



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Προοπτική εκτίμηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχολογική ευεξία, τη σεξουαλική λειτουργία και την ικανοποίηση από τη ζωή των γυναικών»

Σοφία Μπουκουβάλα
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ, MSc

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Προοπτική εκτίμηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχολογική ευεξία, τη σεξουαλική λειτουργία και την ικανοποίηση από τη ζωή των γυναικών»

Σοφία Μπουκουβάλα
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ, MSc

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»N.5343/32 άρθρο 202, παρ.2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μπουκουβάλα Σοφίας: 07-05-2021

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 970α/29-06-2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σιαφάκα Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ψυχολογίας της Υγείας του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Γ.Σ. αριθμ. 970α/29-06-2021

«Προοπτική εκτίμηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχολογική ευεξία, τη σεξουαλική λειτουργία και την ικανοποίηση από τη ζωή των γυναικών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1144α/31-03-2025

1. Παρασκευαΐδη Ευάγγελο, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Πασχόπουλο Μηνά, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σιαφάκα Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Ψυχολογίας της Υγείας του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ναυρόζογλου Ιορδάνη, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Βατοπούλου-Βουγιούκα Αναστασία, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Παιδική και Εφηβική Γυναικολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Γκρόζου Φανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Ζηκόπουλο Κωνσταντίνο, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 30-04-2025

Ιωάννινα 12-05-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

«Αφιερωμένο στην οικογένειά μου»

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε ένα μακρύ και δύσκολο ταξίδι που διήρκησε περίπου τέσσερα χρόνια. Στην πορεία του ταξιδιού αυτού μοιράστηκα τους προβληματισμούς μου, τις ανησυχίες, τα διλήμματα, τις γνώσεις και την εμπειρία μου, με κάποιους ανθρώπους, στους οποίους οφείλω την υποχρέωση να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά και ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ.Παρασκευαΐδη Ευάγγελο, για την πολύ όμορφη συνεργασία μας σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου. Υπήρξε πραγματικό πρότυπο για μένα, καθώς με την παραδειγματική συνεργατική διάθεση και πολυετή εμπειρία του με οδηγούσε πάντα προς την σωστή κατεύθυνση. Επίσης, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την αμέριστη υποστήριξή του και για τις συμβουλές του σε κάθε μου προβληματισμό.

Ένα εγκάρδιο ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Πασχόπουλο Μηνά, πολύτιμο αρωγό σε όλη τη διάρκεια της εργασίας μου. Επιπλέον, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την συνεχή και πολύπλευρη υποστήριξή του.

Τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Ψυχολογίας της Υγείας του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ.Σιαφάκα Βασιλική, που όλο αυτό το διάστημα στάθηκε δίπλα μου και ήταν πάντα πρόθυμη να μου προσφέρει την απεριόριστη βοήθεια της, καθώς και τα λεπτομερή και εποικοδομητικά σχόλιά της, με τα οποία συνέβαλε σημαντικά στη διεκπεραίωση της διατριβής.Το πιο σημαντικό όμως, είναι το γεγονός ότι όλο αυτό το χρονικό διάστημα ήταν πάντα εκεί για μένα, να με ακούει ακούραστη και να με στηρίζει σε όλο αυτό το δύσκολο ταξίδι μου.

Την ευγνωμοσύνη μου θα ήθελα να εκφράσω ξεχωριστά και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ναυρόζογλου Ιορδάνη, την Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Παιδική και Εφηβική Γυναικολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Βατοπούλου-Βουγιούκα Αναστασία, την Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ.

Γκρόζου Φανή και στον Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ζηκόπουλο Κωνσταντίνο.

Τελευταία και πιο σημαντικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένειά μου, χωρίς τη συμβολή της οποίας δεν θα τα είχα καταφέρει. Ιδιαίτερα τον συζυγό μου Στέφανο, για την απεριόριστη υπομονή και στήριξη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια, χωρίς να δυσανασχετίσει ούτε μία φορά και τους γιους μου Νικόλαο και Αναστάσιο για την απέραντη χαρά, αγάπη και δύναμη που μου έχουν προσφέρει. Τέλος, ένα μεγάλο και εγκάρδιο ευχαριστώ, οφείλω στην μητέρα μου Ιωάννα , για την αδιάκοπη και αληθινή συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα των σπουδών μου και τα πολύτιμα και ενθαρρυντικά λόγια που μου έλεγε (*«συνέχισε μπορείς, θα τα καταφέρεις, μην τα παρατάς»*), δίνοντας μου δύναμη να προχωρώ και να υλοποιώ τους στόχους μου.

Σοφία Μπουκουβαλα
Ιωάννινα, Απρίλιος 2025

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος (Human Papillomavirus virus; HPV) είναι από τις πιο συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΛ) παγκοσμίως, όπως καταδεικνύεται από τα δεδομένα του CDC (Center for Disease Control and Prevention, 2010). Η λοίμωξη αφορά κυρίως έφηβες και νεαρές γυναίκες, αφότου έχουν καταστεί σεξουαλικά ενεργές [Satterwhite et al., 2013]. Υπολογίζεται ότι στις αναπτυγμένες χώρες ποσοστό 1-2% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών ηλικίας 16-45 ετών θα μολυνθούν, 4% θα έχουν μια υποκλινική μορφή της νόσου και 15% θα είναι υγιείς φορείς. Εκτιμάται ότι η μέγιστη ευαισθησία στη λοίμωξη εμφανίζεται μεταξύ 16-25 ετών.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί >100 ιικοί γονότυποι, ωστόσο οι περισσότεροι εκ των οποίων δεν συσχετίζονται με κακοήθεια [de Villiers et al., 2004]. Μερικοί γονότυποι που εμφανίζουν τροπισμό για το επιθήλιο των γεννητικών οργάνων κατηγοριοποιούνται ως χαμηλού ογκολογικού ρίσκου, ενώ άλλοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, οι γενότυποι HPV16 και HPV18 ανευρίσκονται περίπου στο 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [Smith et al., 2007].

Η διάγνωση του HPV αναμένεται να έχει επίπτωση στη συναισθηματική κατάσταση και κατ' επέκταση στην ψυχο-κοινωνική υγεία και σεξουαλικότητα της ασθενούς. Η λοίμωξη προσβάλλει κυρίως το αιδόιο και τον τράχηλο της μήτρας στις γυναίκες και, κατά συνέπεια, δεν είναι σπάνιο οι ασθενείς να αναπτύσσουν αισθήματα ντροπής ή αίσθηση μειωμένης ελκυστικότητας, με αποτέλεσμα η HPV λοίμωξη είναι πιθανό να επηρεάσει τη σεξουαλικότητα της ασθενούς και τη σχέση της με τον σύντροφο [Markovic-Denic et al., 2018; Ngu et al., 2018]. Επιπρόσθετα, η δυνητική κακοήθης μετάλλαξη των βλαβών μπορεί να εγείρει αισθήματα φόβου και άγχους (10-12). Οι επαναλαμβανόμενες εξετάσεις και η συχνή επαφή με ιατρούς, καθώς και η επεμβατική φύση της θεραπείας μπορεί, επίσης, να επιδράσουν αρνητικά στη σεξουαλική λειτουργικότητα της ασθενούς. Οι μέχρι σήμερα μελέτες καταδεικνύουν ότι η HPV λοίμωξη επιδρά αρνητικά τόσο στην ψυχολογική όσο και στη σεξουαλική υγεία των ασθενών [Phillips et al., 2016; De Kok et al., 2016].

Η παρούσα διατριβή έχει ως στόχο :

1. Την προοπτική διερεύνηση (σε διάστημα 1-6 εβδομάδων από την αρχική διάγνωση) του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχική υγεία, με την εμφάνιση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, τη σεξουαλική λειτουργικότητα και την ικανοποίηση από τη ζωή.

2. Την εκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών και ψυχολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη.
3. Την εκτίμηση των δημογραφικών και ψυχολογικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των πρόσφατα διαγνωσμένων γυναικών με HPV λοίμωξη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	i
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	vi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	viii
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	1
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ.....	2
1.2.1 <i>Επιδημιολογία της HPV λοίμωξης σε παγκόσμια κλίμακα και κατά γεωγραφική περιοχή.....</i>	<i>2</i>
1.2.2 <i>Περιοχική επιδημιολογία των σχετιζόμενων με HPV νοσημάτων.....</i>	<i>5</i>
1.2.3 <i>Κατανομή και επίπτωση του HPV γονότυπου.....</i>	<i>10</i>
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	12
1.4 ΚΟΛΠΟΤΡΑΧΗΛΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	16
2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	16
2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	18
2.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	25
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	25
3.2 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ HPV/ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	46
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	46
4.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	47
4.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	47
Δείγμα.....	47

Ερευνητικά Εργαλεία.....	48
Στατιστική ανάλυση.....	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
5.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	54
5.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T_1	55
5.2.1 Σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την T_1	55
5.2.2 Σχετιζόμενη με την HPV λοίμωξη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (HIP) κατά την T_1	56
5.2.3 Γενική ψυχολογική Δυσφορία (GHQ-28) κατά την T_1	56
5.2.4 Ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) κατά την T_1	57
5.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T_1	57
5.3.1 Συσχετίσεις της οικογενειακής κατάστασης.....	57
5.3.2 Συσχετίσεις του μορφωτικού επιπέδου.....	58
5.3.3 Συσχετίσεις της ηλικίας.....	59
5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T_1	61
5.4.1 Συσχετίσεις της διάρκειας ενεργής σεξουαλικής ζωής.....	61
5.4.2 Συσχετίσεις του ιστορικού κονδυλωμάτων.....	61
5.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ (FSFI) ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ HPV ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (HIP) ΜΕ ΤΗΝ ΓΕΝΙΚΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΔΥΣΦΟΡΙΑ (GHQ-28) ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΖΩΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T_1	62
5.5.1 Συσχετίσεις σεξουαλικής λειτουργικότητας.....	62
5.5.2 Συσχετίσεις της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχολογικής επιβάρυνσης (HPV impact profile-HIP).....	63
5.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28), του HPV-Impact Profile (HIP), του FSFI και του LSI κατά την T_1	65
5.6.1 Συσχετίσεις της συνολικής κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28).....	65
5.6.2 Συσχετίσεις της διάστασης άγχους-αϋπνίας του GHQ-28.....	67
5.6.3 Συσχετίσεις της διάστασης σοβαρής κατάθλιψης του GHQ-28.....	67
5.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T_2 ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ T_1	68
5.7.1 Μεταβολές της κλίμακας FSFI και των διαστάσεών της.....	68

