

РИЗИК ФАКТОРИ НА СКВАМОЗНИТЕ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

RISK FACTORS FOR SQUAMOUS CELL ABNORMALITIES OF THE UTERINE CERVIX

Дабески Д¹, Даниловски Д², Башеска Н³, Стојовски М¹, Дувлис С⁴, Османи Д⁴, Антоvsка В¹, Тодоровска И¹, Аземи М⁵

¹ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Македонија

²Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Скопје, Македонија

³ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, Македонија

⁴Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Македонија

⁵Клиничка болница Тетово, Македонија

Medicus 2017, Vol. 22 (3): 331-340

АПСТРАКТ

Вовед: Целта на нашата студија беше да ги детектираме најчестите ризик фактори на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката.

Материјал и методи: Case-control студија, работена на 192 сексуално активни жени, на возраст од 20 до 59 години, поделени во две групи: испитувана и контролна, на Универзитетските клиници за гинекологија и акушерство и радиотерапија и онкологија во Скопје и на Институтот за јавно здравје на Република Македонија, во периодот од Јануари 2016 година до Јуни 2017 година. Кај сите жени се направи: анкета со специфичен прашалник, ХПВ ДНК тестирање, Nugent-ов скор систем, а по индикација, кај сите жени од испитуваната група и колпоскопска цервикална биопсија со ендоцервикална киретажа за хистопатолошка анализа.

Резултати: Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу ХПВ ДНК инфекцијата (хи квадрат тест=4.8204, $p=0.028125$, $p<0.05$), бактериската вагиноза (хи квадрат тест=4.1906, $p=0.040649$, $p<0.05$) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката. Нашата студија покажа дека пониското ниво на едукација за 2,29 пати (OR=2.29; 95%CI: 1.093-4.797) го зголемува ризикот за појава на сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката. Релативниот ризик за сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката, кај пациентките со понизок социјален статус беше 2,59 (OR=2.59; 95%CI: 1.137-5.503). Нашата студија покажа дека пушењето цигари за 2,45 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката (OR=2.45; 95%CI=1.3165-4.5762). Релативниот ризик за сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката, кај пациентките кои употребувале орални хормонски контрацептивни средства подолго од 5 години беше 3,00. Нашата студија покажа дека раниот прв сексуален однос пред 17 година од животот за 2,14 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката (OR=2.14; 95%CI: 1.0723-4.2821). Анализата на податоците од нашата студија покажа и асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и диеталната исхрана (OR=2.11; 95%CI=1.0218-4.3832).

Заклучок: Анализата на податоците на нашата студија покажа асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и ХПВ ДНК инфекцијата, бактериската вагиноза, нередовните гинеколошки контроли, честиот вагинален исцедок, раниот прв сексуален однос, пушењето цигари, долготрајната употреба на хормонски орални контрацептивни средства и диеталната исхрана.

Клучни зборови: ризик фактори, ХПВ ДНК инфекција, бактериска вагиноза, сквамозни клеточни абнормалности

ABSTRACT

Introduction: The purpose of our study was to detect the most common risk factors for squamous cell abnormalities of the uterine cervix.

Material and methods: Case-control study, performed on 192 sexually active women aged 20 to 59, divided into two groups: examination and control, at the University Clinics of Gynecology and Obstetrics and Radiotherapy and Oncology in Skopje and the Institute for Public Health of the Republic of Macedonia, in the period from January 2016 to June 2017. All women were made: a questionnaire, HPV DNA testing, Nugent score system, and by indication, in all women in the study group and colposcopic cervical biopsy with endocervical curettage for histopathological analysis.

Results: The analysis of the data showed an association between the presence of HPV DNA infection (chi square test = 4.8204, $p = 0.028125$, $p < 0.05$), bacterial vaginosis (chi square test = 4.1906, $p = 0.040649$, $p < 0.05$) and the occurrence of squamous intraepithelial lesions and squamous invasive carcinoma of the uterine cervix. Our study showed that the lower level of education for 2.29 times (OR = 2.29; 95% CI: 1.093-4.797) increased the risk of squamous cell abnormalities of the uterine cervix. The relative risk of squamous cell cervical abnormalities in patients with lower social status was 2.59 (OR = 2.59; 95% CI: 1.137-5.503). Our study showed that smoking cigarettes by 2.45 times increases the risk of squamous cell abnormalities of the uterine cervix (OR = 2.45; 95% CI: 1.3165-4.5762). The relative risk of squamous cell cervical abnormalities in patients who used oral hormone contraceptives for more than 5 years was 3.00. Our study showed that the first sexual intercourse before the age of 17 years of life for 2.14 times increases the risk of squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervical cancer (OR = 2.14; 95% CI: 1.0723-4.2821). The analysis of the data from our study also showed an association between squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervical cancer and dietary nutrition (OR = 2.11; 95% CI: 1.0218-4.3832).

