.

Translation and cultural adaptation of the CDDQ for Serbia were performed in accordance with the internationally accepted methodology [21]. The 'forward' translation (from English to Serbian) was followed by a 'backward' translation. Initially, the forward translation was carried out by two bilingual translators working independently, both being native Serbian speakers. Following that, the two translators met to compare their translations, resolve differences, and agree on a common version of the forward translation which was then evaluated by a set of experts (translators and health professionals). The translated CDDQ was then reviewed by a focus group (gynaecologist, medical doctor—junior researcher, nurse, women undergoing colposcopy many times over the past years), after which a bilingual professor, whose mother tongue is English, performed the backward translation from Serbian to English. The resultant Serbian version of the CDDQ was then tested in a pilot study that involved five women in the target population (who attended cervical cancer screening) and which showed that participants did not encounter difficulties with comprehension of items or with completing the questionnaire. None of the respondents stated any remarks to the questionnaire, either during or after the survey.

Data analyses

Based on the Classical Test Theory, two approaches were used to assess the reliability of the CDDQ: internal consistency reliability (measured with Cronbach's α coefficient) and test-retest reliability (quantified with a correlation coefficient) for each dimension. A Cronbach's α coefficient value of ≥ 0.7 was considered acceptable but values ≥ 0.8 were preferred. Test-retest reliability coefficients vary between 0 and 1, where values of ≥ 0.8 indicate good reliability but values ≥ 0.9 denote excellent reliability. The time-point 1 data was used for evaluation of internal consistency and validity, while both time-point 1 and time-point 2 data was used for the assessment of test-retest reliability. In order to determine the validity of the CDDQ, construct factor analysis (Principal Axis Factoring) was performed. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.804. Bartlett's test of sphericity was highly significant ($p < 0.001$). Factors were extracted using the Principal Axis Factoring method, followed by oblique rotation of the factors using Direct Oblimin rotation with Kaiser Normalization ($\delta = 0$). The factors' importance was considered according to the Kaiser criterion. Plausible factors were extracted using the Kattel's scatter diagram. Additionally, the contribution of each of the scale items to the discriminating ability was determined by the item-total correlation, where the items with item-total correlation > 0.20 were regarded as acceptable [22].

All statistical analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS Inc, version 20, Chicago, IL).

Ethical considerations

This study is a part of a research project approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (Ref. No.: 01–2176) and by the Ethics Committee of the Clinical Center Kragujevac (Ref. No.: 01–2869).

Results

Participant characteristics

The majority of participants were aged < 55 years, with urban residence and higher educational level (Table 1). Also, most of the women reported having a current partner and having been pregnant at least once in their lifetime. Abortion experience was reported by 68.8% of the women. Oral contraceptive use was reported by 22.7% of women. About half of the women were premenopausal at the time of this study. Family history of cervical cancer was reported among 11.0% of the women. More than half of the participants reported ever use of tobacco.

Reliability

The reliability of the Serbian CDDQ questionnaire had high internal consistency (Table 2). The Cronbach's α coefficients for the CDDQ subscales were 0.844 for Tension and discomfort, 0.864 for Embarrassment, 0.867 for Sexual and reproductive consequences, and 0.913 for Health consequences. All of the items correlated well with the average of the others, with all items exceeding the acceptable level for the item-total correlation coefficient of 0.20.

The test-retest reliability coefficients were 0.805, 0.808, 0.959, and 0.983 respectively for the subscales of Tension and discomfort, Embarrassment, Sexual and reproductive consequences, and Health consequences (Table 3). The test-retest reliability showed that the correlation coefficients were significant at the 0.01 level for all of the Serbian CDDQ scores. The test-retest reliability coefficients for all four subscales (Tension and discomfort, Embarrassment, Sexual and reproductive consequences, and Health consequences) showed good stability of the tool.

Table 1. Demographic characteristics of study participants variable.

| | Number (n = 154) | % |
|---|------------------|------|
| Age (< 55 years) | 101 | 65.6 |
| Place of residence (Urban) | 128 | 83.1 |
| Educational level (> 8 years) | 133 | 86.4 |
| Occupation* (Manual worker) | 64 | 41.6 |
| Marital status (With partner) | 120 | 77.9 |
| Pregnancy (Yes) | 147 | 95.5 |
| Children (Yes) | 146 | 94.8 |
| Menopause (Yes) | 74 | 48.1 |
| Oral contraceptive use (Yes) | 35 | 22.7 |
| Abortion history (Yes) | 106 | 68.8 |
| Family history of cervical cancer (Yes) | 17 | 11.0 |
| Tobacco use (Ever) | 90 | 58.4 |
| Alcohol use (Yes) | 21 | 13.6 |

* For retiree the occupation before retirement was shown.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070.t001>

Table 2. Internal consistency reliability of CDDQ among women with abnormal Pap smear results in one University hospital in Serbia.

| CDDQ | Mean | Standard deviation | Item-Test Score Correlation | Cronbach's Alpha if Item Deleted | Cronbach's alpha coefficient |
|---|------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Tension and discomfort | | | | | 0.844 |
| Did you find the exams uncomfortable? | 1.78 | 0.794 | 0.564 | 0.832 | |
| Did you find the exams emotionally upsetting? | 1.82 | 0.889 | 0.663 | 0.813 | |
| Did the exams make you nervous? | 2.15 | 1.015 | 0.662 | 0.814 | |
| Did the exam hurt? | 1.56 | 0.775 | 0.470 | 0.847 | |
| Did you feel tense? | 2.09 | 0.945 | 0.721 | 0.801 | |
| Were you nervous? | 2.06 | 0.934 | 0.682 | 0.809 | |
| Embarrassment | | | | | 0.864 |
| Were you uncomfortable being partly undressed? | 1.97 | 0.983 | 0.760 | 0.880 | |
| Were you embarrassed having your private parts touched by the doctor or nurse? | 1.71 | 0.900 | 0.760 | 0.880 | |
| Sexual and reproductive consequences | | | | | 0.867 |
| How worried are you that you would lose your chance to have a baby? | 1.68 | 0.722 | 0.347 | 0.872 | |
| Have you been worried that you could give the problem to a sexual partner? | 1.88 | 0.979 | 0.480 | 0.866 | |
| Have you been worried whether a sexual partner will think they can catch the problems from you? | 1.88 | 0.900 | 0.764 | 0.834 | |
| Have you been worried whether you should continue having sex? | 1.70 | 0.785 | 0.657 | 0.846 | |
| Have you been worried that this problem might affect how attractive you are to your sexual partner? | 1.78 | 0.810 | 0.607 | 0.850 | |
| Have you been worried whether having sex will make the problem worse? | 1.47 | 0.716 | 0.610 | 0.851 | |
| Have you been worried whether others think you have had more sexual partners than you should? | 1.71 | 0.738 | 0.623 | 0.849 | |
| Have you been worried about sex being more painful now? | 1.76 | 0.841 | 0.645 | 0.846 | |
| Have you been worried that this problem might affect how much you enjoy sex? | 1.62 | 0.777 | 0.671 | 0.844 | |
| Health consequences | | | | | 0.913 |
| How worried are you that cancer will appear in your body? | 2.60 | 1.012 | 0.755 | 0.898 | |
| Have you worried about the test results? | 2.80 | 0.986 | 0.648 | 0.912 | |
| Have you worried that you may have cancer? | 2.41 | 1.082 | 0.742 | 0.900 | |
| How worried are you that you might die? | 2.47 | 1.080 | 0.808 | 0.891 | |
| Have you been worried that your problem may turn into cancer? | 2.71 | 1.047 | 0.812 | 0.890 | |
| How worried are you that you might die from cervical cancer? | 2.64 | 1.064 | 0.779 | 0.895 | |

CDDQ = The Cervical Dysplasia Distress Questionnaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070.t002>

Table 3. Test-retest reliability of CDDQ among women with abnormal Pap smear results in one University hospital in Serbia.

| CDDQ domains | Tension and discomfort - REPEATED | Embarrassment - REPEATED | Sexual and reproductive consequences-REPEATED | Health consequences -REPEATED |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---|-------------------------------|
| Tension and discomfort | 0.805* | | | |
| Embarrassment | | 0.808* | | |
| Sexual and reproductive consequences | | | 0.959* | |
| Health consequences | | | | 0.983* |

* P<0.01.

CDDQ = The Cervical Dysplasia Distress Questionnaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070.t003>

Table 4. Factor analysis with Direct Oblimin Rotation Method for CDDQ items: Matrix of factor weights.

| CDDQ items | Factor weights | | | | Part of variance explained |
|---|---------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------|----------------------------|
| | Component | | | | |
| | Health consequences | Sexual and reproductive consequences | Tension and discomfort | Embarrassment | |
| Did you find the exams uncomfortable? | 0.264 | -0.020 | 0.612 | 0.354 | 0.448 |
| Did you find the exams emotionally upsetting? | 0.237 | 0.035 | 0.696 | 0.170 | 0.487 |
| Did the exams make you nervous? | 0.324 | 0.134 | 0.749 | 0.111 | 0.574 |
| Did the exam hurt? | 0.170 | -0.010 | 0.491 | 0.264 | 0.277 |
| Did you feel tense? | 0.381 | 0.133 | 0.795 | 0.094 | 0.656 |
| Were you nervous? | 0.335 | 0.197 | 0.767 | 0.056 | 0.627 |
| Were you uncomfortable being partly undressed? | 0.183 | 0.135 | 0.367 | 0.708 | 0.561 |
| Were you embarrassed having your private parts? | 0.201 | 0.087 | 0.280 | 0.832 | 0.712 |
| How worried are you that you would lose your chance to have a baby? | 0.200 | 0.339 | 0.005 | 0.271 | 0.178 |
| Have you been worried that you could give the problem to a sexual partner? | 0.263 | 0.486 | 0.014 | 0.460 | 0.408 |
| Have you been worried whether a sexual partner will think they can catch the problems from you? | 0.276 | 0.833 | 0.003 | 0.127 | 0.702 |
| Have you been worried whether you should continue having sex? | 0.311 | 0.678 | 0.029 | 0.219 | 0.493 |
| Have you been worried that this problem might affect how attractive you are to your sexual partner? | 0.207 | 0.702 | 0.067 | -0.051 | 0.524 |
| Have you been worried whether having sex will make the problem worse? | 0.069 | 0.652 | 0.077 | 0.221 | 0.458 |
| Have you been worried whether others think you have had more sexual partners than you should? | 0.166 | 0.723 | 0.146 | -0.003 | 0.555 |
| Have you been worried about sex being more painful now? | 0.213 | 0.749 | 0.097 | -0.030 | 0.590 |
| Have you been worried that this problem might affect how much you enjoy sex? | 0.175 | 0.675 | 0.046 | 0.372 | 0.530 |
| How worried are you that cancer will appear in your body? | 0.792 | 0.240 | 0.286 | 0.112 | 0.630 |
| Have you worried about the test results? | 0.680 | 0.113 | 0.275 | 0.227 | 0.482 |
| Have you worried that you may have cancer? | 0.778 | 0.218 | 0.249 | 0.136 | 0.606 |
| How worried are you that you might die? | 0.859 | 0.218 | 0.321 | 0.138 | 0.740 |
| Have you been worried that your problem may turn into cancer? | 0.859 | 0.217 | 0.323 | 0.131 | 0.739 |
| How worried are you that you might die from cervical cancer? | 0.822 | 0.193 | 0.304 | 0.079 | 0.682 |
| % variance | 26.5 | 13.9 | 8.7 | 5.9 | |

CDDQ = The Cervical Dysplasia Distress Questionnaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070.t004>

Validity

The results obtained from the Principal Axis Factoring with Direct Oblimin rotation illustrated the presence of four main components with an Eigenvalue > 1, explaining 55.0% of variance (26.5%—Health consequences, 13.9%—Sexual and reproductive consequences, 8.7%—Tension and discomfort, and 5.9%—Embarrassment, respectively). The four components and factor loadings (with parts of variance explained) showed good Serbian CDDQ construct validity (Table 4). Inspection of the scree plot supported a four-factor solution (Fig 1).