5.7.2 Μεταβολές της κλίμακας HIP (HPV impact profile) και των διαστάσεών της.....	69
5.7.3 Μεταβολές της κλίμακας GHQ-28 και των διαστάσεών της.....	70
5.7.4 Μεταβολές της κλίμακας LSI και των διαστάσεών της.....	71
5.8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΗ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ (HIP) ΚΑΤΑ ΤΗΝ T ₂	72
5.8.1 Συσχετίσεις της οικογενειακής κατάστασης.....	72
5.8.2 Συσχετίσεις του εκπαιδευτικού επιπέδου.....	73
5.9 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28), του HPV-Impact Profile (HIP), του FSFI και του LSI κατά την T ₁	73
5.10 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T ₁	76
5.11 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ (MODERATION) ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28) ΣΤΗ ΣΧΕΣΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΖΩΗ (LSI) ΚΑΙ ΤΗΣ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ HPV (HIP).....	77
5.12 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ HPV ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (HIP) ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (LSI) ΚΑΙ ΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ (FSFI).....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	83
Κλινικές προεκτάσεις.....	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	95
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	97
ABSTRACT.....	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	101

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Η επίδραση της HPV διάγνωσης στο άγχος, κατάθλιψη και ψυχοκοινωνική ποιότητα ζωής.....	34
Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη στάθμισης (n=151).....	54
Πίνακας 3. Κεντρική τάση και διασπορά για το FSFI (σεξουαλική λειτουργικότητα) και των επιμέρους των διαστάσεων του (n=151).....	55
Πίνακας 4. Κεντρική τάση και διασπορά για το HPV impact profile (ψυχοκοινωνικό φόρτο της HPV λοίμωξης) και των επιμέρους των διαστάσεων της (n=151).....	56
Πίνακας 5. Κεντρική τάση και διασπορά για την γενική ψυχολογική δυσφορία και των επιμέρους των διαστάσεων της (κλίμακα GHQ-28) κατά την T ₁ (n=151).....	56
Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.....	59
Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.....	60
Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ της ενεργής σεξουαλικής ζωής και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.....	61
Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ του ιστορικού κονδυλωμάτων και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.....	62
Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ των διαστάσεων της κλίμακας FSFI και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI.....	63
Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των διαστάσεων της κλίμακας HIP impact profile και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI.....	64
Πίνακας 12. Συσχετίσεις μεταξύ της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (συνολική και επιμέρους διαστάσεων) και LSI.....	65
Πίνακας 13. Συσχετίσεις μεταξύ της διάστασης άγχους-αυπνίας της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (συνολική και επιμέρους διαστάσεων) και LSI.....	67
Πίνακας 14. Συσχετίσεις μεταξύ της διάστασης σοβαρής κατάθλιψης της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (συνολική και επιμέρους διαστάσεων) και LSI.....	68
Πίνακας 15. Παρατηρούμενες μεταβολές του FSFI κατά την περίοδο παρακολούθησης (T ₂ έναντι T ₁).....	69
Πίνακας 16. Παρατηρούμενες μεταβολές του HIP κατά την περίοδο παρακολούθησης (T ₂ έναντι T ₁).....	70

Πίνακας 17. Μεταβολή των υποκείμενων διαστάσεων της κλίμακας GHQ28 κατά την περίοδο παρακολούθησης.....	71
Πίνακας 18. Μεταβολή των υποκείμενων διαστάσεων της κλίμακας LSI κατά την περίοδο παρακολούθησης.....	71
Πίνακας 19. Μονομεταβλητές αναλύσεις για την επίδραση δημογραφικών χαρακτηριστικών στις κλίμακες LSI & FSFI κατά την T ₁	76
Πίνακας 20. Σύγκριση μοντέλων για την επίδραση της της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην ικανοποίηση από τη ζωή σε γυναίκες με HPV λοίμωξη. Οι εκτιμήσεις παρέχονται ως mean (90%CrI).....	78
Πίνακας 21. Σύγκριση μοντέλων για την επίδραση της της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην σεξουαλική λειτουργία σε γυναίκες με HPV λοίμωξη. Οι εκτιμήσεις παρέχονται ως mean (90%CrI).....	80

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Η επίδραση του κολπο-τραχηλικού μικροβιώματος στην φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης. Το κύριο χαρακτηριστικό του κολπο-τραχηλικού μικροβιώματος είναι η μικροβιακή ποικιλότητα η οποία διαταράσσεται στην HPV λοίμωξης (τροποποίηση από Usyk et al., 2020).....	14
Εικόνα 2. Συχνότητες της κλίμακας LSI και των διαστάσεών της.....	57
Εικόνα 3. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας κατά την φάση T ₁	57
Εικόνα 4. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την T ₁	58
Εικόνα 5. Επίδραση της εκπαιδευτικής βαθμίδας στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την T ₁	59
Εικόνα 6. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και της συνολικής κλίμακας HPV Impact Profile.....	66
Εικόνα 7. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και της συνολικής κλίμακας LSI.....	66
Εικόνα 8. Μεταβολές του % ασθενών με επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργία μεταξύ T ₁ και T ₂	69
Εικόνα 9. Μεταβολή του HPV Impact Profile κατά την περίοδο παρακολούθησης.....	70
Εικόνα 10. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην σεξουαλική λειτουργικότητα (κλίμακα FSFI) κατά την φάση T ₂	72
Εικόνα 11. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την φάση T ₂	72
Εικόνα 12. Επίδραση της εκπαιδευτικής βαθμίδας στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την φάση T ₂	73
Εικόνα 13. Συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής λειτουργικότητας (κλίμακα FSFI) και γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (κλίμακα GHQ28) κατά την φάση T ₂	74
Εικόνα 14. Συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής λειτουργικότητας (κλίμακα FSFI) και κλίμακας LSI κατά την φάση T ₂	74
Εικόνα 15. Συσχέτιση μεταξύ ψυχοκοινωνικού αντίκτυπου (κλίμακα HIP) και γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (κλίμακα GHQ 28) κατά την φάση T ₂	75
Εικόνα 16. Συσχέτιση μεταξύ ψυχοκοινωνικού αντίκτυπου (κλίμακα HIP) και κλίμακας LSI κατά την φάση T ₂	75

Εικόνα 17. Εξέταση της ρυθμιστικής επίδρασης της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ικανοποίησης από τη ζωή και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV.....	77
Εικόνα 18. Εξέταση της ρυθμιστικής επίδρασης της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της σεξουαλικής λειτουργίας και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV.....	79
Εικόνα 19. Συντελεστές μοντέλου για το LSI (μέσος όρος % [95%CI]). Για τις συµµεταβλητές (FSFI _{baseline} , HIP _{baseline}) τα αποτελέσµατα δίνονται ως η % µεταβολή στο αποτέλεσµα για αύξηση κατά 1SD. Για παράγοντες (οικογενειακή κατάσταση, ηλικία και GHQ) τα αποτελέσµατα δίνονται ως η % µεταβολή του αποτελέσµατος µεταξύ των αναφερόµενων επιπέδων και του επιπέδου αναφοράς κάθε προγνωστικού παράγοντα. Η χρονική συµµεταβλητή υποδηλώνει την % µεταβολή του αποτελέσµατος µεταξύ T ₂ και T ₁ µετά την προσαρµογή για όλα τις υπόλοιπες επιδράσεις.....	82
Εικόνα 20. Συντελεστές μοντέλου για το FSFI (μέσος όρος % [95%CI]). Για τις συµµεταβλητές (HIP _{baseline}) τα αποτελέσµατα δίνονται ως η % µεταβολή στο αποτέλεσµα για αύξηση κατά 1SD. Για παράγοντες (ηλικία) τα αποτελέσµατα δίνονται ως η % µεταβολή του αποτελέσµατος µεταξύ των αναφερόµενων επιπέδων και του επιπέδου αναφοράς κάθε προγνωστικού παράγοντα. Η χρονική συµµεταβλητή υποδηλώνει την % µεταβολή του αποτελέσµατος µεταξύ T ₂ και T ₁ µετά την προσαρµογή για όλα τις υπόλοιπες επιδράσεις.....	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Διαγνωσμένος σε περισσότερο από το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας (τέταρτος πιο θανατηφόρος καρκίνος στις γυναίκες), ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι επί του παρόντος το πιο κοινό παθογόνο που ευθύνεται για τους γυναικείους καρκίνους [Asiaf et al., 2014; Forman et al., 2012]. Επιπλέον, η λοίμωξη από τον ιό HPV σχετίζεται με πολλές άλλες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών και πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων, καθώς και με καρκίνους των γεννητικών οργάνων και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [King et al., 2014; Zhu et al., 2019; Bray et al., 2018]. Η συχνότητα εμφάνισης και ο επιπολασμός αυτών των παθολογιών ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με παράγοντες όπως ο γονότυπος του HPV, οι τοπικές συνθήκες, ο πληθυσμός της μελέτης και η ανατομική θέση του δείγματος [Brunni et al., 2019]. Πρόσφατα, χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του τραχήλου του κόλπου βρέθηκε ότι σχετίζονται με τη συχνότητα των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV, παρουσιάζοντας μια νέα προσέγγιση για τον εντοπισμό γυναικών υψηλού κινδύνου μέσω δειγμάτων αίματος και τραχήλου της μήτρας [Usyk et al., 2020]. Συνολικά, τα δεδομένα ανακατανομής του HPV δείχνουν ότι η μόλυνση από τον HPV και οι σχετικές ασθένειες είναι πιο διαδεδομένες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον, τα διαθέσιμα (2-, 4- και 9-δύναμη) εμβόλια, παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους, παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς όσον αφορά το κόστος ανάπτυξης του συστήματος, την ψυχρή αλυσίδα μεταφοράς και τις ογκογόνες παραλλαγές HPV. Επιπλέον, τα προγράμματα εμβολιασμού αντιμετωπίζουν ορισμένες προκλήσεις, που οδηγούν σε σημαντική επιβάρυνση της μόλυνσης από τον ιό HPV και των σχετικών ασθενειών [Wong et al., 2018; Mendes Lobao et al., 2018]. Επομένως, παρόλο που τα επικαιροποιημένα εμβόλια φαίνονται πολλά υποσχόμενα, απαιτούνται παράλληλα και προγράμματα ευαισθητοποίησης που σχετίζονται με τον εμβολιασμό κατά του HPV και ενισχύσεις του προϋπολογισμού για ανοσοποίηση.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

1.2.1 Επιδημιολογία της HPV λοίμωξης σε παγκόσμια κλίμακα και κατά γεωγραφική περιοχή

Η λοίμωξη από τον ιο του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) έχει φτάσει σε υψηλά ποσοστά παγκοσμίως, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών, στις οποίες είναι η κύρια αιτία καρκίνου [GLOBOCAN, 2018], καθιστώντας έτσι τον HPV μια τρέχουσα προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία. Με περίπου 291 εκατομμύρια HPV θετικές γυναίκες παγκοσμίως το 2007 [De Sanjose et al., 2007], η HPV λοίμωξη αποτελεί μία από τις πιο κοινές ιογενείς λοιμώξεις στον κόσμο.