Conclusion: The analysis of the data of our study showed an association between squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervix cancer and HPV DNA infection, bacterial vaginosis, irregular gynecological controls, frequent vaginal discharge, early first sexual intercourse, cigarette smoking, long-term use of hormonal oral contraceptives and dietary nutrition.

Key words: risk factors, HPV infection, bacterial vaginosis, squamous cell abnormalities

ВОВЕД

Карциномот на грлото на матката е четврт најчест карцином кај жените и седми воопште, со 527 624 нови случаи и со 265 672 смртни случаи во 2012 година, што е 7,5% од сите смртни случаи од карцином кај жените [1]. Скоро 9 од 10 (87%) смртни случаи од карцином на грлото на матката се случуваат во помалку економски развиените региони во светот. Со најголема проценета инциденца на карцином на грлото на матката од 80 на 100 000 е регионот Recife во Бразил, а со најмала од 3 до 4 на 100 000 е Израел [2]. Според последните податоци на GLOBOCAN, Македонија со проценета инциденца на карцином на грлото на матката од 12,4 на 100 000 се рангира на 17-то место во Европа, што е блиска до просечната европска, која изнесува 11,4 на 100 000 [3]. Карциномот на грлото на матката во Македонија е шести најчест карцином кај жените и десети воопшто, со 171 нови случаи во 2012 година [1]. Сквамозниот карцином на грлото на матката е најчест хистолошки подтип на карцином на грлото на матката. Околу

90% од случаевите на карцином на грлото на матката се сквамозен карцином, 10% се аденокарциноми и мал процент други видови. Макроскопски најчесто е егзофитичен, но може да расте и во ендocerвикалниот канал во ендofитична форма [4]. На појавата на карциномот на грлото на матката му претходат различни форми на интраепителни лезии кои опфаќаат низа прогресивни морфолошки промени [5], од продуктивна ХПВ инфекција-лесен степен на дисплазија па до *in situ* карцином [6]. Оваа фаза генерално е асимптоматска и се случува во период од 10 до 20 години [10].

Карциномот и интраепителните лезии на грлото на матката се асоцирани со неколку ризик фактори. Најчест ризик фактор е инфекција со Хуман Папилома Вирусот (ХПВ), особено со високо-ризичните ХПВ генотипови [8,9]. Истражувањата покажале позитивна корелација на карциномот на грлото на матката со: пушењето цигари, нискиот социо-економски статус, диетата, раниот прв сексуален однос, раната прва бременост, мултипаритетот, промискуитетот,

долготрајната употреба на оралните хормонски контрацептивни средства, имунокомпромитираниот статус, бактериската вагиноза и сексуално преносливите болести и позитивната фамилијарна историја за карцином на грлото на матката [10,11]. Овие ризик ко-фактори во основа ја зголемуваат веројатноста од изложување на високо-ризичен ХПВ генотип [12]. Целта на нашата студија беше да ги детектираме најчестите ризик фактори на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Дизајн на студијата: Студијата претставува case-control студија.

Материјал: Материјал претставуваат 192 пациентки на возраст од 20 до 59 години, поделени во две групи: испитувана и контролна.

Испитувана група: Испитуваната група вклучи 128 сексуално активни жени со абнормален цервикален цитолошки наод, односно наод на ПАП тест, кој покажува постоење на сквамозна интраепителна лезија или сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката.

Контролна група: Контролната група вклучи 64 сексуално активни жени со нормален цервикален цитолошки наод, односно ПАП тест.