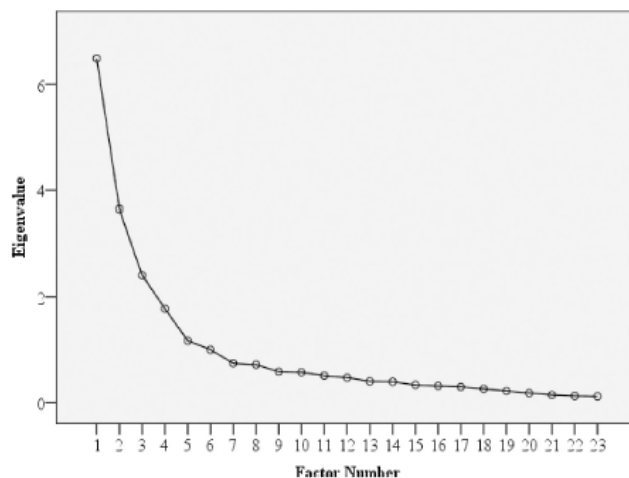


Fig 1. Screeplot of factor in the Cervical Dysplasia Distress Questionnaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218070.g001>

Discussion

Results showed good validity and reliability of the Serbian version of the CDDQ. The findings suggest that the CDDQ can be used for measuring psychological distress among women with abnormal Pap smear results in Serbia.

The appropriate properties of the Serbian CDDQ scale (internal consistency and test-retest reliability, construct validity) were confirmed in the study sample of Serbian women who participated in the national cervical cancer screening program. The Serbian CDDQ showed high internal consistency with high Cronbach α coefficients for all the subscales ($\alpha = 0.844$ – 0.913). Shinn and co-authors [10] had reported similar internal consistency scores for all subscales of the original CDDQ scale, for which the Tension and discomfort subscale score was $\alpha = 0.86$, the Embarrassment subscale score was $\alpha = 0.76$, the Sexual consequences subscale score was $\alpha = 0.85$, and the Health consequences subscale score was $\alpha = 0.90$. Similarly, for low-income and minority women who received an abnormal Pap test result, Breitkopf and co-authors [11] reported two domains of psychological distress, namely Sexual and reproductive consequences ($\alpha = 0.85$) and Health consequences ($\alpha = 0.92$). In a sample of Appalachian women [23], internal consistency of the Tension and discomfort subscale was $\alpha = 0.83$, whereas the Embarrassment subscale score was $\alpha = 0.65$. Also, in a study that evaluated knowledge of cervical dysplasia and human papilloma virus, the scores of two CDDQ subscales, namely Embarrassment and Discomfort regarding the procedures, demonstrated good internal consistency reliability ($\alpha = 0.79$ and 0.85 respectively) [24]. Unfortunately, in the available literature there are no data about the psychometric properties of the German version of the CDDQ, the use of which has been reported for women diagnosed with human papilloma virus-related precancerous genital lesions [14]. The item reducing the consistency of the original CDDQ scale [10] was the same in our study: “How worried are you that you would lose your chance to have a baby?” Also, one item only (“How worried are you that you will lose your chance to have a baby?”) had low communality (0.178) in our study, similar to the value (0.19) from the original study by Shinn and co-authors [10]. Shinn and co-authors [10] suggested that a possible explanation of this low correlation with other items can be that it is the only CDDQ item that deals with problems of reproduction. Results of our study show that reliability of the CDDQ scores

in all subscales and in total are satisfactory and similar to those of other surveys in the United States [10,23,24]. Except for our study, no other reported study has been conducted to assess test-retest reliability of the CDDQ scale. In our study, the test-retest reliability ranged from 0.805 to 0.893, indicating that there is a good test-retest reliability of the CDDQ scale. The present study demonstrates that CDDQ scale measures psychological distress consistently over time. Although test-retest showed good reliability, small variability in two time points could be due to the differences in two observations which were not performed under exactly identical conditions, or recall bias, or due to true changes which have occurred between the first and repeated estimation.

Factor analyses in our sample of Serbian women showed that the translated and culturally-adapted CDDQ scale consisted of four main factors, which explained 55.0% of total variance (Health consequences: 26.5%, Sexual and reproductive consequences: 13.9%, Tension and discomfort: 8.7%, and Embarrassment: 5.9%). Shinn et al. [10] divided items into two sets and conducted factors analysis separately, with one set referring to distress related to the medical procedures (including the Tension and discomfort and Embarrassment subscales, respectively accounting for 42.9% of the variance and for an additional 11.5% of the variance) and the other addressing perceived consequences (including the Reproductive and sexual consequences and Health consequences subscales, respectively accounting for 36.7% of the variance and for an additional 11.4% of the variance) of receiving an abnormal Pap smear result. Additionally, we conducted the same factor analysis (with Alpha Factoring) separately, such as was done in the original study: firstly, for distress during medical procedures (including the Tension and discomfort and Embarrassment subscales) and, after that, for the distress related to the consequences (including Reproductive and sexual consequences and Health consequences). We obtained results very similar to those of the original study (the results are not shown to stay within our focused aim to show validity of the Serbian CDDQ scale as a whole). It is important to note that one study alone does not prove construct validity of an instrument, and it is necessary to evaluate evidence from numerous studies using the instrument. However, apart from the findings of the original study by Shinn and co-authors [10] and our results, no other studies have published data on the validity of the used instrument, i.e. the CDDQ scale.

Results from all of the Serbian CDDQ subscales showed fewer disagreements in the assessment of the dimension in comparison to the reference population of American women who had received an abnormal Pap test result [10]. Possible explanations for the observed differences in the findings between the studies include differences in the demographic characteristics of the participants by age, level of education, marital status, etc. On the other hand, some of our results have confirmed some findings from other studies that have applied a different methodology [6].

Only the original study evaluated the factor structure of the CDDQ scale [10] and found a four factor structure, as confirmed in our study. Due to their specific aims, other studies applied methodology which involved omission of certain subscales of the CDDQ scale and, therefore, these studies reported data on only two [23, 24] or three subscales [14]. Certainly, future studies using the CDDQ scale are necessary to better understand its psychometric properties among women with abnormal Pap smear results.

Strengths and limitations of the study

According to our best knowledge, this is the first validation study of the Serbian version of the CDDQ scale. Also, based on the available literature, it is the second validation study of the CDDQ scale in the world. The main strengths of this study lie in its assessments of both reliability (internal consistency and test-retest) and validity. Further, the participation rate in our

study was satisfactory, at 81.1%. But, our study also has several limitations. In addition to the known drawbacks of cross-sectional studies, a limitation of this study is its sample size. Of course, the question of representativeness of the sample always exists, either because of the barriers in engaging the participants for research due to fear of breach of confidentiality or because the sample was from a country with limited resources, where this sample may be the consequence of both low coverage and compliance of the participants in the screening program for cervical cancer itself. Finally, all results were based on self-reported data, which could be subject to information bias.

Conclusion

The Serbian version of the CDDQ scale is a valid and reliable instrument for the assessment of psychological distress among women with abnormal Pap smear results. Identification of good validity and reliability of this scale among Serbian women expands the overall understanding and improves the evidence base for use of the CDDQ scale in cross-cultural research. Finally, good validity and reliability of the CDDQ allow for the application of this questionnaire to achieve accurate assessment of the psychological impact of cervical screening and a deeper understanding of individuals across different types of cultures.

Supporting information

S1 File. STROBE checklist.
(DOC)

Author Contributions

Conceptualization: Irena Ilic, Milena Ilic.

Data curation: Irena Ilic, Goran Babic, Aleksandra Dimitrijevic, Milena Ilic.

Formal analysis: Irena Ilic, Milena Ilic.

Investigation: Irena Ilic, Goran Babic, Milena Ilic, Sandra Sipetic Grujicic.

Methodology: Irena Ilic, Milena Ilic.

Project administration: Irena Ilic, Milena Ilic, Sandra Sipetic Grujicic.

Resources: Irena Ilic, Milena Ilic.

Software: Irena Ilic, Milena Ilic.

Supervision: Milena Ilic, Sandra Sipetic Grujicic.

Validation: Irena Ilic, Milena Ilic.

Visualization: Irena Ilic, Milena Ilic.

Writing – original draft: Irena Ilic, Milena Ilic.

Writing – review & editing: Irena Ilic, Goran Babic, Aleksandra Dimitrijevic, Milena Ilic, Sandra Sipetic Grujicic.

References

1. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnerberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014; 111:965–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.362> PMID: 24992581

2. Ministry of Health, Republic of Serbia. National Health survey, Serbia 2013. Belgrade, Serbia: Ministry of Health, Republic of Serbia, 2014.
3. 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. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0285-7> PMID: 26809986
4. 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007690> PMID: 26801459
5. 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; 5:234–41. <https://doi.org/10.1177/2150131914529307> PMID: 24718518
6. 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; 94:1253–62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603086> PMID: 16622462
7. Mirowsky J, Ross CE. Measurement for a human science. *J Health Soc Behav*. 2002; 43:152–70. PMID: 12096697
8. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract*. 1998; 48(433):1509–14. PMID: 10024713
9. 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):1235–43.
10. 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; 39:404–12. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.02.004> PMID: 15226053
11. 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; 33:307–16. <https://doi.org/10.1037/a0032722> PMID: 23730719
12. Milenkovic M. Analysis of the results of opportunistic and organized cervical cancer screening in the Belgrade municipality of Ćukarica. Doctoral Dissertation. Belgrade, Serbia: Faculty of Medicine, University of Belgrade, 2016.
13. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Cervical cancer screening. Response by country. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018.
14. 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; 13:253–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.012> PMID: 26782607
15. 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. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0282-3>. PMID: 29764495
16. Ministry of Health of Serbia. The national program for early detection of cervical cancer. "Official Gazette of RS", No. 73, 2013 and 83, 2013. Belgrade, Serbia: Ministry of Health of Serbia, 2013.
17. Kesić V, Sparić R, Watrowski R, Dotlić J, Stefanović R, Marić G et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Cervical Dysplasia (FACIT-CD) questionnaire for Serbian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 226:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.009> PMID: 29777860
18. Mundfrom DJ, Shaw DG & Ke TL. Minimum sample size recommendations for conducting factor analysis. *International Journal of Testing*. 2005; 5:159–68.
19. MacCallum RC, Widaman KF, Zhang S & Hong S. Sample size in factor analysis. *Psychol Methods*. 1999; 4(1):84–99.
20. Institute of Public Health of Serbia. Cervical cancer screening. Belgrade, Serbia: Institute of Public Health of Serbia, 2018.
21. 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; 25:3186–91.
22. Ebel RL & Frisbie DA. Essentials of educational measurement. Fifth edition. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1991.
23. 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; 11:251–7. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318033999f> PMID: 17917569

24. 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):S236–44.

Reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale in Serbian women with abnormal Papanicolaou smear results

Irena Ilic,¹ Goran Babic,² Aleksandra Dimitrijevic,² Milena Ilic,³ Sandra Sipetic Grujicic⁴

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000219>).

¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Department of Epidemiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence to

Professor Milena Ilic,
Department of Epidemiology,
Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac,
Kragujevac 34000, Serbia;
drmilena@yaho.com

Received 7 January 2019

Revised 18 March 2019

Accepted 26 March 2019

Published Online First

14 June 2019



© IGCS and ESGO 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Ilic I, Babic G, Dimitrijevic A, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:996–1002.

HIGHLIGHTS

- The Serbian version of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) is a valid scale for depression in women with abnormal Pap smears.
- The Serbian version of CES-D is a reliable scale for depression in women with abnormal Pap smears.
- Validation of the Serbian version of CES-D may help prevent depression in women with abnormal Pap smears.

ABSTRACT

Objectives Cervical cancer ranks as the second most frequent cancer among women in Serbia. Organized screening for detection of cervical cancer was introduced in Serbia in 2013 and provided free of charge in all state health facilities. Studies have shown that depression frequently follows the notification of abnormal findings on the Papanicolaou (Pap) screening test. The aim of this study was to examine the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale among women in Serbia receiving a report of abnormal cytology.