Μεταξύ των γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας (NCC), προηγούμενες αναφορές δείχνουν ότι ο επιπολασμός του HPV για το 2007 και το 2010, κυμάνθηκε αντίστοιχα, 10,4% [De Sanjose et al., 2007] και 11,7% [Bruni et al., 2010], ενώ σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η επίπτωσή του αναπροσαρμόστηκε σε 9.9% το 2019 [Bruni et al., 2019]. Ο υψηλότερος επιπολασμός του HPV σε γυναίκες βρέθηκε στην Ωκεανία (21,8%, που εκτιμάται σε 30,9% το 2019) και στην Αφρική (21,1%), ακολουθούμενη από την Ευρώπη (14,2%), την Αμερική (11,5%) και την Ασία (9,4%) [De Sanjose et al., 2007; Bruni et al., 2010; Bruni et al., 2019]. Στον γυναικείο γενικό πληθυσμό, το 32,1% των 576.281 γυναικολογικά υγιών και μη υγιών γυναικών ήταν φορείς του HPV το 2011 και η Ασία και η Αφρική βρέθηκαν να έχουν τον υψηλότερο επιπολασμό 45,5 και 29,6%, αντίστοιχα [Vinodhini et al., 2013]. Δεν βρέθηκαν διαθέσιμα δεδομένα για την Ωκεανία.

Η ενδοηπειρωτική κατανομή του επιπολασμού του HPV παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις, επιτρέποντας την παγκόσμια περιφερειακή κατανομή. Όσον αφορά τις γεωγραφικές περιοχές του κόσμου [Bruni et al., 2019], το προφίλ κατανομής του HPV στις γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας είναι πρακτικά παρόμοιο με αυτό του γενικού γυναικείου πληθυσμού και αναδεικνύεται υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες περιοχές. Οι συγκεντρωμένες μελέτες από κυτταρολογικά υγιείς γυναίκες έδειξαν ότι ο επιπολασμός του HPV ήταν υψηλότερος στην Υποσαχάρια Αφρική (24,0%), συγκεκριμένα στις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής (33,6%) και της Λατινικής Αμερικής [Bruni et al., 2010, Bruni et al., 2019]. Σε όλες τις γυναίκες, ο υψηλότερος επιπολασμός βρέθηκε στις ασιατικές περιοχές, όπου σχεδόν οι μισοί από την Ανατολική και Κεντρική και Νότια Ασία (57,7 και 44,4%, αντίστοιχα) ήταν φορείς και στην υπο-Σαχάρια Αφρική, το 42,2 και 32,3% των γυναικών στη Νότια και Ανατολική Αφρική ήταν φορείς του HPV, αντίστοιχα. Σχεδόν

σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, ο επιπολασμός του HPV ήταν χαμηλός (<30%), όπως και στη Δυτική Ευρώπη (3,7%).

Επομένως, τα ποσοστά μόλυνσης από HPV είναι υψηλότερα στις αναπτυσσόμενες (42,2%) από ό,τι στις ανεπτυγμένες περιοχές (22,6%) [Asiaf et al., 2014; Vinodhini et al., 2012; Alizon et al., 2017; Tan et al., 2018]. Ωστόσο, ο επιπολασμός είναι αρκετά υψηλός στην Ανατολική Ευρώπη (21,4%) και χαμηλός στη Βόρεια Αφρική (9,2%) και τη Δυτική Ασία (2,2%), ανεξάρτητα από την ανάπτυξη [Forman et al., 2012]. Επιπλέον, σε όλες αυτές τις μελέτες που αφορούσαν γυναίκες, παρατηρήθηκαν παρόμοιες τάσεις όσον αφορά την ηλικία. Τα έφηβα κορίτσια και οι γυναίκες κάτω των 25 ετών είχαν τα υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης [Forman et al., 2012; Bruni et al., 2010; Kjaer et al., 2001], αν και στην Αφρική (Ανατολική και Δυτική Αφρική) και στην Αμερική (Κεντρική και Νότια Αμερική), σημειώθηκε αύξηση στη μόλυνση από HPV σε ενήλικες άνω των 45 ετών [Forman et al., 2012; Bruni et al., 2010, Bruni et al., 2019; Wolday et al., 2018].

Στους άνδρες, το παγκόσμιο ποσοστό επιπολασμού της λοίμωξης από HPV των γεννητικών οργάνων είναι σχεδόν παρόμοιο με αυτό στις γυναίκες (3.5–45% έναντι 2–44%) [Trottier et al., 2006; Partridge & Koutsky, 2006], ενώ τα ποσοστά μετάδοσης είναι παρόμοια επίσης [Johnson et al., 2016]. Αυτό είναι αρκετά αναμενόμενο δεδομένου ότι ο πρωκτογεννητικός HPV μεταδίδεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή [Burchell et al., 2006]. Πράγματι, σε μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη το 2014, το 9.0% των 4.065 υγιών ανδρών από την Αφρική, την Αμερική, την Ασία και την Ευρώπη βρέθηκε να είναι φορείς του HPV [Moreira et al., 2014]. Οι ομοφυλόφιλοι και οι μολυσμένοι με HIV άνδρες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, με υψηλότερα ποσοστά (90%) της λοίμωξης από τον ιό HPV [Dunne et al., 2006] από εκείνα των ετεροφυλόφιλων ανδρών, στους οποίους ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων καθορίζει τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV. Επιπλέον, για όλους τους άνδρες, το ποσοστό μόλυνσης από τον HPV είναι υψηλό μεταξύ των νεότερων όσο και μεταξύ των μεγαλύτερων και ποικίλλει πολύ λίγο ανάλογα με την ηλικία [Nyitray et al., 2008]. Αυτή η τάση είναι διαφορετική από αυτή που αναφέρθηκε προηγουμένως στις γυναίκες [Bruni et al., 2012]. Όσον αφορά τη γεωγραφική κατανομή, το ποσοστό επίπτωσης της λοίμωξης από HPV στους άνδρες, όπως φαίνεται στις γυναίκες, είναι υψηλότερο στην Αφρική, ιδιαίτερα στους άνδρες της Νότιας Αφρικής (17.2% ετησίως) και χαμηλότερο στην Ασία (3.2% ετησίως) [Moreira et al., 2014]. Τα ευρήματα από μια μελέτη που διεξήχθη από τους Giuliano et al. επιβεβαίωσε τον υψηλότερο επιπολασμό όλων των γονότυπων HPV σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος σε σύγκριση με εκείνους στις ανεπτυγμένες περιοχές [Giuliano et al., 2008].

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η πιο κραυγαλέα επίπτωση και επικράτηση του HPV καταγράφεται στις περιοχές χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και στα δύο φύλα [Brunni et al., 2019]. Στην πραγματικότητα, είναι γνωστό ότι η φτώχεια, που σχετίζεται με την αδράνεια, είναι η κύρια αιτία μετάδοσης σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένου του HPV. Επιπλέον, επειδή οι περισσότερες γυναίκες, γενικά, ξεκινούν νωρίς τη σεξουαλική επαφή [Kjaer et al., 2001; Delpato et al., 2017, Dubbink et al., 2016], αυτό εξηγεί εύλογα τα πολύ υψηλά ποσοστά επικράτησης υψηλού κινδύνου ογκογόνων γεννητικών οργάνων HPV (HR-HPVs) παρατηρούμενα σε νεαρές γυναίκες, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.

Είναι ενδιαφέρον ότι σε ορισμένες υπανάπτυκτες περιοχές, όπως στην υποσαχάρια Νότια Αφρική και στην Ανατολική και Νοτιοδυτική Ασία, τα πρότυπα πολιτισμικής ποικιλομορφίας [Bhalta et al., 2008] όπως οι πρόωροι γάμοι ακολουθούμενοι από υψηλά ποσοστά διαζυγίων, είναι κρίσιμοι παράγοντες για την αύξηση της μετάδοσης του ιού [Delpato et al., 2017]. Επιπλέον, στην SSA, η πρόσβαση στον προσυμπτωματικό έλεγχο και την υγειονομική περίθαλψη παραμένει ένα πραγματικό «πεδίο μάχης» (Kashyap et al., 2019), μια πρόκληση σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες, ειδικά στις γυναίκες όταν παντρεύονται πολύ νωρίς (10–14 ετών), που οδηγεί σε έλλειψη πρόσβασης στα όποια συστήματα υγείας [Delpato et al., 2017].