Критериуми за исклучување: Во студијата не беа вклучени: бремени жени, жени со претходни операции на грлото на матката (конизации, јаглород двооксид ласерски вапоризации и тотални хистеректомии), со претходни абнормални цитолошки и хистопатолошки наоди на грлото на матката, жени во тек на менструално крварење, жени кои последните шест недели биле или се под локална или системска антибиотска или антивирусна терапија и жени кои последните два дена имале сексуален однос или правеле вагинална тоалета.

Период на реализација: Студијата беше спроведена во периодот од јануари 2016 година до јуни 2017 година на Универзитетските клиници за гинекологија и акушерство и за радиотерапија и онкологија во Скопје и на Институтот за јавно здравје на Република Македонија во Скопје.

Методи: Кај сите жени се направени: анкета со специфичен прашалник, ХПВ ДНК тестирање, Nugent-ов скор систем, а по индикација, кај сите

жени од испитуваната група и колпоскопска цервикална биопсија со ендоцервикална киретажа за хистопатолошка анализа.

Цитолошка анализа: Цитолошките резултати беа класифицирани според ревидираната Bethesda класификација [13,14], како: атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен (ASC-H, Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 1, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 2, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2, CIN 3, Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 3, CIS, Carcinoma In Situ) и сквамозен инвазивен карцином.

Анкетен прашалник: Прашалникот беше слободно дизајниран и содржи прашања за демографските карактеристики на жените, социјалниот статус, економскиот статус, гинеколошката и репродуктивна историја, за сексуалниот статус и за ризик факторите.

Хистопатолошка анализа: Според морфологијата детерминирана во биоптичните примероци, цервикалните наоди беа карактеризирани како: нормален наод (неспецифичен цервицитис); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) - лесен степен на дисплазија, плоснат кондилом (flat condylooma), хронично вирусно воспаление на грлото на матката (cervicitis chronica virosa); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL, High grade Squamous Intraepithelial Lesion) - умерен и тежок степен на дисплазија, in situ сквамозен карцином и инвазивен сквамозен карцином (Carcinoma planocellulare cervicis uteri invasivum) [15].

ХПВ ДНК тестирање: За детекција и типизација на ХПВ беа употребувани тестови кои ги користат методите на мултипла полимераза верижна реакција (Multiplex PCR, Polymerase Chain Reaction) и реверзна хибридизација. Резултатите од ХПВ ДНК тестот беа анализирани и прикажани врз основа на наодот на присуство или отсуство на ДНК од ХПВ и одредениот генотипот [16].

Nugent-ов скор систем: За изработка и интерпретација

на Nugent-овиот скор систем [17] беше направен препарат на предметно стакленце обоен по Грам и анализиран на светлосен микроскоп Olympus BH-2 (САД) на 1000 пати зголемување на видното поле. Се детектира присуство или отсуство на нормална бактериска вагинална флора, се детектираа најчестите бактериски морфотипови (*Lactobacilli*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Prevotella*) и се изработи Nugent-ов скор систем, врз база на кој беше дијагностицирана бактериската вагиноза. Интерпретацијата на Nugent-овиот скор одеше по следниот редослед: скор од 0-3, значи присуство на нормална вагинална флора (доминанција на *Lactobacilli*-негативен за бактериска вагиноза); скор од 4-6, значи редуција на нормална вагинална флора (негативен за бактериска вагиноза) и скор од 7-10, во согласност со Nugent-овите критериуми, значи доминанција на патогена вагинална флора (позитивен за бактериска вагиноза), “златен стандард” за постоење на бактериска вагиноза.

Статистичка анализа: Податоците беа внесени во стандарден софтвер за база на податоци (Excel). Статистичката анализа на формираните статистички серии беа спроведени со статистичкиот програм Статистички пакет за општествени науки (SPSS -, Statistical Package for Social Sciences), верзија 23.0. Структурата на статистичките серии со атрибутивни белези беше анализирана со одредување на пропорции и стапки. Структурата на нумеричките белези беше анализирана со одредување на мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија. Процената на нормалноста на нумеричките серии се направи со помош на хи-квадрат тест. Аналитичката фаза се состои од следните постапки: анализа на односи (постоење на асоцијација) меѓу две серии со атрибутивни варијабли се направи со помош на хи-квадрат тест; анализа на односи меѓу две серии со нумерички варијабли (корелација) се направи со помош на регресиона анализа и коефициент на линеарна корелација. Тестирањето на разликите меѓу споредуваните групи (нивните дистрибуции, аритметички средини и пропорции) се направи со помош на Student-ов t-тест. Релативниот ризик од сквамозни интраепителни лезии и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката беше проценет со пресметување на соодносот на веројатности (OR, Odds Ratio) со 95% интервал на доверба (CI, Confidence Interval), користејќи логистичка регресија.