Methods This population-based study used cross-sectional, self-reported data involving 198 consecutive women attending cervical cancer screening who had received abnormal Pap smear results. All participants completed the socio-demographic questionnaire and CES-D scale. Reliability of the CES-D scale was assessed by internal consistency reliability (measured with standardized Cronbach's coefficient α). Exploratory factor analysis was done using Promax rotation.

Results The overall Cronbach's α coefficient of the CES-D scale was 0.865, while the Cronbach's α coefficients for the subscales Depressed affect, Somatic complaints, Positive affect, and Interpersonal relationship were 0.885, 0.802, 0.851, and 0.593, respectively. Principal component analysis with Oblimin rotation indicated four main components that explained 62.0% of variance. Over one-quarter (28.8%) of the participants scored above the cut point (≥ 16) on the CES-D scale. The mean score for depressive symptoms was 13.0 for the study sample.

Conclusions The Serbian version of the CES-D scale proved to be a valid and reliable instrument for identifying patients with depressive symptoms among women with abnormal Pap smear results.

INTRODUCTION

Serbia is among the European countries with the highest rates of mortality from cervical cancer over

the past decade.^{1,2} Every year approximately 1300 cases and 500 deaths from cervical cancer are registered in Serbia, mainly due to a lack of effective screening programs.^{2,3} Implementation of a national screening program for cervical cancer in Serbia began in 2013.³ At present, further strengthening of the screening activities in Serbia and other Central and Eastern European countries includes improving coverage and quality, as well as improving the monitoring and follow-up testing of women with abnormal Papanicolaou (Pap) smear results.⁴

Some authors have estimated that 30–60% of women with abnormal Pap smear results are lost to follow-up.^{5,6} Explanations for non-adherence to cervical cancer screening guidelines are multifaceted and include age, education, financial status, comorbidity, obesity, psychosocial issues, and marital status.^{7–11} Some studies have demonstrated that depression frequently follows the receipt of a report of an abnormal finding from a Pap screening test.^{12,13}

The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale has been widely used as a screening instrument designed to measure the level of depressive symptomatology in a large number of community-based studies and in medical settings.¹⁴ The original CES-D scale is a self-report 20-item depression scale, in which the items refer to the frequency of symptoms of depression during the past week. The CES-D scale has been used in numerous studies suggesting that the prevalence of depression in women with gynecological cancer and/or other cancer patients was significantly greater than in the healthy female population.^{15–17} Based on a systematic literature review that examined the existing tools used to screen for emotional distress in cancer patients, the CES-D scale demonstrated adequate psychometric properties.¹⁶ Besides being used as a screening tool in samples of cancer patients, the CES-D scale was established

as a valid and reliable measure of depressive symptoms in women with no history of cancer.¹⁵ Depression frequently accompanies the diagnosis of cervical cancer at an early stage and, if recognized, is often treatable; consequently, this enables broader coverage of women by a medical procedure with the greater likelihood of survival, and can significantly impact the emotional and functional well-being of women with cancer.¹⁸

Radloff reported satisfactory validity and very high internal reliability with the Cronbach α coefficient from 0.84 to 0.85 in a general population sample and 0.90 in the clinical population.¹⁴ The CES-D has been translated into a number of foreign languages and has been validated for use in a number of different populations.^{19,20}

The CES-D scale has already been used to estimate depressive symptoms in the general^{21,22} and clinical population,^{23,24} and it has confirmed satisfactory metric characteristics. The aim of this study was to assess the validity and reliability of the CES-D scale in a population of Serbian women with abnormal Pap smear results.

METHODS

Ethical Considerations

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (reference number 01–2176) and by the Ethics Committee of the Clinical Center Kragujevac (reference number 01–2869). Voluntary written informed consent was obtained from each participant and confidentiality was protected.

Setting

This study was conducted at the Clinical Center of Kragujevac, Serbia. The Clinical Center of Kragujevac is a large academic medical center, one of four such centers in Serbia, and it serves more than 2 million people, mostly from the Sumadija district and Western Serbia. The implementation of the cervical cancer screening program in Serbia began in 2013.²⁵

Study Design

This population-based study used a cross-sectional design, with analyses based on the collection of self-reported data. Study participants were recruited at the infirmary at the Clinic for Obstetrics and Gynecology of the Clinical Center of Kragujevac, which provided care to women as part of the National Cervical Cancer Screening Program. The questionnaires were distributed to all participants before diagnostic examinations, together with a cover letter (with information and written consent form for participants). Participants had approximately 20±5 min to complete the questionnaire. The research was conducted in 2017.

Study Sample

Among women who attended cervical cancer screening, every consecutive woman who received an initial abnormal Pap smear result and had undergone diagnostic examination served as a subject in this study. Eligible participants were women aged 25–64 years, who were residents of the Kragujevac district area and were fluent in spoken and written Serbian. Potential participants were excluded if they were illiterate in the Serbian language, refused diagnostic examination or refused to participate in the study, were <25 and >64 years of age, were pregnant at the time of recruitment,

had delivered a child in the past 12 months or were breast-feeding, had a history of life-threatening medical conditions, or reported having neuropsychiatric disorders that would hinder participation in the study. Women who were treated for pre-cancerous lesions and cervical cancer (total hysterectomy) and benign diseases (myoma, etc) were excluded from the screening.

This study included a total of 198 women (198/214; participation rate 92.5%). The reasons for refusing to participate in study were vision disorders, lack of time, and a lack of interest in the study. Questionnaires that were not fully completed were not included in the analysis.

Sample Size Calculation

Recommendations by Mundfrom et al²⁶ were followed for calculating the necessary sample size. Given a four-factor solution of the CES-D scale and the ratio of variables to factors of 5, the minimum necessary sample size for conducting a factor analysis, while ensuring coefficient of congruence of 0.92, ranged from 90 to 170, depending on the level of communalities. A coefficient of congruence of 0.92 or higher corresponds with good to excellent matching,²⁷ so we planned a minimum sample size of 170 women.

Data Collection

Women eligible for the study were asked to complete a socio-demographic questionnaire and the CES-D scale.

Instruments

The socio-demographic questionnaire included basic demographic characteristics (age, place of residence, education level, occupation, marital status). Also, we included data on each participant's family history of cervical cancer, pregnancy, children, menopause, oral contraceptive use and abortion history, cigarette smoking, alcohol use, and obesity as potential confounders. The degree of obesity was estimated based on the body mass index (BMI, kg/m²).²⁸ The BMI categorized women as underweight and normal (BMI <25.0), and overweight and obese (≥25.0).

Symptoms of depression were measured with the CES-D scale.¹⁴ The CES-D scale is not a diagnostic test, but it is a screening test to identify persons at risk for depression. The CES-D is a 20-item, self-report depression scale, where items refer to the frequency of symptoms of depression during the past week. The 20-symptom items constitute four subscales: depressed affect, somatic complaints, positive affect, and interpersonal relationship.¹⁴ Each question uses a 0 to 3 response scale: from 0 = rarely or none of the time (<1 day), 1 = some or a little of the time (1–2 days), 2 = occasionally or a moderate amount of time (3–4 days), to 3 = most or all of the time (5–7 days). An overall possible score ranges from 0 to 60, with a greater score indicating the presence of more depressive symptoms. Items 4, 8, 12, and 16 are worded positively, and have their scores reversed before summing. A score of ≥16 is commonly taken as being indicative of depression. Using a score of 16 points as a critical point, participants are classified as having a low burden of depressive symptoms (CES-D <16) and high burden of depressive symptoms (CES-D ≥16). For epidemiologic research, a simple total score is recommended as an estimate of the degree of depressive symptoms. Factor analysis of the original CES-D scale has shown a four-factor structure consisting of 'depressed affect (blues, depressed, failure, fearful, lonely, cry, sad), 'somatic

Original Article

complaints' (bothered, appetite, mind, effort, sleep, talk, going), 'positive affect' (good, hopeful, happy, enjoy), and 'interpersonal relationship' (unfriendly, dislike).¹⁴

Translation and cultural adaptation of the CES-D scale were performed based on the internationally accepted methodology.²⁹ A 'forward' translation of the CES-D scale from English to Serbian was followed by a 'backward' translation. The 'forward' translation was done by two independent bilingual translators whose mother tongue is Serbian. The Serbian translation was reviewed by a panel of experts consisting of experienced translators, methodologists, and health professionals. The 'backward' translation from Serbian to English was performed by a native speaking English professor fluent in Serbian. The final translation was fixed by consensus.

Data Analyses

In the data analysis, descriptive and analytical statistics were used. The categorical variables were presented as proportions (percentages), while continuous variables were described as mean±SD.

Based on the classical theory of the test, the data analysis included the following metric characteristics: Cronbach's reliability coefficient (as a measure of internal consistency assuming that all items contribute to the measurement of a construct and that the contribution is reflected in the intercorrelations between items) of the scale and subscales; and the correlation of particles with a simple linear combination of all other particles (Item-Test Score

Correlation). Cronbach's α coefficient with a value ≥ 0.7 is acceptable, but values ≥ 0.8 are preferred.

In order to determine the validity of the CES-D, this study used construct factor analysis (principal components analysis). Value for the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.881. Value for the Bartlett's test of sphericity was highly significant ($p < 0.001$). Principal components analysis was used to extract the factors, followed by oblique rotation of factors using the Promax rotation with Kaiser normalization ($\delta = 0$). The factors' importance was assessed according to the Kaiser criterion (all factors with eigenvalues > 1.0). Plausible factors were extracted using the Kattel's scatter diagram.

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS Inc, version 20, Chicago, IL). Statistical significance was considered at a value of $p < 0.05$.

RESULTS

This study included 198 women, most of whom were aged < 55 years, with urban residence and higher educational level, married or living with a partner (Table 1). The average age was 47.9 (SD 11.3) years, ranging from 25 to 64 years old. The average number of years of education was 12.2 (SD 2.7), ranging from 4 to 18 years.

Table 1 Demographic characteristics of study participants

| Variable | Number (n=198) | % |
|--|----------------------|------|
| Age (<55 years) | 132 | 66.7 |
| Mean±SD (range) | 47.9±11.3 (25–64) | |
| Place of residence (urban) | 163 | 82.3 |
| Educational level (>8 years) | 177 | 89.4 |
| Mean±SD (range) | 12.2±2.7 (4–18) | |
| Occupation* (manual worker) | 63 | 41.9 |
| Marital status (with partner) | 162 | 81.8 |
| Pregnancy (ever) | 186 | 93.9 |
| Children (yes) | 185 | 93.4 |
| Menopause (yes) | 89 | 44.9 |
| Oral contraceptive use (ever) | 41 | 20.7 |
| Abortion history (yes) | 114 | 57.6 |
| Tobacco use (ever) | 98 | 49.5 |
| Alcohol use (ever) | 28 | 14.1 |
| Body mass index (≥ 25 kg/m ²) | 66 | 33.3 |
| Mean±SD (range) | 24.5±4.0 (16.3–34.5) | |
| Family history of cervical cancer (yes) | 19 | 9.6 |
| CES-D | | |
| Low burden of depressive symptoms (<16 points) | 141 | 71.2 |
| High burden of depressive symptoms (≥ 16 points) | 57 | 28.8 |
| Mean±SD (range) | 13.0±8.5 (1–40) | |

*For retiree the occupation before retirement was shown.