Λόγω της ικανής τους ανοσίας και της σεξουαλικής και οικονομικής τους σταθερότητας, ορισμένες γυναίκες γενικά εξαλείφουν τη μόλυνση πολύ γρήγορα, εξηγώντας τη μείωση του επιπολασμού του HPV μετά την ηλικία των 25 ετών. Τα χαμηλά ποσοστά εμμονής, επανεμφάνισης ή επαναμόλυνσης, που παρατηρούνται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, προκαλούνται γενικά από την πολυσεξουαλική σχέση λόγω κοινωνικής και οικονομικής αστάθειας (φτώχεια) και έλλειψης εκπαίδευσης [Dubbink et al., 2016]. Δεύτερον, μέσα σε μόλις 3 χρόνια (από το 2007 έως το 2010), ο συνολικός επιπολασμός της λοίμωξης από HPV σε γυναίκες με φυσιολογική φυσιολογία τραχήλου της μήτρας αυξήθηκε κατά περίπου 1%, με την ίδια τάση με αυτές που περιγράφονται στις διάφορες υποηπείρους όπως αναφέρθηκε προηγουμένως [De Sanjose et al., 2007; Bruni et al., 2010]. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι έως το 2025, θα μπορούσε να παρατηρηθεί αύξηση περίπου 5% στις περιπτώσεις υγιών γυναικών HPV-θετικών παγκοσμίως (17%) εάν δεν εφαρμοστεί ή βελτιωθεί κανένα τρέχον πρόγραμμα εμβολιασμού, ειδικά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Λόγω της δυναμικής της μετάδοσης [Burchell et al., 2006], ο αυξανόμενος ρυθμός θα είναι ο ίδιος στους άνδρες, παρόλο που η επιβάρυνση είναι μικρότερη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και αν η επιβάρυνση του HPV είναι μικρότερη στους άνδρες από τις

γυναίκες, αυτό δεν σημαίνει ότι είναι πτωχοί φορείς του ιού. Πράγματι, οι Beachler et al. αναφέρουν ότι το ποσοστό κάθαρσης του HPV είναι χαμηλότερο στους άνδρες, μια ιδέα που ωστόσο δεν υποστηρίζεται από τα δεδομένα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν από τους Wei et al. [Wei et al., 2019; Wei et al., 2020]. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο αριθμό δειγμάτων που ελήφθησαν από 18 χώρες μαζί (>24.000 συμμετέχοντες) και μια σχετικά μεγάλη περίοδο παρατήρησης (1950–2015) σε αυτή τη μελέτη, είναι λογικό να παραδεχτούμε ότι οι άνδρες έχουν χαμηλό ποσοστό κάθαρσης επειδή είναι λιγότερο είναι πιθανό να αναπτύξουν φυσική ανοσία κατά του HPV σε σύγκριση με τις γυναίκες [Beachler et al., 2016] που εξαφανίζουν τη λοίμωξη σε σχετικά μικρότερο χρονικό διάστημα από τους άνδρες. Στους άνδρες, ο υψηλός επιπολασμός του HPV, ο οποίος είναι αμετάβλητος με την ηλικία, θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη σεξουαλική τους δραστηριότητα κατά προτίμηση με νεαρά κορίτσια κάτω των 25 ετών που είναι πολύ μολυσμένα [Dubbink et al., 2016] και από το γεγονός ότι οι άνδρες συγκρίνονται με τις γυναίκες έχουν χαμηλή δυνατότητα ανάπτυξης φυσικής ή επίκτητης ανοσίας, ακόμη και μετά από επανειλημμένες εκθέσεις [Beachler et al., 2016]. Αυτό υποδηλώνει ότι οι άνδρες αποτελούν δεξαμενές ή θέσεις βασισμένες σε φορείς για τους HPV (ιδιαίτερα τους υψηλού κινδύνου HPV) για τις γυναίκες - και τους MSM - στις οποίες, αντίθετα, οποιοσδήποτε σεξουαλικός χαρακτήρας είναι μια πιθανή μέθοδος μετάδοσης. Με βάση αυτά τα δεδομένα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αύξηση κατά 1% στα ποσοστά μόλυνσης που παρατηρείται στις γυναίκες θα μπορούσε να είναι παρόμοια και στους άνδρες.

1.2.2 Περιτοχική επιδημιολογία των σχετιζόμενων με HPV νοσημάτων

Δερματικά κονδυλώματα

Τα δερματικά κονδυλώματα (ΔΚ) προκαλούνται κυρίως από τα γένη b και g (HPV4 και 65) και σπάνια από τα γένη a (HPV2, 27 και 57) και μ (HPV1) από χαμηλού κινδύνου ογκογόνους HPV των γεννητικών οργάνων, που ονομάζονται δερματικοί HPV [King et al., 2014; Bruggink et al., 2012]. Μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά από την Ολλανδία έδειξε υψηλό ποσοστό δερματικού HPV 92% σε δείγματα ΔΚ [Koning et al., 2015]. Οι HPV ανιχνεύονται σε κοινή δερματική χλωρίδα σε περισσότερο από το 50% των υγιών ατόμων [Asgari et al., 2008], ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας 4 ετών [Antonsson et al., 2003]. Η εμφάνιση των ΔΚ, επομένως, είναι αποτέλεσμα της επιμονής του πολλαπλασιασμού του ιού, αλλά παραμένει παροδική μέχρι 1-2 έτη [Bruggink et al., 2012; Koning et al., 2015; Liu et al.,

2018]. Αυτό το ποσοστό ιικής επιμονής και επομένως ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΔΚ είναι ανάλογος της ηλικίας [66% στα παιδιά και 92% στους ενήλικες [Weissenborn et al., 2009], καθώς τα παιδιά είτε δεν εκτίθενται είτε είναι λιγότερο εκτεθειμένα από τους ενήλικες σε κινδύνους ιικής επιμονής, συμπεριλαμβανομένων τυχόν σεξουαλικών πρακτικών, κάπνισμα, χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών και άλλες λοιμώξεις [Banura et al., 2013]. Ο επιπολασμός ΣΚ δεν ξεπερνά το 33% σε υγιή άτομα και τείνει να είναι υψηλότερος στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες [Liu et al., 2018; Weissenborn et al., 2009]. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (λήπτες μοσχευμάτων οργάνων και οροθετικοί ασθενείς), η εξάπλωση του δερματικού HPV στο δέρμα είναι σημαντική και ο επιπολασμός και η επίπτωση των ΔΚ υψηλότερη (έως 90%). Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος ανάπτυξης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος είναι αυξημένος [Nindl et al., 2007]. Επί του παρόντος, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την περιφερειακή επιδημιολογία του CW.

Πρωκτογεννητικά Κονδυλώματα

Κυρίως προκαλούνται από τους χαμηλού επιπολασμού HPV6 και 11 [Zhu et al., 2019], τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα είναι οι πιο κοινές κλινικές εκδηλώσεις των HPV λοιμώξεων παγκοσμίως [Mann et al., 2019]. Η νοσηρότητα που σχετίζεται με τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα φαίνεται γενικά χαμηλή, καθώς οι λοιμώξεις από χαμηλού κινδύνου HPV είναι παροδικές. Ωστόσο, το κόστος της τακτικής διάγνωσης και θεραπείας, το άγχος και η μείωση της ποιότητας του τρόπου ζωής που σχετίζονται με αυτήν την πάθηση είναι σημαντικά λόγω της υψηλής μετάδοσης και των συχνών υποτροπών [Asiatic et al., 2014; Lee et al., 2019].

Θεωρούνται ως ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πρωκτού και του στόματος, τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα ανευρίσκονται στο 80-85% των καρκίνων του πρωκτού [Daling et al., 2004] και στο 50% των καρκίνων της ανώτερης αεροπεπτικής οδού (στοματοφαρυγγικός καρκίνος) [Ndiaye et al., 2014]. Στα παιδιά, ο επιπολασμός των πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων είναι χαμηλός, σχεδόν μηδενικός. Αντίθετα, αρκετές νέες μελέτες αποκάλυψαν ξεκαθαρή αύξηση του επιπολασμού των πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, οδηγώντας στην υπόθεση της σεξουαλικής κακοποίησης στα παιδιά [Marcoux et al., 2006] επειδή ο HPV θεωρείται από καιρό σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση αντικρούεται από πολλές μελέτες που έχουν δείξει ότι η παρουσία πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων στα παιδιά σχετίζεται επίσης με μη σεξουαλική μετάδοση του HPV [Costa-Silva et al., 2018; Merckx et al., 2013], ιδιαίτερα από τη χειροπορία [Antonsson et al., 2003]

και από την μητέρα στο παιδί [Merckx et al., 2013; Trottier et al., 2016]. Στο γενικό ενήλικο πληθυσμό, η επίπτωση (194,5/100.000) και ο επιπολασμός (0,13–0,56%) των πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων είναι παρόμοια σε γυναίκες και άνδρες, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται μεταξύ 20 και 29 ετών [Patel et al., 2013]. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι νεαροί ενήλικες είναι πιο πιθανό να συμμετέχουν σε συχνές σεξουαλικές συναντήσεις, κατάχρηση ουσιών, αμβλώσεις και υπερβολική χρήση αντισυλληπτικών χαπιών. Περιφερειακά, στην Υπο-Σαχάρια Αφρική φαίνεται να έχει ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων [De Vuyst et al., 2013], ειδικά μεταξύ των ατόμων πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους και εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένα [Banuer et al., 2013; Camargo et al., 2018; Chikandiwa et al., 2010]. Σε ανεπτυγμένες περιοχές, η συχνότητα εμφάνισης πρωκτογεννητικών κονδυλωμάτων φαίνεται χαμηλή (περίπου 1.5% στις ΗΠΑ) και φαίνεται να μειώνεται λόγω της εφαρμογής του εμβολίου [Mann et al., 2019]. Αν και τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα είναι λιγότερο διαδεδομένο παγκοσμίως, επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο ζωής των νέων, ιδιαίτερα στις υπανάπτυκτες περιοχές.

Καρκίνοι σχετιζόμενοι με HPV (πρωκτογενετικοί και ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα)

Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 569.847 νέες περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (13.1/100.000 γυναίκες). Το 2018, ήταν υπεύθυνος για το 3.3% των θανάτων λόγω καρκίνου προκαλώντας σχεδόν 311.365 θανάτους, με περισσότερο από το 85% στις αναπτυσσόμενες χώρες [Bray et al., 2018; Arbyn et al., 2011]. Αυτό το ποσοστό θνησιμότητας εκτιμάται ότι θα είναι πάνω από 443.000 έως το 2030, με 90% στη Ν. Αφρική (Ferlay et al., 2015), εφόσον δεν δημιουργηθεί ή εφαρμοστεί κανένα υγειονομικό μέτρο.