Статистички значајни се сметаа податоците кај кои p вредноста беше <0.05 . Резултатите се прикажани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Табела 1. Дистрибуција на пациентките според возрастни групи

Возрасна група	Испитувана		Контролна	
	Број	(%)	Број	(%)
20-29	28	(21,87)	13	(20,31)
30-39	38	(29,69)	22	(34,38)
40-49	30	(23,44)	18	(28,12)
50-59	32	(25,00)	11	(17,19)
Вкупно	128	(100)	64	(100)

Просечната возраст на пациентките од испитуваната група беше $40,50 \pm 10,85$ години, а просечната возраст на пациентките од контролната група беше $39,34 \pm 9,70$ години. Според t-тестот процентуалната разликата помеѓу просечната возраст помеѓу двете групи е статистички несигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.4722$, $t = 0.7204$, 95%CI: -2.01-4.32) (Табела 1).

Цитопатолошки, имаше: 13 (10,16%) случаи на ASC-US, 7 (5,47%) случаи на ASC-H, 31 (24,22%) случај на LSIL, 56 (43,75%) случаи на HSIL и 21 (16,40%) случај на инвазивен сквамозен карцином на грлото на матката. Хистопатолошки, имаше: 9 (7,03%) случаи со нормален наод, 41 (32,03%) случај со LSIL, 54 (42,19%) случаи со HSIL и 24 (18,75%) случаи со инвазивен сквамозен карцином на грлото на матката.

ХПВ ДНК-инфекцијата беше детектирана кај 75.00% (96/128) од испитуваните пациентки. Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу присуството на ХПВ ДНК-инфекцијата и појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (хи квадрат тест=4.8204, $p = 0.028125$, $p < 0.05$) (Табела 2).

Од вкупно 128 пациентки, бактериската вагиноза беше најдена кај 56 (43,75%) пациентки. Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу присуството на бактериската вагиноза и појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (хи квадрат тест=4.1906, $p = 0.040649$, $p < 0.05$) (Табела 3).

Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и пациентките со завршено средно образование (хи-квадрат тест=4.9377, $p = 0,0262$, $p < 0.05$, со релативен ризик од 2,29), во однос на пациентките со виш/висок степен, како и асоцијација со пациентките со понизок социјален статус (работнички) (хи-квадрат

Табела 2. Дистрибуција на ХПВ ДНК-инфекцијата во однос на хистопатолошката дијагноза

ХПВ ДНК инфекција	Испитувана група Хистопатолошка дијагноза								
	Нормален наод (n=9)	LSIL (n=41)			HSIL (n=54)			Инвазивен сквамозен карцином (n=24)	Вкупно (n=128)
		Хроничен вирусен цервицитис (n=20)	Плоснат кондилом (n=2)	Лесна дисплазија (n=19)	Умерена дисплазија (n=15)	Тешка дисплазија (n=23)	In situ сквамозен карцином (n=16)		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ХПВ ДНК негативни	5(55,56)	7(35,00)	0(0)	8(42,10)	3(20,00)	4(17,39)	2(12,50)	3(12,50)	32(25,00)
ХПВ ДНК позитивни	4(44,44)	13(65,00)	2(100)	11(57,89)	12(20,00)	19(82,61)	14(87,50)	21(87,50)	96(75,00)

Легенда: n, број; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен; ХПВ, хуман папилома вирус; ДНК, дезоксирибонуклеинска киселина

Табела 3. Дистрибуција на бактериската вагиноза во однос на хистопатолошката дијагноза

Бактериска вагиноза	Испитувана група Хистопатолошка дијагноза								
	Нормален наод (n=9)	LSIL (n=41)			HSIL (n=54)			Инвазивен сквамозен карцином (n=24)	Вкупно (n=128)
		Хроничен вирусен цервицитис (n=20)	Плоснат кондилом (n=2)	Лесна дисплазија (n=19)	Умерена дисплазија (n=15)	Тешка дисплазија (n=23)	In situ сквамозен карцином (n=16)		
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Присуство	1(11,11)	5(25,00)	1(50,00)	7(36,84)	7(46,67)	11(47,23)	9(56,25)	15(62,50)	56(43,75)
Отсуство	8(88,89)	15(75,00)	1(50,00)	12(63,16)	8(53,33)	12(52,77)	7(43,75)	9(37,50)	72(56,25)

Легенда: n, број; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

тест=5.2667, $p=0.0127$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,59), во однос на пациентките со повисок социјален статус (академско лице) (Табела 4).

Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу нередовните гинеколошки контроли (хи-квадрат тест=5.7351, $p=0.0166$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,18), честиот вагинален исцедок (хи-квадрат тест=17.0288, $p=0.0001$, $p<0.05$, со релативен ризик од 4,05), долготрајната (повеќе од 5 години) употреба на оралните хормонски контрацептивни средства (хи-квадрат тест=5.5385, $p=0.0186$, $p<0.05$ со релативен ризик од 3,00) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (Табела 5).

Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу раниот (пред 17-та година) прв сексуален однос (хи-квадрат тест=4.7643, $p=0.0291$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,14) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (Табела 6).

Анализата на податоците покажа асоцијација помеѓу пушењето на цигари (хи-квадрат тест=8.1702, $p=0.0043$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,45), диеталната исхрана (хи-квадрат тест=4.1739, $p=0.0411$, $p<0.05$, со релативен ризик од 2,11) и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката (Табела 7).

Табела 4. Демографски и социо-економски ризик фактори

	Испитува-на Група (n=128)	Контрол-на Група (n=64)	Вкупно (n=192)	Коефици-ент на сооднос -Odds Ratio (OR)	95% Интервал на доверба (CI-Confidence Interval)	p	
	Број (%)	Број (%)	Број (%)				
Возраст	20-39	35 (54,69)	101 (5,60)	0.88	0.483-1.610	0.6801	
	40-59	62 (48,44)	29 (45,31)	91 (47,40)			1.00
Образованис	основно	17 (26,56)	40 (20,83)	1.07	0.449-2.554	0.8769	
	средно	81 (63,28)	28 (43,75)	109(56,77)			2.29
	вишо/високо	24 (18,75)	19 (29,69)	43 (22,40)			1.00
Брачна состојба	мажена	110(85,94)	165(85,94)	1.00	0.422-2.371	1	
	немажена	18 (14,06)	9 (14,06)	27 (14,06)			1
Вероисповед	христијанска	104(81,25)	44 (68,75)	148(77,08)	0.51	0.255-1.012	0.0522
	муслиманска	24 (18,75)	20 (31,25)	44 (22,92)	1.00		
Социјални домаќинка работничка академско лице	55 (42,97)	28(43,75)	83 (43,23)	1.69	0.790-3.642	0.1737	
	51 (39,84)	17(26,56)	68 (35,42)	2.59			1.137-5.903
	22 (17,19)	19(29,69)	41 (21,35)	1.00			
Економски вработена невработена	77 (60,16)	36 (56,25)	113(58,85)	1.00	0.464-1.563	0.6033	
	51 (39,84)	28 (43,75)	79 (41,15)	0.85			

Табела 5. Гинеколошко-репродуктивни ризик фактори

	Испитува-на Група (n=128)	Контрол-на Група (n=64)	Вкупно (n=192)	Коефици-ент на сооднос - Odds Ratio (OR)	95% Интервал на доверба (CI-Confidence Interval)	p
	Број (%)	Број (%)	Број (%)			
Гинеколошки контроли	да	46(81,88)	115 (59,90)	1.00	1.145-4.1704	0.0166
	не	18(28,12)	77 (40,10)	2.18		
Чест вагинален исседок	да	14(21,88)	82 (42,71)	4.05	2.0366-8.0444	0.0001
	не	50(78,12)	110 (57,29)	1.00		
Употреба на хормонски орални контра-цептивни средства	да	6 (9,37)	36 (18,75)	3.00	1.162-7.5358	0.0186
	не	58 (90,63)	156 (81,25)	1.00		
Фамилијарна анамнеза за карцином на грло на матка	да	6 (9,38)	16 (8,33)	0.82	0.2839-2.3641	0.7083
	не	58(90,62)	176 (91,67)	1.00		
Родено деца ≤ 2	102(79,69)	55 (85,94)	157 (81,77)	1.00	0.682-3.5578	0.2899
	26 (20,31)	9 (14,06)	35 (18,23)	0.56		
Родено прво дете пред 17 год. после 17 год.	21 (16,41)	9 (14,06)	30 (15,63)	1.20	0.5147-2.7146	0.6714
	107(83,59)	55(85,94)	162 (84,37)	1.00		