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

Table 2 Internal consistency reliability of CES-D scale among women with abnormal Papanicolaou smear results in Serbia

| CES-D | Mean | SD | Item-test score correlation | Cronbach's α coefficient | Intra-class correlation coefficient |
|---|------|-------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| I. Depressed affect | | | | 0.885 | 0.879 ($p < 0.001$) |
| 18. I felt sad | 0.60 | 0.817 | 0.650 | | |
| 17. I had crying spells | 0.50 | 0.829 | 0.573 | | |
| 14. I felt lonely | 0.50 | 0.823 | 0.612 | | |
| 3. I felt that I could not shake off the blues even with help from my family or friends | 0.59 | 0.855 | 0.650 | | |
| 10. I felt fearful | 0.36 | 0.739 | 0.616 | | |
| 6. I felt depressed | 0.73 | 0.882 | 0.525 | | |
| 9. I thought my life had been a failure | 0.34 | 0.728 | 0.557 | | |
| II. Somatic complaints | | | | 0.802 | 0.792 ($p < 0.001$) |
| 1. I was bothered by things that usually don't bother me | 0.54 | 0.745 | 0.439 | | |
| 5. I had trouble keeping my mind on what I was doing | 0.61 | 0.822 | 0.445 | | |
| 7. I felt that everything I did was an effort | 0.52 | 0.804 | 0.539 | | |
| 2. I did not feel like eating; my appetite was poor | 0.42 | 0.714 | 0.285 | | |
| 20. I could not get 'going' | 0.26 | 0.578 | 0.590 | | |
| 11. My sleep was restless | 0.57 | 0.868 | 0.533 | | |
| 13. I talked less than usual | 0.55 | 0.834 | 0.504 | | |
| III. Positive affect | | | | 0.851 | 0.845 ($p < 0.001$) |
| 16. I enjoyed life | 1.30 | 1.212 | 0.277 | | |
| 12. I was happy | 1.17 | 1.157 | 0.190 | | |
| 8. I felt hopeful about the future | 1.43 | 1.243 | 0.163 | | |
| 4. I felt I was just as good as other people | 1.06 | 1.289 | -0.075 | | |
| IV. Interpersonal relationship | | | | 0.593 | 0.592 ($p < 0.001$) |
| 15. People were unfriendly | 0.59 | 0.861 | 0.264 | | |
| 19. I felt that people dislike me | 0.26 | 0.623 | 0.561 | | |

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

More than half of the women were pre-menopausal at the time of the study. Most of the women had been pregnant at least once in their lifetime and had a child. A history of any abortion was reported by 57.7% of women. Oral contraceptive use was reported by 20.7% of women. Almost half of the participants smoked (49.5%), whereas 14.1% consumed alcohol. The mean BMI was 24.5 ± 4.0 and varied from 16.3 to 34.5. A family history of cervical cancer was noted among 9.6% of the women. Over one-quarter (28.8%) of participants scored above the cut point on the CES-D scale. Analysis of distribution of the Serbian version of the CES-D showed that the average total CES-D score was 13.0 ± 8.5 and varied from 1 to 40.

The reliability of the CES-D scale had satisfactory internal consistency (Table 2). The overall Cronbach's α coefficient of the CES-D scale was 0.865, while the Cronbach's α coefficients for subscales depressed affect, somatic complaints, positive affect, and interpersonal relationship were 0.885, 0.802, 0.851, and 0.593, respectively. The intra-class correlation coefficients for the four components (between 0.592 and 0.879) were significant ($p < 0.001$).

Results of the factor analysis illustrated the presence of four main components with eigenvalues > 1.0 , explaining 62.0% of variance (36.1%, 14.1%, 6.5%, and 5.3%, respectively) (Table 3). An examination of this matrix showed that all correlation coefficients were in excess of 0.3. The four components (with parts of variance explained) showed good construct validity for the CES-D. Inspection of the scree plot supported a four-factor solution (Figure 1).

DISCUSSION

The present study confirms the internal consistency, reliability and validity of the CES-D scale, and the four-factor structure reported in the original study. The Serbian version of the CES-D scale proved to be a valid and reliable instrument for detecting depressive symptoms among women with abnormal Pap smear results. The CES-D is widely used for the assessment of depressive symptoms, but few studies have been performed to assess the utility of this scale in women undergoing screening for cervical cancer. The original study

Table 3 Factor analysis with the Promax Rotation Method for the CES-D scale items

| CES-D items | Correlation coefficients of variables and factors | | | | Communalities |
|---|---|-------|-------|-------|---------------|
| | Component | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 18. I felt sad | 0.889 | | | | 0.811 |
| 17. I had crying spells | 0.833 | | | | 0.733 |
| 14. I felt lonely | 0.782 | | | | 0.660 |
| 3. I felt that I could not shake off the blues even with help from my family or friends | 0.702 | | | | 0.663 |
| 10. I felt fearful | 0.689 | | | | 0.533 |
| 6. I felt depressed | 0.676 | | | | 0.610 |
| 9. I thought my life had been a failure | 0.636 | | | | 0.446 |
| 1. I was bothered by things that usually don't bother me | | 0.796 | | | 0.649 |
| 5. I had trouble keeping my mind on what I was doing | | 0.768 | | | 0.589 |
| 7. I felt that everything I did was an effort | | 0.752 | | | 0.596 |
| 2. I did not feel like eating; my appetite was poor | | 0.562 | | | 0.330 |
| 20. I could not get 'going' | | 0.521 | | | 0.498 |
| 11. My sleep was restless | | 0.513 | | | 0.478 |
| 13. I talked less than usual | | 0.327 | | | 0.585 |
| 16. I enjoyed life | | | 0.797 | | 0.760 |
| 12. I was happy | | | 0.792 | | 0.757 |
| 8. I felt hopeful about the future | | | 0.779 | | 0.678 |
| 4. I felt I was just as good as other people | | | 0.678 | | 0.649 |
| 15. People were unfriendly | | | | 0.844 | 0.731 |
| 19. I felt that people dislike me | | | | 0.680 | 0.641 |
| % variance | 36.1 | 14.1 | 6.5 | 5.3 | |

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

by Radloff,¹⁴ conducted in three general population groups, consistently determined the four-factor structure (depressed affect, positive affect, somatic and retarded activity, and interpersonal), which together accounted for a total of 48% of the variance. Meta-analysis of the factor structure of the CES-D questionnaire used in very different population groups suggested high consistency with the four-factor

structure during the development of the CES-D, while the average percentage of variance factors accounted for was 51%.³⁰ Similarly, our study confirmed the four-factor structure of CES-D, which explains 62.0% of variance. In contrast, factor analysis of the Greek version of the CES-D scale revealed three factors (positive affect, irritability and interpersonal relationships, depressed affect and somatic complaints) that explained 66% of total CES-D variance.³¹

Overall, since the initial study by Radloff,¹⁴ the CES-D had relatively little variability across the reliability studies. The reliability estimates in our study are consistent with Cronbach's α measured for the total scale in other samples, and ranged from 0.76 to 0.94.^{14 31-33} Cronbach's α coefficients were high in the general population (ranging from 0.76 to 0.90) and even higher in the patient sample (ranging from 0.85 to 0.94). With regard to reliability in the sample of women who had an abnormal Pap smear, the CES-D scale demonstrated high internal consistency (ranging from 0.865 in women in our study to 0.90 in women recruited from four clinic sites in Houston, Texas).³²

The subscale interpersonal relationship included two questions: No. 15 ("People were unfriendly"), and No. 19 ("I felt that people dislike me"). The reasons for the low internal reliability of this subscale most certainly could be a very small number of items (two) and the validation sample size.³⁴ Of course, a low value of α could be due to the cultural link between the burden of depressive symptoms and cervical cancer screening in our population. The mean

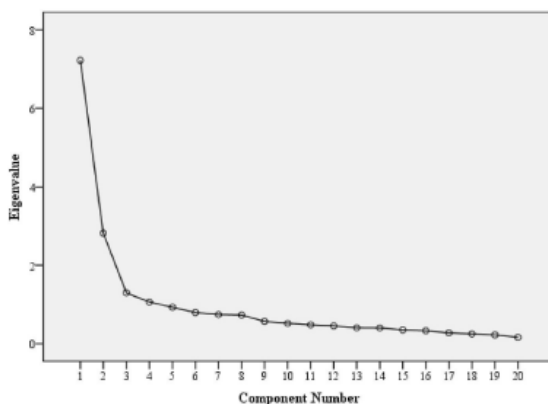


Figure 1 Scree plot of component in the Center for Epidemiologic Studies Depression scale.

inter-item correlation for the items was 0.243, which suggested the optimal range of correlations between items.³⁵ Even though the internal consistency of one subscale in the Serbian language was lower, Cronbach's α and other reliability indicators (Kaiser-Meyer-Olkin measure of representativity - 0.881, and the average inter-item correlation with the first major component was 0.243) suggest that the CES-D scale can be used in our population with satisfactory reliability.

Explanations for minor disagreements of certain results of the CES-D validity and reliability studies include differences of the observed populations by sex, age, education level, occupation, behavioral habits, clinical/non-clinical sample, comorbidity, depression in medical personal history, and study design. Longitudinal studies should be conducted to explore the relationship between cervical cancer screening and depressive symptoms and to generate policy aimed at improving rates of adherence to cervical cancer screening across all population groups.

To our knowledge, this is the first study of the Serbian version of the CES-D scale among women with abnormal Pap smear results. Our study has several limitations, including the known drawbacks of cross-sectional design and the use of self-reported questionnaires. Of course, there is always a question of sample size. Also, the study may have information bias: even though the privacy of all information was guaranteed to all participants, maybe some of them were unwilling to discover depressive symptoms. Also, an important limitation of the study was the lack of estimating other forms of validity (concurrent and divergent validity) and not using other measures to compare the results of depression screening.

In summary, we can conclude that the Serbian version of the CES-D is a valid and reliable self-report scale for measuring depressive symptoms among women with abnormal Pap smear results. We consider that the findings of this study may contribute toward the better understanding of depression among women with abnormal Pap smear results and its risk factors, which may facilitate the development of more effective strategies for prevention and treatment.

Contributors MI and II equally contributed to this paper with conception and design of the study, data collection, data analysis, interpretation of the results, manuscript preparation, critical revision and editing. GB contributed to data collection. II, GB, AD, MI and SSG read, reviewed and approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, through Contract No. 175042, 2011-2019.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, et al. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer* 2013;13.
3. Ilic M, Ilic I. Cancer mortality in Serbia, 1991-2015: an age-period-cohort and joinpoint regression analysis. *Cancer Commun* 2018;38.
4. Poljak M, Seme K, Maver PJ, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in central and eastern Europe. *Vaccine* 2013;31(Suppl 7):H59-70.
5. Marcus AC, Kaplan CP, Crane LA, 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.
6. Breitkopf CR, Dawson L, Grady JJ, et al. Intervention to improve follow-up for abnormal Papanicolaou tests: a randomized clinical trial. *Health Psychol* 2014;33:307-16.
7. Hui S-kuen A, Miller SM, Wen K-Y, 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;5:234-41.
8. Nelson W, Moser RP, Gaffey A, et al. 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* 2009;18:1759-68.
9. Fish LJ, Moorman PG, Wordlaw-Stinton L, et al. Factors associated with adherence to follow-up colposcopy. *Am J Health Educ* 2013;44:293-8.
10. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer* 2006;94:1253-62.
11. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, 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;22:368-80.
12. Kaida A, Colman I, Janssen PA. Recent Pap tests among Canadian women: is depression a barrier to cervical cancer screening? *J Womens Health* 2008;17:1175-81.
13. Pirraglia PA, Sanyal P, Singer DE, et al. Depressive symptom burden as a barrier to screening for breast and cervical cancers. *J Womens Health* 2004;13:731-8.
14. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement* 1977;1:385-401.
15. 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;46:437-43.
16. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1464-88.
17. van Wilgen CP, Dijkstra PU, Stewart RE, et al. Measuring somatic symptoms with the CES-D to assess depression in cancer patients after treatment: comparison among patients with oral/oropharyngeal, gynecological, colorectal, and breast cancer. *Psychosomatics* 2006;47:465-70.
18. Klügel S, Lücke C, Meta 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.
19. Makambi KH, Williams CD, Taylor TR, et al. An assessment of the CES-D scale factor structure in black women: the Black Women's Health Study. *Psychiatry Res* 2009;168:163-70.
20. Morin AJS, Moullec G, Majano C, et al. Psychometric properties of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011;59:327-40.
21. Head J, Stansfeld SA, Ebmeier KP, et al. Use of self-administered instruments to assess psychiatric disorders in older people: validity of the general health questionnaire, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the self-completion version of the revised clinical interview schedule. *Psychol Med* 2013;43:2649-56.
22. Dozeman E, van Schaik DJF, van Marwijk HWJ, et al. The center for epidemiological studies depression scale (CES-D) is an adequate screening instrument for depressive and anxiety disorders in a very old population living in residential homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:239-46.
23. Moon JR, Huh J, Song J, et al. The center for epidemiological studies depression scale is an adequate screening instrument for depression and anxiety disorder in adults with congenital heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15.
24. Natamba BK, Achan J, Arbach A, et al. Reliability and validity of the center for epidemiologic studies-depression scale in screening for depression among HIV-infected and -uninfected pregnant women attending antenatal services in northern Uganda: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2014;14.
25. Institute of Public Health of Serbia. *Cervical cancer screening*. Belgrade, Serbia: Institute of Public Health of Serbia, 2018.