Από τη δεκαετία του 1980, η μόλυνση από τον HPV έχει συσχετιστεί με καρκίνο του τραχήλου [Asiatic et al., 2014]. Υπολογίζεται ότι το 85% (8.977/10.575) των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας σχετίζονται με τον HPV. Είναι ενδιαφέρον ότι περισσότερο από το 98% των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποδίδονται σε υψηλού κινδύνου HPV λοίμωξη [Forman et al., 2012]. Με 18,6/100.000 εκτιμώμενες περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου που αποδίδονται στον HPV το 2018, η Αφρική (31.5/100.000 γυναίκες/έτος), συγκεκριμένα η υπο-Σαχάρια Αφρική (75.3/100.000 γυναίκες/έτος), είχε το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης και η Ασία (10.2/100,00 γυναίκες/έτος) το χαμηλότερο ποσοστό (10.2/100,00 γυναίκες/έτος) 2019). Ωστόσο, οι περισσότεροι θάνατοι που σχετίζονται με καρκίνο τραχήλου παραμένουν στην Ασία και την Αφρική, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Εκτός από τον καρκίνο του

τραχήλου, οι HPV [De Martel et al., 2017; Trottier et al., 2006; Beachler et al., 2016] είναι υπεύθυνοι για άλλους καρκίνους, όπως καρκίνους του πρωκτογεννητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνου του πρωκτού (88%), του αιδοίου (43%), του κόλπου (70%), του πέους (50%) και του στοματοφαρυγγικού [Forman et al., 2012; Buchanan et al., 2016]. Αν και σπάνιες [Buchanan et al., 2016], οι ασθένειες αυτές είναι σημαντικές επειδή συνδέονται με τον HPV.

Συνοψίζοντας, εκτός από τους καρκίνους του πρωκτού, του αιδοίου και του στοματοφαρυγγικού συστήματος, πάνω από το 90% των καρκίνων του πρωκτογεννητικού συστήματος, ειδικά των καρκίνων του τραχήλου, σχετίζονται με τον HPV [De Martel et al., 2012] και είναι πιο διαδεδομένοι στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου ευθύνονται για υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Συνολικά, αυτοί οι καρκίνοι είναι εξαιρετικά νοσηροί επειδή σχετίζονται με σύνδρομα πόνου που σχετίζονται με τη θεραπεία [Buchanan et al., 2016]. Η παρατήρηση ότι οι γυναίκες και οι ομοφυλόφιλοι άνδρες κινδυνεύουν περισσότερο να αναπτύξουν καρκίνο του πρωκτού και του στοματοφαρυγγικού καρκίνου μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι άνδρες, ενεργώντας ως δεξαμενές, μεταδίδουν τον HPV σε άλλους άνδρες και γυναίκες μέσω της πρωκτικής επαφής, αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα ευθύνονται για τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στοματοφάρυγγα. Επιπλέον, τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα και οι γυναίκες των οποίων οι σύντροφοι δεν έχουν κάνει περιτομή, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο λόγω της χαμηλής κάθαρσης του HPV των γεννητικών οργάνων και του υψηλού επιπολασμού του HPV στη ακροποσθία των ανδρών που δεν έχουν κάνει περιτομή, αντίστοιχα [Beachler et al., 2016; Lee et al., 2017]. Αυτό δείχνει ότι εκτός από τη χρήση εμβολίων και προφυλακτικών για τον HPV, η περιτομή των ανδρών σε νεαρή ηλικία θα ήταν μια σημαντική στρατηγική πρόληψης του HPV.

HPV λοίμωξη και άλλοι καρκίνοι (προστάτη και στήθους)

Σε αντίθεση με την προφανή συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από τον HPV και των καρκίνων που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η πραγματική επίπτωση του HPV στην ανάπτυξη προστατίτιδας είναι πολύ περίπλοκη επειδή άλλα ιικά και βακτηριακά παθογόνα, όπως ο ιός Epstein-Barr (EBV), τα Chlamydia trachomatis και το Propionibacterium acnes, έχουν εντοπιστεί σε σημαντικό βαθμό στον καρκίνο του προστάτη (PC). Το ιικό φορτίο και ο επιπολασμός του HPV στους ίδιους ιστούς είναι επίσης χαμηλός [Lawson et al., 2020; Chen et al., 2011]. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ της μόλυνσης από HPV και της εξέλιξης της προστατίτιδας από καλοήθεις καρκινικές καταστάσεις σε κακοήθεις

καταστάσεις, καθώς οι υψηλού κινδύνου HPV, που υπάρχουν σε καλοήθεις ιστούς του προστάτη, έχει αποδειχθεί ότι απαθανατίζουν τα κύτταρα του προστάτη.

Αυτές οι μελέτες χρησιμοποίησαν διάφορα βιολογικά εργαλεία και στα δύο δείγματα (κακοήθη και καλοήθη από τους ίδιους ασθενείς), ιδιαίτερα PCR και αλληλουχία RNA που στοχεύουν το γονίδιο L1, και τα ογκογονίδια E6 και E7, για να καταδείξουν την παρουσία των HPV 16, 18, 45, 47, 76 και 115, υποδηλώνοντας ότι, αν και σε χαμηλό φορτίο η υπερπαραγωγή ογκοπρωτεϊνών HPV υψηλού κινδύνου σε καλοήθεις ιστούς είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη κακοήθους καρκίνου του προστάτη [Lawson et al., 2020; Glenn et al., 2018]. Ομοίως, αρκετές μελέτες συζητούν την επίπτωση του HPV στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού (BC) [Simoes et al., 2012· Bonlokke et al., 2018]. Ωστόσο, παρά τα δεδομένα που αποκαλύπτουν υψηλό επιπολασμό του HPV σε καρκινικούς ιστούς [Simoes et al., 2012], η εμπλοκή του HPV ως αιτιολογικού παράγοντα στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού παραμένει ασαφής [Bonlokke et al., 2018; Khodabandehlou et al., 2019].

Συνοπτικά, η παρουσία των υψηλού κινδύνου HPV σε ένα όργανο ή ιστό επιρρεπή σε όγκο (εκτός από αυτούς με άμεση σύνδεση με τον HPV) υποδηλώνει ότι οι υψηλού κινδύνου HPV θα εμπλέκονται στην απώλεια της λειτουργίας κυτταρικής απόπτωσης και επομένως στην εξέλιξη σε κακοήθεις καταστάσεις στον εμπλεκόμενο ιστό ή όργανο. Έτσι, η παρουσία του HPV σε μαστικούς ή προστατικούς ιστούς δεν θα πρέπει να θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας καρκινογένεσης έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο, αλλά μάλλον ως παράγοντας κινδύνου για επιδείνωση ήδη εγκατεστημένων καλοήθων καταστάσεων προς μεταστατικές καταστάσεις [Lawson et al., 2020; Glenn et al., 2017; Bonlokke 2017]. Τα δεδομένα που βασίζονται στη γονοτυπική επιδημιολογία του HPV και την παρουσία συστάδων ασθενειών που περιγράφονται λεπτομερώς εδώ θα ενίσχυαν την επίπτωση των HR-HPV ως επιβαρυντικού παράγοντα, αλλά όχι ως αιτιολογικού παράγοντα.

Ο επιπολασμός και η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερος σε περιοχές/πληθυσμούς της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Ωστόσο, στις αναπτυσσόμενες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Λατινικής Αμερικής και της Καραϊβικής, και της υπο-Σαχάριας Αφρικής, το ποσοστό θνησιμότητας λόγω αυτών των καρκίνων, όπως και για το καρκίνο του τραχήλου, είναι το υψηλότερο [Lawson et al., 2020; Bray et al., 2018]. Αυτό το ποσοστό θνησιμότητας συσχετίζεται τέλεια με τον επιπολασμό των αφρικανικών παραλλαγών υψηλού κινδύνου HPV που αποδεικνύεται ότι είναι οι πιο μολυσματικές στον παγκοσμίως. Επιπλέον, το ποσοστό θνησιμότητας λόγω αυτών των καρκίνων είναι υψηλό σε ανεπτυγμένες περιοχές με υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης (μετά την Αυστραλία) και χαμηλή επίπτωση HPV, αλλά όπου ο επιπολασμός και η

συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του μαστού είναι τα υψηλότερα. Αυτό αποκλείει τον HPV ως απαραίτητο αιτιολογικό παράγοντα για αυτούς τους καρκίνους, αλλά τον καθιερώνει ως επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου. Επιπλέον, οι συν-λοιμώξεις με άλλα παθογόνα [Lawson et al., 2020; Rawla, 2019] χρησιμεύουν ως επιβαρυντικοί παράγοντες για καρκίνους του προστάτη μαζί με υψηλού κινδύνου HPV σε αναπτυσσόμενες περιοχές όπου το επιδημιολογικό σύμπλεγμα είναι πολύ υψηλό και όπου η πρόσβαση στην υγειονομική φροντίδα είναι περιορισμένη.

1.2.3 Κατανομή και επίπτωση του HPV γονότυπου

Αν και οι ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HPV είναι οι ίδιες σύμφωνα με τους τύπους ιών (υψηλού κινδύνου HPV ή χαμηλού κινδύνου HPV, γεννητικό ή δερματικό HPV) σε όλο τον κόσμο, υπάρχει ωστόσο μια μεταβλητότητα του γονότυπου του HPV ανά γεωγραφική περιοχή. Η γνώση του γονοτυπικού επιπολασμού σε μια δεδομένη ηπειρωτική περιοχή θα διευκολύνει τη χάραξη πολιτικής για την ενίσχυση των προγραμμάτων εμβολιασμού σε αυτές τις συγκεκριμένες περιοχές ή, σε μικρότερο βαθμό, θα αναπτύξει μια νέα γενιά εμβολίων ευρέος φάσματος. Η ενίσχυση των προγραμμάτων εμβολιασμού ή η επιλογή του εμβολίου υπό την επίδραση των πιο διαδεδομένων γονότυπων θα συμβάλει στη μείωση των υγειονομικών και κοινωνικο-οικονομικών επιβαρύνσεων που σχετίζονται με τη μόλυνση από τον HPV [Aljunid et al., 2010].