Табела 6. Сексуални ризик фактори

	Испитува-на Група (n=128)	Контрол-на Група (n=64)	Вкупно (n=192)	Коефици-ент на сооднос -Odds Ratio (OR)	95% Интервал на доверба (CI-Confidence Interval)	p
	Број (%)	Број (%)	Број (%)			
Прв сексуален однос пред 17-г. после 17-г.	48 (37,50) 80 (62,50)	14 (21,87) 50 (78,13)	62 (32,29) 130(67,71)	2.14 1.00	1.0723-4.2821	0.0291
Број на сексуални партнери 1 ѐ1	108(84,37) 20 (15,63)	59 (92,19) 5 (7,81)	167(86,98) 25 (13,02)	1.00 2.18	0.7801-6.1214	0.1294

Табела 7. Животни навики како ризик фактори

	Испитува-на Група (n=128)	Контрол-на Група (n=64)	Вкупно (n=192)	Коефициент на сооднос-Odds Ratio (OR)	95% Интервал на доверба (CI-Confidence Interval)	p
	Број (%)	Број (%)	Број (%)			
Пушење цигари да не	72 (56,25) 56 (43,75)	22 (34,37) 42 (65,63)	94 (48,96) 98 (5,04)	2.45 1.00	1.3165-4.5762	0.0043
Пиенење алкохол да не	11 (8,59) 117 (91,41)	5 (7,81) 59 (92,19)	16 (8,33) 176 (91,67)	1.11 1.00	0.3684-3.3412	0.8625
Употреба на лекови да не	25 (19,53) 103 (80,47)	11 (17,19) 53 (82,81)	36 (18,75) 156 (81,25)	1.17 1.00	0.5346-2.5581	0.6985
Диета да не	42 (32,81) 86 (67,19)	12 (18,75) 52 (81,25)	54 (28,13) 138 (71,87)	2.11 1.00	1.0218-4.3832	0.0411

ЗАКЛУЧОК

Анализата на податоците на нашата студија покажа асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и ХПВ ДНК-инфекцијата, бактериската вагиноза, нередовните гинеколошки контроли, честиот вагинален исцедок, раниот прв сексуален однос, пушењето цигари, долготрајната употреба на хормонски орални контрацептивни средства и диеталната исхрана.

ДИСКУСИЈА

Перзистентните високо-ризични ХПВ-инфекции се најчести ризик фактори за појава на сквамозните

интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката. 75% од сексуално активната популација, во тек на својот живот, била во контакт со еден или повеќе ХПВ генотипови [18].

Во нашата студија ХПВ ДНК-инфекцијата беше детектирана кај 75,00% од пациентките со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката. Овој релативно висок процент на ХПВ ДНК-инфекција кај пациентките со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката кореспондира со некои претходно објавени студии [19-22]. Во нашата студија најдена е значајна поврзаност помеѓу присуството на ХПВ ДНК-инфекцијата и појавата на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката ($p=0.028125$).

Бактериската вагиноза е чест вагинален синдром во репродуктивниот период на жената. Може да биде асоцирана со повеќе акушерски и гинеколошки компликации, како што се: предвремено породување, хориоамнионитис, ендометритис после царски рез, пелвична инфламаторна болест, постоперативни инфекции по хистеректомија и со абнормален наод на грлото на матката [23].

Во нашата студија бактериската вагиноза беше детектирана кај 43,75% од пациентките со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката. Овој процент на бактериска вагиноза кај пациентките со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката кореспондира со некои претходно објавени студии [24-26]. Асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката, како во нашата студија ($p=0.040649$), најдена е и во некои претходно објавени студии [26,27,28]. Во студијата на Антојска и сор., бактериската вагиноза е најдена повеќе кај подгрупата на жени со малигни лезии на грлото на матката (6.3%) отколку во подгрупата со бенигни лезии на грлото на матката (2.1%) [29].