Original Article

26. Mundfrom DJ, Shaw DG, Ke TL. Minimum sample size recommendations for conducting factor analyses. *International Journal of Testing* 2005;5:159–68.
27. MacCallum RC, Widaman KF, Zhang S, et al. Sample size in factor analysis. *Psychol Methods* 1999;4:84–99.
28. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.
29. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000;25:3186–91.
30. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 2006;62:123–46.
31. Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S, 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.
32. Pruitt SL, Parker PA, Peterson SK, et al. Knowledge of cervical dysplasia and human papillomavirus among women seen in a colposcopy clinic. *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S236–44.
33. Heo E-H, Choi K-S, Yu J-C, et al. Validation of the center for epidemiological studies depression scale among Korean adolescents. *Psychiatry Investig* 2018;15:124–32.
34. Sijtsma K. On the use, the misuse, and the very limited usefulness of Cronbach's alpha. *Psychometrika* 2009;74:107–20.
35. Briggs SR, Cheek JM. The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales. *J Pers* 1986;54:106–48.

BMJ Open Trends in cerebrovascular diseases mortality in Serbia, 1997–2016: a nationwide descriptive study

Irena Ilic,¹ Milena Ilic,² Sandra Sipetic Grujicic³

To cite: Ilic I, Ilic M, Sipetic Grujicic S. Trends in cerebrovascular diseases mortality in Serbia, 1997–2016: a nationwide descriptive study. *BMJ Open* 2019;**9**:e024417. doi:10.1136/bmjopen-2018-024417

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024417>).

Received 25 May 2018
Revised 10 December 2018
Accepted 11 December 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²Department of Epidemiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Faculty of Medicine, Institute of Epidemiology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence to
Professor Milena Ilic;
drmilena11@yahoo.com

ABSTRACT

Objectives Over the last decades, mortality from cerebrovascular diseases (CVDs) has decreased in many countries. The aim of this study was to assess the trends of CVDs mortality in Serbia.

Methods Descriptive epidemiological study. Age-standardised rates (ASRs) for CVDs mortality were assessed by joinpoint regression analysis to identify significant changes in trends and estimate annual per cent changes with 95% CI. The age-period-cohort analysis has been used to describe variations in mortality.

Results Over this 20-year period, there were 312 847 deaths from CVDs, with the overall average annual ASR of 148.4 per 100 000. The trend of ASRs from CVDs mortality in males in Serbia showed a significant joinpoint: rates insignificantly decreased from 1997 to 2005 by –0.8% per year (95% CI –1.7% to 0.2%) and thereafter rapidly decreased by –5.0% per year (95% CI –5.6% to –4.5%). A joinpoint for females was found in 2006: the mortality trend was first significantly decreasing by –1.0% per year (95% CI –1.9% to –0.0%) and then sharply falling down by –6.0% per year (95% CI –6.8% to –5.3%). Results of age-period-cohort analysis indicated that the relative risk for CVDs mortality showed statistically significant ($p < 0.05$) cohort and period effects, as well as the net drift and local drifts in Serbian population. The trends in mortality for all subtypes of CVDs were similar in both sexes: trends significantly decreased for most subtypes, with the exception of a significant increase for cerebral infarction. **Conclusions** After a decade of increase, CVDs mortality rates are declining in last decade in Serbia. However, mortality rates from CVDs remain exceedingly high in Serbia. Differences in mortality trends of the stroke subtypes should be taken into account in the creation of both prevention and treatment guidelines.

INTRODUCTION

Worldwide, cerebrovascular diseases (CVDs) have been the second leading cause of death in both sexes over the last decades, with considerable international differences in mortality.^{1–6} According to the WHO estimates, CVDs caused deaths of 6.2 million people in the world in 2015 (this represents about 11.1% of all deaths globally), up from 5.4 million (10.4%) deaths in 2000.³ Upper-middle-income countries had the

Strengths and limitations of this study

- This study described cerebrovascular diseases (CVDs) mortality trends for Serbian population in the last two decades.
- The strengths of the present study include the national representation of CVDs mortality, the quality of the national death registry data, the analysis of stroke mortality by different subtypes of stroke and the application of two methods (joinpoint regression method and age-period-cohort method) for the analysis of CVDs mortality trends.
- Limitation is the inherent limitation of age-period-cohort analysis (such as collinearity among age, period and cohort effects), while temporal trend analysis in this ecological descriptive analysis at the population level does not have to necessarily apply to individuals.

highest mortality rate due to stroke with 120.9 deaths per 100 000 population—the global rate was 81.9 in 2015.^{1,3}

In Europe, stroke is the second most common single cause of death, accounting for nearly 1 million deaths in 2015: approximately 14% of all deaths in women and 9% of all deaths in men are from stroke.⁷ In the USA, stroke became the fifth leading cause of death in men and the fourth leading cause of death in women in 2015.⁸ However, over two-thirds of stroke deaths worldwide occur in low-income and middle-income countries, and stroke is becoming a more common cause of death in these countries.⁵ In China (with stroke being the leading cause of death) and India in 2010 stroke accounted for 3 million deaths (representing more than half of total deaths due to stroke in the world), which is an increase of deaths due to CVD of 0.4 million cases from 2000 to 2010.^{3,9}

Since the 1970s, death rates from CVDs have been falling rapidly in the USA,⁹ and many Northern, Western and Southern European countries, as well as Asian countries.^{10–11} Recently, decreasing trends in CVDs mortality have been observed in some



new industrialised, and low-income and middle-income countries, including China, Russian Federation, Ukraine, Romania, Bulgaria.^{10 12}

Globally, stroke was the major leading cause of premature mortality in 2015, after ischaemic heart disease.¹³ The three main types of stroke are ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage (ICH) and subarachnoid haemorrhage (SAH).¹⁴ From 1990 to 2010, there was a significant increase in global ischaemic stroke burden in terms of deaths (21% increase), and disability-adjusted life years lost due to ischaemic stroke (18% increase), according to the findings of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study.¹⁵ The global mortality rates for ischaemic and haemorrhagic stroke (including ICH and SAH) decreased between 1990 and 2010, with the majority of global stroke burden being in low-income and middle-income countries.⁶ Although mortality rates for all stroke types combined declined in Mexico for 1988–2012, a significantly increased mortality trend for SAH was noticed.¹⁶ The decline in stroke mortality trends in high-income countries has been attributed to progress in prevention (through control of arterial hypertension, hyperlipidaemia, tobacco, diabetes mellitus, physical inactivity) and substantially improved acute stroke care.^{6 17} Former studies^{18 19} on CVDs in Serbia aimed to assess only patterns within some country regions or applied only one method for assessing the trend of mortality. The aim of this study was to assess the trends of CVDs mortality in Serbia between 1997 and 2016.

MATERIAL AND METHODS

Data source

Annual data on the number of deaths due to CVDs—codes I60–I69 in the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD)—were obtained from the National Statistical Office of the Republic of Serbia for the period 1997–2016. The vast majority of deaths due to CVDs are due to stroke. For the purpose of this study, deaths from CVDs were classified into haemorrhagic stroke (by using ICD-10 codes I60–I62), cerebral infarction (by using ICD-10 code I63), stroke not specified as haemorrhage or infarction—undetermined (UND) (by using ICD-10 code I64) and remaining CVDs were classified as ‘Other’ CVDs (by using ICD-10 codes I65–I69). Haemorrhagic stroke included SAH (I60), ICH (I61) and other non-traumatic intracranial haemorrhage (I62). Due to a small number of deaths, data for other non-traumatic intracranial haemorrhage were included together with data for ICH in this analysis.

Data about the Serbian population were extracted from the demographic statistics database from the Statistical Office of the Republic of Serbia. Data for the Republic of Serbia, without the Autonomous Province of Kosovo and Metohia (for which data are unavailable since 1998 and which declared itself independent in 2008), were presented in this paper. The Serbian population data were provided on the basis of official censuses in 1991,

2002 and 2011, while for intercensus years the estimates of the resident population were obtained from the state Statistical Office database. The analysis was conducted on the entire Serbian population (about 7.2 inhabitants in 2016). Serbia had the largest refugee population in Europe (nearly 400 000 persons), data which were included in the Serbian population and could not be set aside as a special contingent.

Statistical analysis

Crude, age-specific and age-standardised rates (ASRs, using the European standard population and by the method of direct standardisation) were calculated. Rates are expressed as deaths per 100 000 persons. Age-specific mortality rates have been calculated for the age interval from 0 to 80 and over by 10-year periods.

Mortality trends from CVDs were assessed using the joinpoint regression analysis (Joinpoint Regression Software, V.4.5.0.1—June 2017, available through the Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute). Joinpoint analysis was performed to identify the points at which a significant change of direction in the trend occurred for CVDs mortality (also called ‘joinpoints’).²⁰ The true number of joinpoints was verified with the Monte Carlo Permutation method with overall significance level of 0.05 and 4499 randomly selected data sets.²⁰ The maximum number of joinpoints tested was five in each analysis. Grid Search method was selected.²¹ In the same way, the joinpoint regression analysis identifies periods of mortality data with similar rates of change. Results are presented as the annual per cent change (APC) between successive change points. In addition, the average APC over the whole 20 years of the study was calculated.²² All estimates are presented with 95% CIs. Disparities in mortality trends according to age and gender were tested by using a comparability test—a procedure proposed by Kim *et al.*²³ The goal of the comparability test was to answer whether the two regression mean functions were identical (test of coincidence) or parallel (test of parallelism). The results are not shown for the subgroups aged <20 years, because fewer than five cases of CVDs deaths occurred in each of the decennium in any year.

Age-period-cohort analysis was performed to identify net age, period and cohort effects on CVDs mortality trend over time using the US National Cancer Institute web-based statistical tool, according to the method proposed by Rosenberg *et al.*²⁴ The age-period-cohort analysis used the overall CVDs mortality data by consecutive 5-year age groups (0 to 4, 5 to 9, ..., 80 to 84 and 85+), and the same 5-year intervals for calendar periods (1997 to 2001, ... and 2012 to 2016) and birth cohorts (1912 to 1916, 1917 to 1921, ..., 2007 to 2011 and 2012 to 2016). Because the deceased aged 85 and over were only recorded as one group in the mortality database in Serbia, they were considered in this study together as the 85+ age group. The estimable parameters of the age-period-cohort analysis were longitudinal age-specific rates, period and cohort rate ratios, and local drifts with net

Table 1 Cerebrovascular diseases mortality in Serbia, 1997–2016

| Year | Number | Crude rates | ASRs |
|---------|--------|-------------|-------|
| 1997 | 15368 | 202.2 | 174.9 |
| 1998 | 16271 | 215.0 | 182.4 |
| 1999 | 16698 | 221.4 | 182.0 |
| 2000 | 17156 | 228.2 | 183.2 |
| 2001 | 16517 | 220.1 | 172.6 |
| 2002 | 16975 | 226.3 | 175.3 |
| 2003 | 17511 | 234.1 | 176.5 |
| 2004 | 16872 | 226.1 | 164.4 |
| 2005 | 17598 | 236.5 | 168.4 |
| 2006 | 17390 | 234.6 | 162.4 |
| 2007 | 16958 | 229.7 | 153.8 |
| 2008 | 16601 | 225.9 | 146.4 |
| 2009 | 16721 | 228.4 | 144.8 |
| 2010 | 16079 | 220.5 | 136.4 |
| 2011 | 14367 | 197.9 | 120.4 |
| 2012 | 14388 | 199.9 | 121.8 |
| 2013 | 13161 | 183.7 | 108.7 |
| 2014 | 12319 | 172.7 | 100.2 |
| 2015 | 12549 | 176.4 | 101.1 |
| 2016 | 11348 | 159.5 | 91.5 |
| Overall | 312847 | 212.0 | 148.4 |

ASR, age standardised rate (using European standard population, per 100 000 persons).

drift. Longitudinal age curve indicates the fitted longitudinal age-specific rates in reference cohort adjusted for period deviations. Local drifts, the log-linear trend

by calendar period and birth cohort for each age group, indicate APCs for each age group. Net drift, the overall log-linear trend by calendar period and birth cohort, indicates the overall APC. The period rate ratios indicate variations in the rates over time that influence all age groups simultaneously. The cohort rate ratios indicate the changes of the rates across groups of individuals with the same birth years. The estimated parameters are presented with 95% CIs. Wald χ^2 test was used for the significance of the estimable parameters. Age-period-cohort analysis was used to describe mortality trends according to sex.