Ορισμένοι γονότυποι HPV είναι πρακτικά διαδεδομένοι σε όλο τον κόσμο. Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι πιο συνηθισμένοι τύποι είναι οι υψηλού κινδύνου HPV, με τους γονότυπους 16, 18, 59, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 56 και 53 να ανευρίσκονται κυρίως σε φθίνουσα σειρά επιπολασμού. Μεταξύ των χαμηλού κινδύνου HPV, οι πιο συνηθισμένοι είναι οι τύποι HPV 6 και 11, οι οποίοι ευθύνονται σχεδόν για όλα τα γεννητικά κονδυλώματα. Ωστόσο, ο επιπολασμός τους διαφέρει ανά περιοχή [Brunni et al., 2010; Bruni et al., 2019]. Εν συντομία, σε αντίθεση με την παγκόσμια κατανομή του HPV που περιγράφηκε προηγουμένως, οι HPV 16 και 18, που ανιχνεύονται στο 71% των διηθητικών καρκίνων τραχήλου, είναι λιγότερο διαδεδομένοι στις αναπτυσσόμενες περιοχές [Brunni et al., 2010], όπου η επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV είναι υψηλή. Για να κατανοήσουμε αυτό το αντιπαράλληλο γεγονός, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης CIN 1/2/3 και καρκίνου τραχήλου εξαρτάται επίσης από τη γεωγραφική μεταβλητότητα των παραλλαγών του ιού. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι οι αφρικανικές παραλλαγές HPV 16, 18, 33 και 45 είναι πιο μολυσματικές από άλλες παραλλαγές του HPV [Chen et al., 2014; Freitas et al., 2014; Fuentes-González et al., 2019].

Επιπλέον, οι υψηλού κινδύνου HPV είναι πιο διαδεδομένοι στις υπανάπτυκτες χώρες, κυρίως λόγω του υψηλότερου ποσοστού ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, της μειωμένης ή/και της απουσίας πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη και της αδυναμίας των προγραμμάτων εμβολιασμού. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός του HPV 66, ο οποίος ταξινομείται ως γονότυπος υψηλού κινδύνου, είναι ελαφρώς υψηλότερος στις υπανάπτυκτες περιοχές, ιδιαίτερα στην Αφρική στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου. Οι γονότυποι 6 και 11 είναι οι πιο συνηθισμένοι χαμηλού κινδύνου HPV στην Αμερική και λίγο πολύ στην Ευρώπη, ενώ στην Ασία και την Αφρική, δεν είναι πολύ διαδεδομένοι. Για παράδειγμα ο επιπολασμός και η συχνότητα των HPV 6 και 11 είναι χαμηλά στην Αφρική, ενώ είναι ενδιαφέρον ότι αρκετοί χαμηλού κινδύνου HPV όπως οι HPV 26, 34, 61, 62, 83 και 84 που βρέθηκαν σε άλλα μέρη του κόσμου δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί στην Αφρική [Moreira et al., 2014].

Έτσι, όπως περιγράφηκε για τους υψηλού κινδύνου HPV, θα υπήρχε γενετική μεταβλητότητα στους χαμηλού κινδύνου HPV (κυρίως στους HPV 6 και 11) έτσι ώστε οι αφρικανικές παραλλαγές χαμηλού κινδύνου να είναι οι πιο λοιμώδεις. Διαφορετικά, η αποκλειστική παρουσία ορισμένων χαμηλού κινδύνου HPVs στην Αφρική (HPV 44, 70, 74 με επικράτηση 11%) [Chikandiwa et al., 2018] που οδηγεί σε ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (γεννητικά κονδυλώματα) και τις επιβαρύνσεις τους, θα μπορούσε να οφείλεται σε κακές συνθήκες διαβίωσης, κακή υγιεινή, υψηλό επιπολασμό συγκεκριμένων νόσων νόσου (HIV, χλαμύδια) οι οποίες εξασθενούν το ανοσοποιητικό σύστημα [Banura et al., 2013] καθώς και υψηλότερος επιπολασμός άλλων υψηλού κινδύνου HPV (HPV51 και 52) από ό,τι αλλού [Chikandiwa et al., 2018; Banura et al., 2013]. Η Βόρεια Αμερική είναι η περιοχή όπου ο HPV είναι γονότυπος με τη μικρότερη διαφοροποίηση, ενώ στην Ασία, αυτή η ποικιλομορφία είναι μεγαλύτερη.

Τέλος, δεν υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανομής του περιφερειακού επιπολασμού του γονότυπου του HPV και της επιβάρυνσης των σχετικών ασθενειών. Μάλλον, αυτή η επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV σχετίζεται με μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά του HPV, αποκαλύπτοντας μια περιφερειακή μεταβλητότητα εντός του HPV.

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κυτταρικού κύκλου, τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα διαιρούνται ασύμμετρα για να ανανεώσουν τη βασική στοιβάδα αφενός και το δερματικό ή βλεννογονικό επιθήλιο αφετέρου. Έτσι, ο αριθμός των διαιρέσεων κατά την κυτταρική διαφοροποίηση παραμένει περιορισμένος στον σχηματισμό του κορυφαίου επιθηλίου. Αντίθετα, η λοίμωξη με υψηλού κινδύνου HPV οδηγεί στη διατήρηση αυτής της κυτταρικής διαίρεσης, η οποία είναι η μακροπρόθεσμη προέλευση των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV και οι οποίες παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Σε μοριακό επίπεδο, είναι η υπερέκφραση των πρωτεϊνών E6 και E7, που οδηγεί στη διατήρηση της κυτταρικής διαίρεσης. Πράγματι, μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 συμβαίνει ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης του ιικού γονιδιώματος στο γονιδίωμα του ξενιστή, προκαλώντας απώλεια έκφρασης ορισμένων τμημάτων ιικού γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένου του E2, που ρυθμίζει αρνητικά την p97 [Moody, 2017; Pett & Coleman, 2007]. Ελλείψει της κατασταλτικής δραστηριότητας του E2, η p97 επάγει ελεύθερα την έκφραση των E6 και E7, η οποία έχει μοριακές επιπτώσεις (Wu et al., 2019), οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ασθενειών, ιδίως καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV [Moody, 2017; Graham, 2017; Longworth et al., 2004].

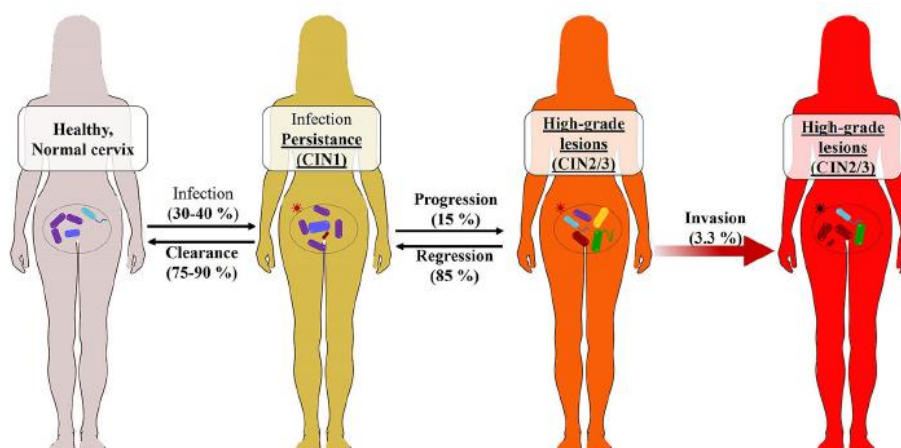
Κλινικά, μετά από μια πρωτογενή λοίμωξη, οι εκδηλώσεις της μόλυνσης δεν γίνονται αντιληπτές νωρίς. Αυτό καθιστά την οξεία HPV λοίμωξη πολύ ανεπαρκώς τεκμηριωμένη. Η αντι-HPV κινητική δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί επειδή οι πρόδρομες εκδηλώσεις που σχετίζονται με την οξεία λοίμωξη HPV εμφανίζονται πολύ αργά μετά τη μόλυνση. Ωστόσο, μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη [Murall et al., 2019]. Επιπλέον, από τα διαθέσιμα δεδομένα, περίπου το 98% των γυναικών εκτίθενται σε λοίμωξη από HPV και περίπου το 30% [McBride, 2017] έως το 40% [Riethmuller et al., 2002] είναι επιρρεπείς σε λοίμωξη. Ευτυχώς, η λοίμωξη από HPV είναι παροδική στο 75-90% περίπου των περιπτώσεων και στα δύο φύλα. Τα δερματικά και γεννητικά κονδύλωμα καθώς και η χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN1) στις γυναίκες και η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πέους (PIN1) στους άνδρες χαρακτηρίζουν αυτή τη λοίμωξη μακροπρόθεσμα. Η διάρκεια της εξάλειψης του ιού (2,5 χρόνια) εξαρτάται από τον τύπο ή το ιικό φορτίο του HPV, τις ανοσολογικές ικανότητες και την ανατομική θέση μόλυνσης. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν ική κάθαρση και έχουν φυσιολογική κυτταρολογία τραχήλου διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο (1,5%) να αναπτύξουν CIN [Riethmuller et al., 2002; Gilham et al., 2019; Gravitt et al., 2011].

Στην περίπτωση του ιικού λανθάνοντος χρόνου, η επανενεργοποίηση του ιού οδηγεί στην χρονιότητα της λοίμωξης που χαρακτηρίζεται από την παρουσία του CIN/PIN2/3, το οποίο μπορεί πολύ σπάνια να εξελιχθεί (<10% ακριβώς 3.3% του CIN/PIN2/3) στην ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Η εμμένουσα λοίμωξη από υψηλού κινδύνου HPV, η μη φυσιολογική κυτταρολογία, η σεξουαλική επαφή και η αδυναμία του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί ότι είναι μερικοί από τους βασικούς παράγοντες στην ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επιμονή της λοίμωξης πρέπει να διαφοροποιείται από την επαναμόλυνση μετά την κάθαρση, η οποία παρουσιάζει έξι φορές χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης CIN3 (3,4%) σε σχέση με την εμμένουσα λοίμωξη [Gilham et al., 2019; Gravitt et al., 2011; Lieblong et al., 2019] λόγω της επίκτητης ανοσίας.