Нашата студија покажа дека пониското ниво на едукација за 2,29 пати ($OR=2.29$; 95%CI: 1.093-4.797) го зголемува ризикот за појава на сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката. Асоцијација помеѓу интраепителните лезии и карциномот на грлото на матката и пониското ниво на едукација на жените покажана е и во турската студија на Sogukrmar и сор. од 2013 година, работена на 4319 жени [30]. Релативниот ризик за сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката, кај пациентките со понизок социјален статус беше 2,59 ($OR=2.59$; 95%CI: 1.137-5.503). Во египетската студија на El-Moselhy и сор. од 2016 година, релативниот ризик бил 3,42 ($OR=3.42$; 95%CI: 1.93-6.07) [31]. Идентичен релативен ризик е детектирана и во романската студијата на Irimie и сор. од 2011 година [32]. Пушењето цигари е еден од почестите ризик фактори за појава на сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката. Поврзаноста помеѓу катранот и карциномот на грлото на матката е покажана уште во 1950 година. Нашата студија покажа дека пушењето цигари за 2,45 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката ($OR=2.45$; 95%CI: 1.3165-4.5762). Асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на

матката и пушењето цигари, детектирана е и во некои претходно објавени студии [33-35]. Релативниот ризик за сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката, кај пациентките кои употребувале орални хормонски контрацептивни средства подолго од 5 години беше 3,00. Во индиската студија на Geetha и Santhy од 2013 година, работена на 200 жени со сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката, релативниот ризик бил 2,45 ($OR=2.45$; 95%CI: 1.054-3.92) [36], додека пак во индонезиската студија на Paramita и сор. од 2010 година, релативниот ризик бил 4,21 ($OR=4.21$; 95%CI: 1.81-9.78) [37].

Нашата студија покажа дека раниот прв сексуален однос пред 17 година од животот за 2.14 пати го зголемува ризикот за појава на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката ($OR=2.14$; 95%CI: 1.0723-4.2821). Асоцијација помеѓу сквамозните клеточни абнормалности на грлото на матката и раниот прв сексуален однос, детектирана е и во турската студија на Reis и сор. од 2011 година ($OR=58.07$; 95%CI: 27.88-120.95) [38], како и во студијата на Utoo и сор. од 2017 година ($OR=0.80$; 95%CI: 0.30-2.70) [39]. Анализата на податоците од нашата студија покажа и асоцијација помеѓу сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката и диетата ($OR=2.11$; 95%CI: 1.0218-4.3832), идентично како и во некои претходно објавени студии [40,41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix-worldwide. Asian Pac J Cancer Prev. 2009; 10:645-650.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5):359-86.
4. Scott M. The pathology of cervical cancer. In: Ayhan A, Reed N, Gulterin M, Dursun P, editors. Textbook of Gynaecological Oncology. 3rd ed. Ankara, Turkey: Gunes Publishing; 2016. p. 376-380.