A p value of <0.05 was considered statistically significant for all tests.

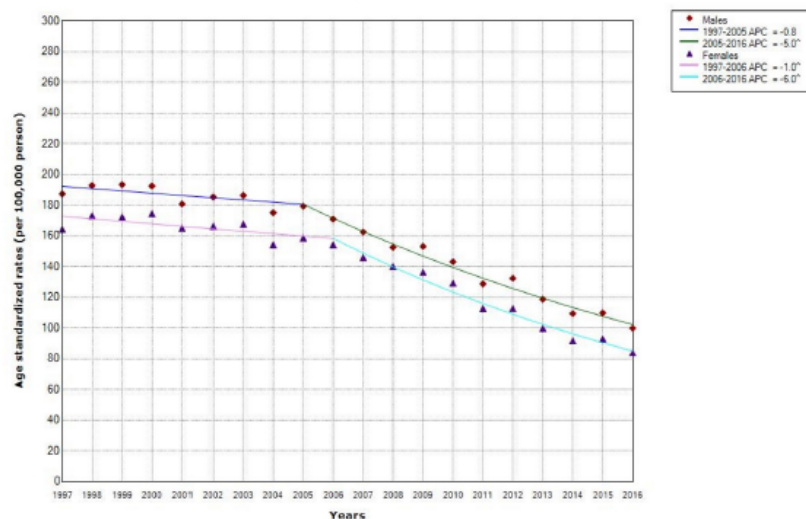
Patient and public involvement

No patient or public were involved in this study.

RESULTS

Over this 20-year period, there were 312847 (137 569 males and 175 278 females) deaths from CVDs, with the overall average annual ASR being 148.4 per 100 000 (ASRs ranged from 183.2 per 100 000 in 2000 to 91.5 per 100 000 in 2016) (table 1). Average annual ASRs were 157.8/100 000 for males and 140.0/100 000 for females.

The trend of the age-standardised mortality from CVDs in males in Serbia showed a significant joinpoint: rates insignificantly decreased from 1997 to 2005 by -0.8% per year (95% CI -1.7% to 0.2%) and thereafter rapidly decreased by -5.0% per year (95% CI -5.6% to -4.5%) (figure 1, table 2). A significant joinpoint for females was found in 2006: the mortality trend was first significantly decreasing by -1.0% per year (95% CI -1.9% to -0.0%) and then sharply falling down by -6.0% per year



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the $\alpha = 0.05$ level. Final Selected Model: Males - 1 Joinpoint, Females - 1 Joinpoint, Rejected Parallelism.

Figure 1 Trends in mortality from cerebrovascular diseases in Serbia, by sexes, 1997–2016: a joinpoint regression analysis.



Table 2 Joinpoint analysis: trends* in age-specific mortality rates from cerebrovascular diseases (per 100 000 persons), males and females in Serbia, 1997–2016

| Age† | Males | | Females | |
|----------|---------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|
| | Period | APC (95% CI) | Period | APC (95% CI) |
| 20–29 | 1997–2016 | – 4.0* (–7.2 to –0.7) | 1997–2016 | – 3.5* (–6.3 to –0.5) |
| 30–39 | 1997–2016 | – 4.9* (–6.5 to –3.2) | 1997–2016 | – 4.7* (–6.2 to –3.1) |
| 40–49 | 1997–2016 | –5.2* (–5.8 to –4.6) | 1997–2004 | –2.3 (–5.9 to 1.4) |
| | | | 2004–2016 | –7.8* (–9.3 to –6.3) |
| | | | Full period | – 6.1* (–7.0 to –5.2) |
| 50–59 | 1997–2002 | –0.8 (–4.2 to 2.6) | 1997–2000 | 2.1 (–5.7 to 10.6) |
| | 2002–2016 | – 5.9* (–6.6 to –5.2) | 2000–2016 | –7.0* (–7.5 to –6.4) |
| | Full period‡ | –5.0* (–5.6 to –4.4) | Full period | –6.3* (–6.9 to –5.7) |
| 60–69 | 1997–2004 | –1.0 (–3.1 to 1.1) | 1997–2000 | 0.7 (–5.7 to 7.5) |
| | 2004–2014 | – 6.6* (–8.0 to –5.3) | 2000–2007 | – 4.3* (–6.4 to –2.1) |
| | 2014–2016 | 0.5 (–14.2 to 17.8) | 2007–2014 | – 9.8* (–11.8 to –7.7) |
| | Full period | – 4.6* (–5.3 to –4.0) | 2014–2016 | –2.2 (–14.3 to 11.6) |
| | | | Full period | –6.2* (–7.0 to –5.4) |
| 70–79 | 1997–2007 | –0.8 (–1.7 to 0.2) | 1997–2000 | 3.3 (–2.1 to 7.0) |
| | 2007–2016 | – 6.8* (–7.8 to –5.7) | 2000–2009 | – 2.6* (–3.5 to –1.6) |
| | Full period | –3.6* (–4.4 to –2.8) | 2009–2016 | – 9.3* (–10.4 to –8.2) |
| | | | Full period | –4.4* (–5.3 to –3.4) |
| 80+ | 1997–2006 | 0.0 (–1.4 to 1.4) | 1997–2006 | 0.8 (–0.3 to 1.8) |
| | 2006–2016 | –3.4* (–4.6 to –2.2) | 2006–2016 | –3.6* (–4.4 to –2.7) |
| | Full period | –1.9* (–2.4 to –1.3) | Full period | –1.6* (–2.2 to –1.0) |
| All ages | 1997–2005 | –0.8 (–1.7 to 0.2) | 1997–2006 | –1.0* (–1.9 to –0.0) |
| | 2005–2016 | –5.0* (–5.6 to –4.5) | 2006–2016 | –6.0* (–6.8 to –5.3) |
| | Full period | –3.4* (–4.0 to –2.9) | Full period | –3.7* (–4.4 to –3.0) |

*Statistically significant trend.

†Joinpoint results are not shown for the subgroups aged <20 years because fewer than five cases of stroke deaths occurred in each of the decades in any year.

‡For full period presented average annual per cent change.

APC, annual per cent change.

(95% CI –6.8% to –5.3%). According to the comparability test, mortality trends from CVDs in men and women were not parallel (final selected model rejected parallelism, $p=0.0013$).

The significantly decreasing trends in age-specific CVDs mortality rates for the whole study period were similar for men and women under 40 years (table 2). No joinpoints were identified for CVDs in men under 50 years and women under 40 years. Mortality trends for older ages were variable, with most showing a quickening in rate decrease in the most recent period. The steepest decreases in CVDs mortality rate for the study period were in women aged 50–59 years, followed by those aged 60–69 and 40–49 years. In women aged 40 and over years, non-significant increasing trends were observed at the beginning of the study period, while in men aged 50 years and over at the beginning of the study period non-significant decreasing trends were noted.

When comparing rates between types, age-standardised mortality rates for CVDs were consistently higher in men than in women throughout the period, but women had higher mortality rate for SAH (table 3). By the subcategories of stroke, cerebral infarction had the highest age-standardised mortality for both sexes except for deaths due to unspecified stroke. The trends in mortality for all subtypes of CVDs were similar in both sexes: trends significantly decreased for most disease types, with the exception of a significant increase for cerebral infarction. The rates of death over the study period were stable for ‘Other’ CVDs.

Results of age-period-cohort analysis of CVDs mortality in Serbian population are described in terms of four curves depicting, from left to right, trends in mortality rate by age, local drifts values with net drift, the period effects (taking 2004 year as the reference) and the cohort effects (taking the 1964 birth cohort as the reference)

Table 3 Mortality from cerebrovascular diseases in Serbia, by sexes, 1997–2016: a joinpoint analysis*

| | Number of deaths and mortality | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|-----------|----------------------|--------|----------------|
| | Year 1997 | Year 2016 | Number of joinpoints | AAPC | 95 % CI |
| <i>Males</i> | | | | | |
| Subarachnoid haemorrhage | | | | | |
| Deaths | 164 | 97 | | | |
| ASR | 4.09 | 2.18 | 3 | -3.4* | -4.1 to -2.6 |
| Intracerebral haemorrhage | | | | | |
| Deaths | 899 | 748 | | | |
| ASR | 22.38 | 15.28 | 1 | -1.9* | -2.6 to -1.3 |
| Cerebral infarction | | | | | |
| Deaths | 2030 | 2885 | | | |
| ASR | 53.72 | 56.68 | 2 | 3.0* | 1.5 to 4.5 |
| Stroke not specified | | | | | |
| Deaths | 3455 | 536 | | | |
| ASR | 95.20 | 10.75 | 1 | -12.5* | -14.2 to -10.8 |
| 'Other' CVDs | | | | | |
| Deaths | 404 | 748 | | | |
| ASR | 11.96 | 14.97 | 1 | 0.4 | -1.4 to 2.3 |
| All CVDs | | | | | |
| Deaths | 6952 | 5014 | | | |
| ASR | 187.4 | 99.9 | 1 | -3.4* | -4.0 to -2.9 |
| <i>Females</i> | | | | | |
| Subarachnoid haemorrhage | | | | | |
| Deaths | 277 | 188 | | | |
| ASR | 6.04 | 3.56 | 0 | -3.0* | -3.6 to -2.4 |
| Intracerebral haemorrhage | | | | | |
| Deaths | 883 | 622 | | | |
| ASR | 17.27 | 9.19 | 1 | -3.8* | -4.7 to -2.8 |
| Cerebral infarction | | | | | |
| Deaths | 2199 | 3818 | | | |
| ASR | 41.91 | 49.31 | 2 | 3.8* | 2.1 to 5.5 |
| Stroke not specified | | | | | |
| Deaths | 4490 | 697 | | | |
| ASR | 87.56 | 8.96 | 1 | -12.8* | -14.6 to -11.0 |
| 'Other' CVDs | | | | | |
| Deaths | 572 | 1009 | | | |
| ASR | 11.90 | 13.15 | 1 | 0.2 | -1.8 to 2.2 |
| All CVDs | | | | | |
| Deaths | 8416 | 6334 | | | |
| ASR | 164.5 | 84.2 | 1 | -3.7* | -4.4 to -3.0 |

*Statistically significant trend.

AAPC, average annual per cent change; ASR, age Standardised rate (per 100 000 persons, using European standard population).