Το εάν η παραπάνω φυσική ιστορία και εξέλιξη αφορά επαναμολύνσεις με το ίδιο στελέχος HPV με την αρχική μόλυνση ή με διαφορετικά στελέχη είναι άγνωστο. Ωστόσο, μπορούμε να υποθέσουμε ότι λόγω της ικανότητας των πρωτεϊνών καψιδίου να πυροδοτούν την παραγωγή αντισωμάτων διασταυρούμενης αντίδρασης, ο κίνδυνος ανάπτυξης CIN2/3 σε επαναμόλυνση είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με αυτόν μετά από εμμένουσα πρωτολοίμωξη. Μετά την εγκαθίδρυση της μόλυνσης, ο αναδιπλασιασμός διατηρείται από τις πρωτεΐνες E6 και E7 και η πρωτεΐνη HPV L1 παίζει μικρό μόνο ρόλο που περιορίζεται στην επαναλαμβανόμενη σύνδεση με τα γειτονικά κύτταρα. Η τροποποίηση της φυσικής ιστορίας όσον αφορά τη μείωση του ποσοστού μόλυνσης θα επιτυγχανόταν με τη μείωση της εξάπλωσης της μόλυνσης σε άλλα κύτταρα ή με την εστίαση κυρίως στο τμήμα του πληθυσμού (πχ παιδιά), που δεν είναι ή φορείς χαμηλού κινδύνου HPV.

1.4 ΚΟΛΠΟΤΡΑΧΗΛΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Πέρα από τους γονότυπους και/ή τις παραλλαγές του HPV, σεξουαλικές πρακτικές, το κάπνισμα, η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών και αρκετές ιογενείς (όπως ο HIV) και βακτηριακές (όπως τα χλαμύδια) λοιμώξεις έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της μόλυνσης από τον HPV. Επιπλέον, πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μικροχλωρίδας του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας και του φυσικού ιστορικού της λοίμωξης από τον HPV (Εικόνα 1) [Usyk et al., 2020].



Εικόνα 1. Η φυσική ιστορία του κολπο-τραχηλικού μικροβιώματος στην φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης. Το κύριο χαρακτηριστικό του κολπο-τραχηλικού μικροβιώματος είναι η μικροβιακή ποικιλογένεια η οποία διαταράσσεται στην HPV λοίμωξης (τροποποίηση από Usyk et al., 2020).

Η κολπική μικροχλωρίδα αποτελείται από έναν μεταβλητό βακτηριακό πληθυσμό του οποίου οι ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές έχουν συσχετιστεί με αρκετές γυναικολογικές διαταραχές [Van Der Wijgert et al., 2014]. Ωστόσο, ο παθοφυσιολογικός του ρόλος στο πλαίσιο της λοίμωξης από τον HPV ήταν άγνωστος μέχρι πρόσφατα. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι το μικροβίωμα του τραχήλου και του κόλπου (CVM) παίζει σημαντικό ρόλο στην εμμονή των υψηλού κινδύνου HPV και στον κίνδυνο εμφάνισης CIN2/3 και διηθητικών καρκίνων, επηρεάζοντας τη φυσική ιστορία της λοίμωξης από HPV και θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως συμπληρωματικός θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της εμφάνισης υψηλής διαφοροποίησης ενδο-επιθηλιακών βλαβών οι οποίες οδηγούν σε διηθητικούς καρκίνους [Brusselsaers et al., 2019; Tamarelle et al., 2019].

Οι Usyk et al. [2020] κατέδειξαν πρόσφατα ότι ο *Lactobacillus* του μικροβιώματος του τραχήλου και του κόλπου είναι ένας βιολογικός δείκτης της κάθαρσης της μόλυνσης από τον HPV. Με άλλα λόγια, κατέδειξαν την υπόθεση που τέθηκε νωρίτερα [Mitra et al., 2016]

ότι αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία σε συνδυασμό με την εξάντληση του *Lactobacillus* spp. στο μικροβίωμα σχετίζεται με την εμμονή της HPV λοίμωξης και με υψηλότερο κίνδυνο νεοπλασματικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών που προκαλούνται από υψηλού κινδύνου HPV, οδηγώντας στην ανάπτυξη διηθητικών καρκίνων.

Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι τα βακτήρια τύπου *Gardnerella* (*Gardnerella vaginalis*), μαζί με τα *Mobiluncus* sp., *Prevotella* sp., *Mycoplasma hominis* και *Atopobium vaginae*, καθορίζουν την εμμονή των λοιμώξεων από υψηλού κινδύνου HPV καθώς και των προκαρκινικών βλαβών [Usyk et al. 2019; Mitra et al., 2016]. Συγκεκριμένα, η παθολογική επίδραση της *Gardnerella* στην εξέλιξη των βλαβών διαμεσολαβήθηκε θετικά από την αύξηση της μικροβιακής ποικιλότητας. Επομένως, με την παρακολούθηση της παρουσίας *Gardnerella* σε γυναίκες μολυσμένες με HPV με ενδοεπιθηλιακές βλάβες και υψηλή βακτηριακή ποικιλομορφία στο CVM, είναι δυνατό να προβλεφθεί ένας πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Από την άλλη πλευρά, γυναίκες με λοίμωξη από HPV με χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες και υψηλή αφθονία *Lactobacillus* spp. διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο. Αυτή η νέα συσχέτιση μεταξύ της *Gardnerella* και της διαταραχής της σταθερότητας του μικροβιώματος του τραχήλου και του κόλπου επηρεάζει το φυσικό ιστορικό της λοίμωξης από τον HPV.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΗΡΝΛΟΙΜΩΣΗΣ

2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η μόλυνση από τον ιο HPV είναι τις περισσότερες φορές ασυμπτωματική και παροδική. Στις γυναίκες, εμφανίζεται κλινικά ως κονδυλώματα (συνήθως στο αιδοίο ή στην είσοδο του κόλπου) ή ανιχνεύεται μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ως ανωμαλία στο τεστ Παπ. Η μόλυνση μπορεί επίσης να παρουσιαστεί ως θετικό τεστ HPV με ή χωρίς κυτταρολογική ανωμαλία σε γυναίκες άνω των 30 ετών που ελέγχονται με το «DNA-Pap» (τεστ HPV DNA και κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας).

Γενετικά κονδυλώματα

Τα εξωτερικά κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, παρατηρούνται γενικά από τον ασθενή ως ορατό μαύρισμα σαν κουνουπίδι ή ροζ θηλώδεις αναπτύξεις. Στις αφροαμερικανές γυναίκες, τα κονδυλώματα είναι τυπικά υπερχρωματισμένα. Τα κονδυλώματα είναι γενικά ανώδυνα, αλλά μπορεί να σχετίζονται με κνησμό, κάψιμο ή ερυθρότητα, ιδιαίτερα εάν παρουσιαστεί δευτερογενής μόλυνση. Εμφανίζονται και ως μονηρεις βλάβες, ωστόσο ο κανόνας είναι η πολυεστιακή εμφάνιση. Οι βλάβες μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε στο πρωκτογεννητικό επιθήλιο, συμπεριλαμβανομένου του αιδοίου, του περινέου και του περιπρωκτικού δέρματος. Στους άνδρες, οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν οπουδήποτε στα γεννητικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του όσχεου και των ηβικών και περιορθικών περιοχών.

Οι βλάβες ποικίλλουν από μέγεθος μικρότερο του 1 cm έως ογκώδεις συμβολές που περιλαμβάνουν ολόκληρο το εξωτερικό γεννητικό όργανο. Αυτές οι αναπτύξεις είναι καλοήθειες και γενικά αυτοπεριοριζόμενες, αλλά αντιμετωπίζονται για αισθητικούς λόγους ή, σε ακραίες περιπτώσεις, λόγω δυσκολίας στην οδήγηση. Η εμφάνισή τους είναι γενικά ενοχλητική για τους ασθενείς. Η παρουσία εξωτερικών κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων θα απαιτήσει μια προσεκτική, αδρή οπτική εξέταση, με ή χωρίς μεγέθυνση, ολόκληρης της πρωκτογεννητικής περιοχής, καθώς και ένα τεστ Παπανικολάου για συνυπάρχουσες βλάβες που σχετίζονται με τον HPV. Η εφαρμογή οξικού οξέος πριν από την επιθεώρηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον εντοπισμό της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου. Επίσης, διευκολύνει τον εντοπισμό βλαβών στους άνδρες. Όπως και με άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV, τα κονδυλώματα μπορούν επίσης να βρεθούν σε

«εσωτερικές» περιοχές της γεννητικής οδού, συμπεριλαμβανομένου του κόλπου, του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού. Σε αντίθεση με το αιδοίο, τα κονδυλώματα του τραχήλου της μήτρας είναι συχνά επίπεδα (condyloma latum).

Τα επίπεδα κονδυλώματα του τραχήλου της μήτρας δεν διακρίνονται ιστολογικά από τη χαμηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (LGCIN) και οι όροι είναι εναλλάξιμοι. Τα κονδυλώματα του κόλπου μοιάζουν τυπικά με τις βλεννώδεις βλάβες που εντοπίζονται στα εξωτερικά γεννητικά όργανα, αλλά μπορεί επίσης να μοιάζουν με κονδυλώματα του τραχήλου της μήτρας. Η μετάδοση συμβαίνει γενικά μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας και η ηλικιακή επικράτηση ακολουθεί γενικά την ηλικιακή επικράτηση της σεξουαλικής έναρξης και της αλλαγής συντρόφου. Ο χρόνος από την έκθεση έως την εμφάνιση των βλαβών ποικίλλει αλλά είναι της τάξης των αρκετών μηνών. Η μετάδοση μπορεί να συμβεί από κλινικά μη εμφανείς βλάβες και δεν συνιστάται η ανίχνευση των συντρόφων. Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων στα παιδιά δεν είναι διαγνωστικά για σεξουαλική κακοποίηση, αλλά θα πρέπει να ζητηθεί έρευνα προκειμένου να αποκλειστεί αυτή η πιθανότητα. Ο έλεγχος για άλλες κοινές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, όπως τα χλαμύδια, οι τριχομονάδες, η γονόρροια, η σύφιλη, η ηπατίτιδα και ο HIV, δικαιολογούνται λόγω των κοινών σεξουαλικών οδών μετάδοσης.