5. Herrington CS, Baak JPA, Mutter L. Cervical squamous intraepithelial lesions. In: Mutter GL, Prat J, editors. *Pathology of the female reproductive tract*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2014. p. 200-231.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(6); 1419-1444. Reaffirmed 2010.
7. Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. In: Arul Kumaran S, editor. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 25th ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2011. p. 605-615.
8. Bosch FX, Lorinez A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55(4):244-265.
9. Cantor SB, Athinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, Mac Aulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2005; 49(4):405-415.
10. Cantor SB, Athinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, Mac Aulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2005; 49(4):405-415.
11. Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, Duska LR, Goodman AK, Lee SI, Digumarthy SR, Fuller AF. *Cancers of the cervix, vulva and vagina*. In: Niederhuber JE, Armitose JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abelff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2014. p. 1534-1574.
12. Hacker NF. Cervical dysplasia and cancer. In: Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ, editors. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2016. p. 429-439.
13. Zerat L. La nouvelle terminologie de Bethesda: quels changements? *Rev Prat Gynecol Obstet*. Numero Special. 2002; 3-10.
14. Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287:2114-19.
15. Kurman RJ, Carcangin ML, Herrington CS, Young RH, editors. *World Health Organization Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014.
16. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monog*. 2003; 31:89-96.
17. Nugent RP, Krohn MJ, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991; 29:297-301.
18. Vieira L, Almeida A. The cytology and DNA detection by the Papillo Check test in the diagnosis of human papillomavirus infection. *Eur J Microbiol Immunol*. 2013; 3(1):61-7.
19. Mazarico E, Gonzalez-Bosquet E. Prevalence of infection by different genotypes of human papillomavirus in women with cervical pathology. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(1):181-5.
20. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ; CLEOPATRE Portugal Study Group. Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(3):500-6.
21. Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; EDiTH study group. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol*. 2008; 110(2):179-84.
22. Sjoeborg KD, Trope A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M, Jacobsen MB, Cuschieri K, Eskild A. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2010; 118(1):29-34.
23. Gad GFM, El-Adawy AR, Mohammed MS, Ahmed AF, Mohammed HA. Evaluation of different diagnostic methods of bacterial vaginosis. *IOSP-JDMS*. 2014; 13:15-23.
24. Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, Saddy VA, Figueiredo Alves RR, Dos Santos Carneiro MA, Rabelo-Santos SH. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn Cytopathol*. 2015; 43(10):780-5.
25. Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aroutcheva A, Simoes J. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2002; 10:181-186.
26. Vetrano G, Pacchiarotti A, Lombardi G, Cimellaro V, Verico M. Correlation between squamous intraepithelial lesions and bacterial vaginosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28:310-312.
27. Murta EF, Souza MA, Argujo Junior E, Adad SJ. Incidence

- of gardnerella vaginalis, candida and human papillomavirus in cytological smers. Sao Paulo Med J. 2000; 118:105-8.
28. Nam KH. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. J Gynecol Oncol. 2009; 1:39-43.
 29. Antovska V, Basheska N, Grncarova Z, Aleksioska N. Relationship among bacterial vaginosis, local inflammatory response and presence of cervical intraepithelial neoplasia in women with and without human papillomavirus infection. Korean J Obstet Gynecol. 2012; 55:468-476.
 30. Sogukpmar N, Saydam BK, Can HO, Hadimli A, Bozkurt OD, Yucel U, Kocak YC, Akmesese ZB, Demir D, Ceber E, Ozenturk G. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013; 14(3):2119-2125.
 31. El-Moselhy EA, Borg HM, Atlam SA. Cervical cancer: sociodemographic and clinical risk factors among adult Egyptian females. Adv Oncol Res Treat . 2016; 1:1.
 32. Irimie S, Vladd M, Mirestean IM, Balacescu O, RusM. Risk factors in a sample of patients with advanced cervical cancer. Appl Med Informatics. 2011; 29:1-10.
 33. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. Eur J Cancer. 2010; 405-411.
 34. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Genazzani AR. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecol Edocrinol. 2011; 27(8):597-604.
 35. Fedrizzi EN, Ribeiro AF, de Aguiat FG, Caporal FT, Sommacal LF, Gomes LR. Oncogenic high-risk human papillomavirus detection and evaluation of risk factors in the cervical intraepithelial neoplasia. J Bras Doencas Sex Transm. 2015; 27(3-4):79-85.
 36. Geetha B, Santhy KS. Sexual risk factors for cervical carcinogenesis – a case control study. Int J Curr Microbiol App Sci. 2013; 2(8):394-399.
 37. Paramita S, Soewarto S, Widodo MA, Sumitro SB. High parity and contraception as risk factors for cervical cancer in East Kilimantan. Med J Indones. 2010; 19:268-72.
 38. Reis N, Beji NK, Kilic D. Risk factors for cervical cancer: results from a hospital-based case-control study. Int J Hem Oncol. 2011; 3(21):153-159.
 39. Utoo BT, Utoo PM, Ngwan SD, Anzaku SA, Daniel MA. Cervical intraepithelial neoplasia: prevalence, risk factors, and utilization of screening services among an urban population in Nigeria. Trop J Obstet Gynaecol. 2017; 33(3):279-283.
 40. Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Nutrition. 2016; 35(6):1434-1441.
 41. Wang Z, Wang J, Fan J, Zhao W, Yang X, Wu L, Li D, Ding L, Wang W, Xu J, Stram M, Zhao C, Hao M. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China. J Cancer. 2017; 8:924-932.