(figure 2). The longitudinal age curves of stroke mortality showed an accelerated increase continuously from the age of 60 years. We found that the net drift was -4.9% (95% CI = -6.0% to -3.8%) per year, and the local drift values were below 0 in all age groups, with a few insignificant exceptions at the youngest age groups. The local drift values were higher at ages 30–54 years and decreased

at ages above 55 years. Period rate ratios were in significant decline during the whole study period, especially after 2004. Cohort rate ratios showed significantly downward patterns with birth cohort increasing, but these downward tendencies were slowing down in the recent cohorts, especially for those born after the year 1962. Results of Wald tests indicated that the relative risk for

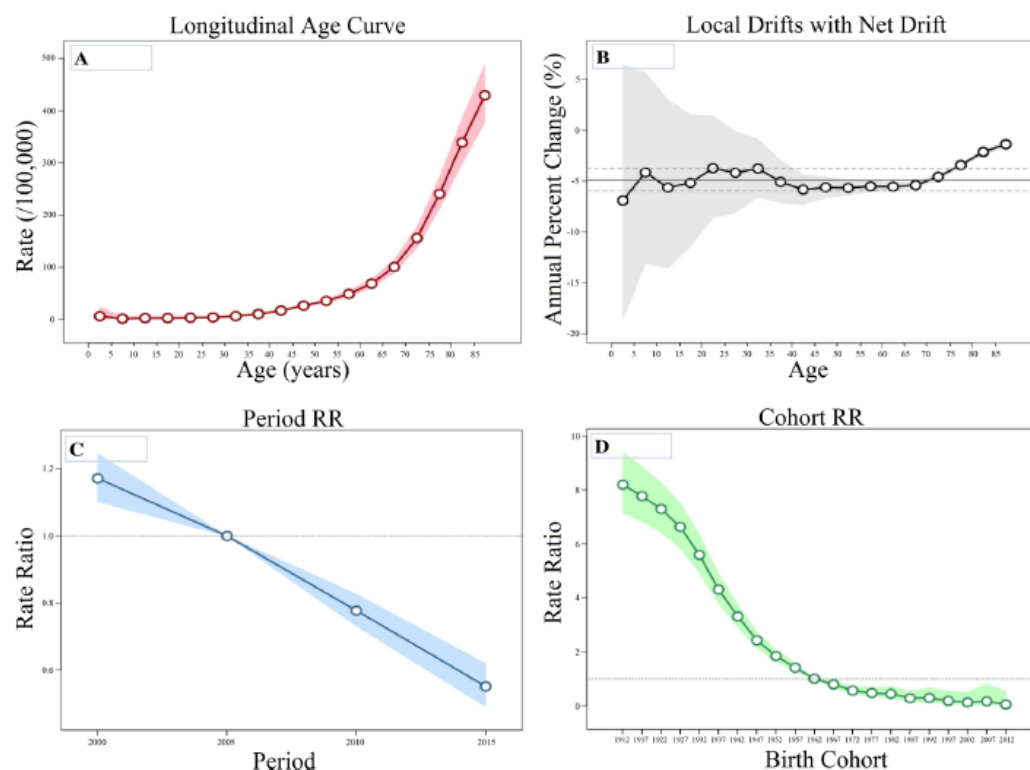


Figure 2 Mortality from cerebrovascular diseases in Serbia, in 1997–2016 period: an age-period-cohort analysis. (A) Longitudinal age curve of cerebrovascular diseases mortality rates: longitudinal age curve of the cerebrovascular diseases mortality rates (per 100 000 persons) and the corresponding 95% CIs (the area coloured in *pink*). (B) Local drift value for cerebrovascular diseases mortality rates: age group-specific annual per cent change (%) in the cerebrovascular diseases mortality rates and the corresponding 95% CIs (the area coloured in *grey*). (C) Period effects on cerebrovascular diseases mortality rates: period effects obtained from age-period-cohort analyses for the cerebrovascular diseases mortality rates and the corresponding 95% CIs (the area coloured in *blue*). (D) Cohort effects on cerebrovascular diseases mortality rates: cohort effects obtained from age-period-cohort analyses for the cerebrovascular diseases mortality rates and the corresponding 95% CIs (the area coloured in *green*). RR, rate ratio.

CVDs mortality showed statistically significant ($p < 0.05$) cohort and period effects, as well as the net drift and local drifts in Serbia.

Age-period-cohort analysis of CVDs mortality by sex showed deviations from linearity for all three factors: age, period and cohort (see online supplementary table 1). Deviations tended to distribute around approximately zero, except a slight deviation from zero that was observed for both sexes aged 0–4 years. In Serbia in both sexes, the risk of death from CVDs increased monotonically for people aged 50 years and over. The period effects have showed downward trends since 1997 in both sexes. The cohort effects decreased from 1912 to 2016 in both sexes (although these values were under one for the cohorts from 1967 onwards), with only a few insignificant exceptions for the 2007–2016 cohort in men and for the 1997–2016 cohort in women. The local drift values were above zero in all of the age groups of 30+ years in men and 35+ years in women, while an insignificant value was observed in the youngest age groups (data not shown).

The net drift was -4.7% (95% CI -6.1% to -3.2%) in men, while in women it was -5.2% (95% CI -6.9% to -3.6%). The Wald test indicated statistically significant period and cohort effects for both sexes, as well as all local drifts and net drift.

DISCUSSION

This study described CVDs mortality trends for Serbian population in the last two decades. After a decade of increase, CVDs mortality rates are finally declining in Serbia in both sexes and most age groups. Almost all of CVDs types significantly decreased, with the exception of cerebral infarction with a significant increase. Despite this, these rates place Serbia among the countries with the intermediate CVDs mortality rates in Europe.

Mortality rates for stroke vary significantly worldwide. In 2012, the highest rate was reported in Kyrgyzstan (186.9 per 100 000), while the lowest rate of 2.2/100 000 was recorded in Qatar.²⁵ Low mortality rates (about 20

per 100 000 or less) were recorded in both sexes in the USA, Japan, Australia.²⁵ The ratio of CVDs mortality between several countries of the former Soviet Union and Latin America countries and most Western European countries is now over fourfold in both sexes.¹¹ Age-standardised CVDs mortality rate in Serbian population of 121.8 per 100 000 in 2012 is high compared with all of the countries in Western Europe or neighbouring countries (eg, Hungary 81.2, Croatia 96.8).¹⁰ In Serbian population, as well as in other populations, CVDs death rates were higher in males than in females.^{10 25} International comparisons revealed that the standardised mortality rate for CVDs in the Serbian population showed alarming values in comparison with the entire European Union average in 2012 (121.8 vs 47.0 per 100 000 persons, respectively). Although the differences in CVDs mortality rates between Serbia and other European countries could be, at least partly, attributed to the differences in quality of data collection and the potential coding and reporting errors for cause of death, they may indicate differences in incidence and survival rate for these diseases.^{17 26–28} There are no data on CVDs incidence and survival of overall CVDs for the entire Serbia, except data on survival rate of ischaemic stroke in one study: the cumulative 28-day and 1-year survival rates of patients who had ischaemic stroke in the Belgrade cohort study were 81.0% and 78.3%, respectively.²⁹ In contrast, short-term and long-term stroke survival rates were higher in other studies.^{4 30} Many studies^{17 26 27} have shown that there is a diversity in exposure to risk factors relating to CVDs, such as unhealthy lifestyles, smoking, obesity, blood pressure, dietary and other, as well as a diversity in health policy approaches to prevention and treatment of CVDs between high-income and low-income countries. Results of the 2013 National Health Survey of Serbia noted that the most frequent health problems in both sexes aged 15 and over were high blood pressure (35.2% of women and 26.6% of men), elevated serum cholesterol (15.2% of women and 10.5% of men), diabetes mellitus (8.2% of women and 7.0% of men).³¹ Also, there were 40.4% of people with a normal nourishment level, while more than one half (56.3%) were overweight, or preobese (35.1%) and obese (21.2%). In Serbia, with more than one half of the population smoking in some part of their lives (51.8%), tobacco use has, for a number of years, been one of the risk factors with the highest prevalence in the world.^{31 32} Besides that, Serbia is among countries with the oldest population in Europe, with the share of people aged 65 years and over in the total population of Serbia being 17.4%.³³

Our results show a significant age effect for both sexes similarly. This pattern reflects demographic, epidemiological and healthcare transitions that took place in Serbia and many other former Eastern Bloc countries in the beginning of the 21st century.^{7 11} Increasing age is one of the main unmodifiable risk factors for CVDs.⁴ In addition, the number of modifiable risk factors for CVDs, including hypertension, cholesterol and obesity, rises with

age. Among all, the hypertension is the main risk factor for CVDs in people of all ages and in particular in the elderly. In Serbia in 2000, 2006 and 2013, the prevalence of hypertension was 19.7%, 23.1% and 33.2% among the population aged 20 and over, respectively.³¹ Also, prevalence of hypertension was around 35% among men and women for the 25–64 years age group, and 75% among men and women of more than 65 years of age.³¹ Also, a considerably higher percentage of overweight persons was recorded in all age groups, from 45 to 84.

Stroke mortality trend has significantly declined in the past few decades in developed countries: the USA,^{4 9} Japan³⁴ and West European countries.^{10 11} Contrary, in East European countries there has been a constant increase in mortality rate caused by stroke during the last decades of the 20th century which continued in decreasing trend in the recent decade.^{10 25 27} After a decade of increase, CVDs mortality rates have significantly declined in the last decade in Serbia in both sexes. There was a slightly greater decline in age-adjusted stroke death rates in women than in men in almost all of the countries, except few only, such as Denmark and Ecuador.¹¹ Trends in mortality from CVDs declined more in people younger than 70 years than in those aged 70 years or older, both in men and women in Serbia. Interpretation of CVDs mortality trends is complex, and it is unlikely related to the changes in death certification alone, but likely depends on wide geographical and temporal variations in incidence and survival rate for these diseases. The risk factors most responsible for the burden of CVDs in Serbia were smoking, physical inactivity, hypertension and overweight/obesity.³⁵ Serbian national guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension from 2012 are expected to lead to further effective control of blood pressure.³⁶ Similar to former communist countries, Serbia underwent a more rapid ageing process than Western European societies.³³ Potential reasons for the decline in stroke mortality largely included a better stroke prevention with improvements in acute stroke treatment in developed countries.^{15 17 37}

Many studies^{6 27} confirmed the persistence of steady declines in all types of CVDs mortality in Western Europe, North America, Japan and other developed areas of the world. Ischaemic stroke mortality decreased by 37% in high-income countries and by 14% in low-income and middle-income countries, while haemorrhagic stroke mortality decreased by 38% in high income countries and by 23% in low-income and middle-income countries⁶ but there are some differences in CVDs mortality trends: ICH showed a faster decrease in mortality than cerebral infarction during the past decades in Japan²⁷ which may be at least partly attributed to effective management of hypertension, one of the major risk factors for ICH.³⁸ Similar to findings noticed in China,³⁹ the trends in mortality rates for almost all of CVDs types significantly decreased in Serbia, with the exception of cerebral infarction with a significant increase in both sexes. Differences in mortality trends for stroke subtypes may be attributed to lower



precision in their diagnoses because low-income and middle-income countries have disadvantages compared with developed areas.^{4,5} One potential reason for differences in mortality trends for stroke types might be explained by the widespread use of CT and MRI over past decades.⁴⁰ Also, there are differences in the prevalence of risk factors for haemorrhagic and ischaemic stroke.⁴¹

The reduction of mortality from CVDs in Europe and most western countries during the last decades of the 20th century, as described by the classical model of epidemiological transition, was determined primarily by changes in lifestyle and socioeconomic factors.^{37,42,43} The mortality decline in currently low-income and middle-income countries (such as Serbia and some East European countries) has been more recent and is linked to the contemporary or delayed transition model. Numerous data illustrate evolution of the smoking epidemic and trends of other coronary risk factors in Serbian population.^{31,44} The WHO Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease study showed that female smoking rates and systolic blood pressure have been increasing in Serbia over the 1984–1995 period, upward trend in body mass index was present in the male population, while total cholesterol increased in both sexes aged 35–64 years.⁴⁴ The results of the National Health Survey showed that the prevalence of hypertension, elevated blood cholesterol and diabetes increased among the population aged 20 and over in Serbia in the 2000–2013 period.³¹ The percentage of daily smokers is lower in 2013 (29.2%) than in 2000 (33.0%), but considerable increase was noted in comparison with 2006 (26.2%) for both sexes in Serbia.³¹

The Serbian National Guidelines for good clinical practice for the arterial hypertension, ischaemic stroke and CVDs prevention have been implemented since 2005, when primary and secondary prevention targets and practical guidelines were set out.³¹ Every other person with hypertension or potential hypertension (51.3%) was taking antihypertensive drugs in 2006 which is considerably more than in 2000 (46.5%).³¹ Unfortunately, it was only in the last decade that some organised tobacco control measures were implemented in Serbia which have been intensified since the WHO Convention on Tobacco Control entered into force in Serbia in 2006 and the Law on Protection of Population from Exposure to Tobacco Smoke passed in 2010.^{45,46} Consequently, age-standardised estimated prevalence of tobacco smoking among those aged 15 years or more was 32.6% in Serbia in 2015 which is considerably more than in 2006 (26.2%) and 2013 (29.2%).^{31,32} The rising tobacco smoking prevalence in Serbia is in sharp contrast with the overall decline in the western industrial nations.³² In Serbia, the tremendous impact of smoking epidemic on mortality from CVDs (trend from cerebral infarction, particularly) has been magnified by population ageing, huge social and economic changes and lack of comprehensive public health programmes.^{31,42,44} It is generally accepted that the differences in trends in mortality from CVDs subtypes

seen in developed countries since 1960s can be explained in large part by reductions in incidence, extensive control of hypertension and other risk factors (such as smoking, alcohol consumption and diet) and higher survival rates.^{6,47,48} In contrast, the highest mortality rates from CVDs in Serbia and some countries of the former Eastern Bloc, likely reflect the rapid social and economic changes during the transition period since 1990s.⁴² The main contributor to the increase in mortality trend of ischaemic stroke in Serbia probably was high smoking prevalence.³¹ The mortality rate from ischaemic stroke began to decline earlier in countries where tobacco control began to be implemented earlier (such as the USA, the UK, Finland).^{6,11,44}

Age-period-cohort models are used to evaluate the changes in the CVDs mortality rates and provide a possibility to explain the observed trends.^{49–51} Variations in CVDs mortality could be explained by changes in factors that act around the time of death (period effect) and by risk factors and environmental exposures that are present in early life (cohort effect). Similar to some other countries,^{52,53} the CVDs mortality rates in Serbia are associated with age, period and cohort effects. The largely expanding elderly population correlates to the age effect on stroke mortality observed in this study. Although the influence of small numbers on assessed mortality can not be excluded, the deaths noted in Serbian population indicate that young age groups should be targeted for stroke prevention programmes. A large proportion of the recent acceleration of declining trends in CVDs mortality since 2005 in Serbia can be correlated to favourable changes in risk factors exposure, improved socioeconomic situation as well as significant improvements of medical care services (such as the emergency services, CT or MRI) that are more available and accessible for diagnosis and treatment.^{31,36,54} Conversely, cause-of-death coding practice, which did not change during the observed period, could not have influenced CVDs mortality trends. The onset of the mortality decline in CVDs for cohorts born at the beginning of the 20th century seems to indicate a contribution of the improvements in living and social conditions in early life, as well as the improved medical care (increased uptake of preventive medication such as anti-hypertensives, lipid-lowering drugs and antiplatelets) and the effective control of risk factors (declines in smoking prevalence). The underlying reasons for the decelerating cohort effect happening since the 1960s were the rising prevalence of the risk factors (hypertension, obesity, diabetes mellitus, cholesterol level, smoking, the sedentary lifestyle).^{31,55}

The strengths and limitations of the study

The strengths of the present study include the national representation of CVDs mortality, the quality of the national death registry data,⁵⁶ the analysis of stroke mortality by different subtypes of stroke and the application of two methods (joinpoint regression method

and age-period-cohort method) for the analysis of CVDs mortality trends.

This present study had several limitations. Of course, quality of data is always a question. The disease coding procedures changed in 1997, and the ICD-10 coding was introduced. Although data on stroke mortality were analysed using the unique death statistics in whole period studied, the influence of the change in coding can not be completely excluded in estimates of the mortality rates by the type of stroke. In the absence of national data on stroke incidence and survival, it is difficult to completely evaluate the changes in stroke mortality trends in Serbia. Although the number of refugees in Serbia generally decreased during the observed period, since there are no separate data on mortality from CVDs in refugees, this could confound the CVDs mortality pattern in Serbia. The relatively short study period may result in imprecise estimations of the age-period-cohort effects on CVDs mortality. Further, limitation of our study is inability to determine which factors are responsible for the observed age, period and cohort effects. In this study, the socio-economic and other data (eg, occupation, marital status, smoking, comorbidity) that could improve understanding of CVDs mortality in Serbia are not available. It can be assumed that diagnostics of CVDs was worse during the first years of the observed period (from 1997 to 2000) than during the recent years because of the war and economic crisis in the country. Unfavourable trends in mortality from CVDs in Serbia could be attributed primarily to mortality from cerebral infarction. The trends of deaths from cerebral infarction in Serbia might have been a consequence of unfavourable circumstances specific to the country's sociopolitical fluctuations during the observed period, namely the marked decline in the general standard of living, the unsatisfactory quality of health services (including a lack of drugs, medical equipment, a large increase in refugees requiring medical and social care, decreasing hospitalisation rates, particularly for people aged over 60 years), social disintegration, ageing of the population. The relatively favourable trend in mortality from SAH and ICH, on the other hand, may be attributed to the improvements in hypertension treatment in Serbia. Further, limitation is the inherent limitation of age-period-cohort analysis, such as collinearity among age, period and cohort effects. Also, temporal trend analysis was an ecological descriptive analysis at the population level which does not have to necessarily apply to individuals.

CONCLUSION

CVDs mortality trend decreased in Serbia in the last decades. An acceleration in decreasing of rates in the most recent period is especially promising but mortality rates from CVDs remain exceedingly high in Serbia. Further efforts in the primary and secondary prevention to reduce mortality from CVDs in Serbian population are required, especially for cerebral infarction.

Acknowledgements This work was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, 2011–2016 (contract no 175042).

Contributors Study conception and design: II, MI. Acquisition of data: MI. Analysis and interpretation of data: II, MI. Drafting of manuscript: II, MI. Critical revision: II, MI, SSG. All authors read and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (protocol: 01–4801).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No data are available.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

1. World Health Organization. The top 10 causes of death, Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Accessed 2 March 2018).
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Accessed 2 Mar 2018).
3. World Health Organization. *Global Health Estimates 2015: deaths by cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, As G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–e322.
5. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005;365:2160–1.
6. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1:e259–81.
7. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
8. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2017;66:1–76.
9. Gupta R, Joshi P, Mohan V, et al. Epidemiology and causation of coronary heart disease and stroke in India. *Heart* 2008;94:16–26.
10. World Health Organization. *Regional Office for Europe. European Health for All Database (HFA-DB)*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe.
11. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333–50.
12. Wang Z, Hu S, Sang S, et al. Age-Period-cohort analysis of stroke mortality in china: data from the global burden of disease study 2013. *Stroke* 2017;48:271–5.
13. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–544.
14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016;133:e38–360.
15. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Glob Heart* 2014;9:107–12.
16. Cruz C, Campuzano-Rincón JC, Calleja-Castillo JM, et al. Temporal Trends in Mortality from Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Mexico, 1980–2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:725–32.

17. Luepker RV, Arnett DK, Jacobs DR, et al. Trends in blood pressure, hypertension control, and stroke mortality: the minnesota heart survey. *Am J Med* 2006;119:42–9.
18. Vlaisnac HD, Adanja BJ, Jarebinski MS, et al. Cardiovascular disease mortality in Belgrade: trends from 1975–89. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:254–7.
19. Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Jarebinski M, et al. Stroke mortality in Belgrade, Serbia: age, period, and cohort analyses. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:191–5.
20. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
21. Lerman PM. Fitting segmented regression models by grid search. *Appl Stat* 1980;29:77–84.
22. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, et al. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med* 2009;28:3670–82.
23. Kim HJ, Fay MP, Yu B, et al. Comparability of segmented line regression models. *Biometrics* 2004;60:1005–14.
24. Rosenberg PS, Check DP, Anderson WF. A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2296–302.
25. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2017;12:13–32.
26. Truelsen T, Krarup LH, Iversen HK, et al. Causes of death data in the global burden of disease estimates for ischemic and hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2015;45:152–60.
27. Heidrich J, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas P, et al. Variations in the use of diagnostic procedures after acute stroke in Europe: results from the BIOMED II study of stroke care. *Eur J Neurol* 2007;14:255–61.
28. Thrift AG, Howard G, Cadilhac DA, et al. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of "cerebrovascular diseases". *Int J Stroke* 2017;12:796–801.
29. Medic S, Beslac-Bumbasirevic L, Kusic-Tepavcevic D, et al. Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. *J Clin Neurol* 2013;9:14–20.
30. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2806–12.
31. Ministry of Health, Republic of Serbia. *National Health survey, Serbia 2013*. Belgrade: Ministry of Health, Republic of Serbia, 2014.
32. World Health Organization. *WHO report on the global tobacco epidemic, 2015*. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization, 2015.
33. Eurostat. *Europe in figures - eurostat yearbook*. Luxembourg, Luxembourg: European Commission, 2016.
34. Pham TM, Fujino Y, Kubo T, et al. Premature mortality due to stroke and trend in stroke mortality in Japan (1980–2005). *Eur J Public Health* 2011;21:609–12.
35. Vlaisnac H, Sipetic S, Saulic A, et al. Burden of ischaemic heart disease and cerebrovascular diseases in Serbia without Kosovo and Metohia, 2000. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:753–9.
36. Ministry of Health, Republic of Serbia. *A national guide to good clinical practice for the diagnosis and treatment of arterial hypertension*. Serbia, Belgrade: Ministry of Health, Republic of Serbia, 2012.
37. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke* 2011;42:2351–5.
38. Imano H, Kitamura A, Sato S, et al. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2009;40:1571–7.
39. Tian D, Yang Q, Dong Q, et al. Trends in stroke subtypes and vascular risk factors in a stroke center in China over 10 years. *Sci Rep* 2018;8:5037.
40. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al. 30-Year trends in stroke rates and outcome in Auckland, New Zealand (1981–2012): a multi-ethnic population-based series of studies. *PLoS One* 2015;10:e0134609.
41. Owolabi MO, Sarfo F, Akinyemi R, et al. Dominant modifiable risk factors for stroke in Ghana and Nigeria (SIREN): a case-control study. *Lancet Glob Health* 2018;6:e436–46.
42. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000;31:1588–601.
43. Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:508–30.
44. Evans A, Tolonen H, Hense HW, et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001;30:S35–40.
45. Statistical Office of the Republic of Serbia. *Demographic yearbook, 2015*. Belgrade: Statistical Office of the Republic of Serbia, 2016.
46. Official Gazette. Law on protection of the population from exposure to tobacco smoke, "official gazette of RS", No. 2010/30.
47. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746–53.
48. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, et al. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group. the global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and western diet in 1980 and 2008. *Circulation* 2013;127:502–14938.
49. Ocaña-Riola R, Blanco-Reina E, Navarro-Moreno E, et al. Age-period-cohort effects on mortality from cerebrovascular disease in southern Spain. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2274–82.
50. Sutton CJ, Marsden J, Watkins CL, et al. Changing stroke mortality trends in middle-aged people: an age-period-cohort analysis of routine mortality data in persons aged 40 to 69 in England. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:523–9.
51. Ma E, Takahashi H, Mizuno A, et al. Stratified age-period-cohort analysis of stroke mortality in Japan, 1960 to 2000. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:91–102.
52. Wang Z, Hu S, Sang S, et al. Age-period-cohort analysis of stroke mortality in China: data from the global burden of disease study 2013. *Stroke* 2017;48:271–5.
53. Janssen F, Kunst AE. Netherlands epidemiology and demography compression of morbidity research group. cohort patterns in mortality trends among the elderly in seven European countries, 1950–99. *Int J Epidemiol* 2005;34:1149–59.
54. Ministry of Health, Republic of Serbia. *A national guide to good clinical practice for the diagnosis and treatment of ischemic stroke*. Serbia, Belgrade: Ministry of Health, Republic of Serbia, 2012.
55. Vlaisnac H, Adanja B, Jarebinski M. Smoking habits of Belgrade urban population. *Med Invest* 1990;23:73–6.
56. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, et al. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ* 2005;83:171–7.