«Μη φυσιολογικά» τεστ Παπ

Οι γυναίκες με ανωμαλίες στο τεστ Παπ είναι γενικά εντελώς ασυμπτωματικές. Αυτές οι ανωμαλίες έρχονται στο φως κατά τη διάρκεια της συνήθους κυτταρολογικής εξέτασης του τραχήλου της μήτρας που πραγματοποιείται για τον έλεγχο του τραχήλου της μήτρας. Τα κυτταρικά δείγματα από τη ζώνη μετασχηματισμού εξετάζονται για κυτταρολογικά χαρακτηριστικά που προβλέπουν την παρουσία υποκείμενων βλαβών που απαιτούν θεραπεία. Στις ΗΠΑ, η ορολογία Bethesda χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα αποτελέσματα της κυτταρολογικής εξέτασης του τραχήλου της μήτρας. Εκτός από φλεγμονώδεις και αντιδραστικές αλλαγές που αποδίδονται σε άλλες λοιμώξεις όπως ζυμομύκητες, τριχομονάδες, χλαμύδια και έρπη, οι περισσότερες ανωμαλίες του τεστ Παπανικολάου οφείλονται σε περιστατικό ή επίμονο HPV. Λόγω της αβεβαιότητας σχετικά με τη φύση της υποκείμενης βλάβης, τα μη φυσιολογικά τεστ Παπ απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση. Ο βαθμός κυτταρολογικής ανωμαλίας καθορίζει την καταλληλότερη κλινική παρακολούθηση.

2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο έλεγχος για τον HPV είναι περίπλοκος λόγω της φύσης του ιού. Δεν μπορεί να καλλιεργηθεί και οι μέθοδοι αντισωμάτων είναι σχετικά μη ευαίσθητες. Επομένως, η ανίχνευση απαιτεί κάποια μορφή δοκιμής νουκλεϊκού οξέος. Ο κύκλος ζωής του ιού περιορίζεται στο διαφοροποιητικό επιθήλιο και έτσι απαιτείται ένα κυτταρικό δείγμα που συλλέγεται από το σημείο της μόλυνσης. Επιπλέον, ο HPV δεν είναι ένας μεμονωμένος ιός αλλά μια οικογένεια περισσότερων από 100 στενά συγγενικών τύπων ιών. Οι τύποι διακρίνονται με βάση τις διαφορές στην αλληλουχία DNA τους.

Οι δοκιμασίες ανίχνευσης πρέπει να σχεδιάζονται για να χειρίζονται την πολυπλοκότητα που δημιουργεί ο μεγάλος αριθμός τύπων HPV. Ο έλεγχος για τον HPV έχει χρησιμοποιηθεί για την κατανόηση της επιδημιολογίας και της φυσικής ιστορίας του ιού. Η φύση του δείγματος και η ανάλυση θα αποτελέσουν το πλαίσιο για την διάγνωση της μόλυνσης. Οι ορισμοί της απόκρυφης, επίμονης ή υποτροπιάζουσας λοίμωξης είναι περίπλοκοι εξαιτίας αυτών των ζητημάτων. Με βάση τη συσχέτιση με τη νόσο, οι τύποι HPV που εντοπίζονται στην πρωκτογεννητική οδό ομαδοποιούνται σε τύπους υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Οι τύποι υψηλού κινδύνου ανιχνεύονται συχνά στους καρκίνους, ωστόσο αυτοί είναι οι πιο διαδεδομένοι τύποι στον γενικό πληθυσμό. Η εξέταση αξιολογείται ως προς την κλινική ευαισθησία και ειδικότητα (ικανότητα ανίχνευσης ασθένειας) ή αναλυτική ευαισθησία και ειδικότητα (ικανότητα ανίχνευσης του HPV).

Καθώς δεν υπάρχει κλινική ένδειξη για την ανίχνευση τύπων χαμηλού κινδύνου, τα κλινικά τεστ HPV στοχεύουν μόνο τύπους υψηλού κινδύνου. Υπάρχουν επί του παρόντος τρία τεστ HPV εγκεκριμένα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για κλινική χρήση. Το πρώτο που εγκρίθηκε ήταν το τεστ digene HC2 HPV DNA (Qiagen) και εν συνεχεία τα Cervista HPV HR (Hologic) και cobas HPV Test (Roche). Όλες αυτές οι δοκιμές στοχεύουν σε 14 τύπους υψηλού κινδύνου (z6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) (το HC2 περιλαμβάνει 13 ανιχνευτές, αλλά η διασταυρούμενη αντίδραση με τον HPV 66 αναγνωρίζεται). Όλα βασίζονται στη μοριακή ανίχνευση και χρησιμοποιούν είτε ενίσχυση σήματος είτε στόχου.

Υπάρχουν διαθέσιμες τυπο-ειδικές δοκιμασίες αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον HPV και μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ποσοτικές αξιολογήσεις. Ωστόσο, ο μεγάλος αριθμός τύπων που παρουσιάζουν ενδιαφέρον περιορίζει τη χρησιμότητά τους στις περισσότερες μελέτες. Οι δοκιμασίες PCR που στοχεύουν αλληλουχίες που είναι σε μεγάλο βαθμό συντηρημένες ονομάζονται συναινετικές δοκιμασίες. Αυτές οι αναλύσεις θα δημιουργήσουν ένα προϊόν για όλους σχεδόν τους τύπους HPV. Η τυπο-ειδική ταυτοποίηση

απαιτεί ανάλυση χρησιμοποιώντας προσδιορισμό αλληλουχίας, δοκιμασίες πολυμορφισμού μήκους περιοριστικού θραύσματος ή υβριδισμό. Οι τρεις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες συναινετικές αναλύσεις PCR είναι οι PGMY09/11, GP5+/6+ και SPF.10 Όλες στοχεύουν στην περιοχή L1. Διαφέρουν ως προς το μείγμα εκκινητών, το μέγεθος του ενισχυμένου προϊόντος και τη μέθοδο αναγνώρισης τύπου. Τα αποτελέσματα διαφέρουν ελαφρώς ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα του τύπου. Οι δοκιμές τυποποίησης χρησιμοποιώντας γραμμικές συστοιχίες ή ταινίες επιτρέπουν την αποτελεσματική ανίχνευση πολλαπλών τύπων HPV μέσα σε ένα δείγμα.

Άλλες δοκιμασίες HPV περιλαμβάνουν ορολογική εξέταση και *in situ* υβριδισμό. Οι ορολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιούν ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) ανίχνευση τυποειδικών αντισωμάτων έναντι σωματιδίων που μοιάζουν με τον ιό L1 (VLPs). Ελλείψει εμβολιασμού, μια θετική αντίδραση αποτελεί καταδεικνύει προηγούμενη ή τρέχουσα λοίμωξη. Λιγότερο από το 70% των θετικών στον HPV ατόμων αναπτύσσουν ανιχνεύσιμα αντισώματα και αυτά αναπτύσσονται μετά από καθυστέρηση αρκετών μηνών. Επί του παρόντος δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για τον καθορισμό του ορίου για θετικά αποτελέσματα και λίγες διεργαστηριακές συγκρίσεις είναι διαθέσιμες. Ανταγωνιστικές μορφές ELISA που επιτρέπουν τον προσδιορισμό του τίτλου χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό HPV.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει αναπτύξει έναν ορό διεθνών προτύπων για τον HPV 16 που θα βοηθήσει στην τυποποίηση της ανάλυσης. Οι *in situ* δοκιμασίες υβριδισμού είναι χρήσιμες για την ανίχνευση του ιού μέσα σε ένα μορφολογικό πλαίσιο (και μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση ολοκλήρωσης. Η απαίτηση εντοπισμού του ιού σε μη φυσιολογικά κύτταρα μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα των αποτελεσμάτων δοκιμής, αλλά μπορεί να επηρεαστεί η ευαισθησία. Η κλινική χρησιμότητα αυτής της μορφής είναι υπό διερεύνηση. Στους άνδρες, δεν υπάρχει αποδεκτή ή αποδεδειγμένη μέθοδος ανίχνευσης του HPV, επειδή δεν έχει προσδιοριστεί η καταλληλότερη θέση και μέθοδος δειγματοληψίας. Έχουν μελετηθεί μια ποικιλία ανατομικών σημείων, συμπεριλαμβανομένων των ούρων, της ουρήθρας του πέους, του άξονα του πέους, του όσχεου και της περιοχής του πρωκτού. Ο έλεγχος για τον HPV στους άνδρες δεν έχει κλινικό ρόλο.

2.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Μέχρι στιγμής, είναι σαφές ότι ο εμβολιασμός είναι η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στη μόλυνση από τον HPV και τις σχετικές ασθένειες. Αρκετές μελέτες που στόχευαν στη μείωση του φορτίου ασθενειών που σχετίζεται με τον ιό οδήγησαν στην ανάπτυξη τριών επί του παρόντος διαθέσιμων εμβολίων και αρκετών υποψηφίων εμβολίων σε προχωρημένες φάσεις κλινικών δοκιμών [Gee et al., 2016; Joura et al., 2015; Yu et al., 2018; Chen et al., 2019]. Αυτά τα εμβόλια είναι τα Cervarix, Gardasil και Gardasil 9.

Εν συντομία, το πρώτο είναι ένα δισθενές εμβόλιο (2vHPV) που παράγεται από την GSK (Glaxo Smith Kline Biologicals SA) και στοχεύει τους HPV 16 και 18, τους κορυφαίους υψηλού κινδύνου HPV που ευθύνονται για το 70% των καρκίνων του τραχήλου. Το δεύτερο είναι ένα τετραδύναμο προϊόν (4vHPV) από τη Merck (Merck & Co., Inc.), που στοχεύει τους HPV 6 και 11 (υπεύθυνος για το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων) εκτός από τον HPV 16 και τον HPV 18. Το τελευταίο, ένα 9-δύναμο εμβόλιο (9vHPV) από τη Merck, που αυξάνει την προστατευτική από τα δύο προηγούμενα εμβόλια στοχεύοντας επιπλέον στους HPV 31, 33, 45, 52 και 58 τύπους υψηλού κινδύνου HPV οι οποίοι ευθύνονται για περίπου το 18% του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου.

Τα Gardasil, Cervarix και Gardasil 9 είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά εμβόλια που εγκρίθηκαν το 2006, το 2009 και το 2014, αντίστοιχα, από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων [McNamara et al., 2016] για την πρόληψη λοιμώξεων από τον HPV καθώς και συναφών ασθενειών [Gee et al., 2016; Joura et al., 2015; El-Zein et al., 2016; Mikamo et al., 2019]. Πράγματι, στην Αυστραλία και το Λουξεμβούργο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της επιβάρυνσης των λοιμώξεων από HPV και των σχετιζόμενων ασθενειών [Patel et al., 2018; Latsuzbaia et al., 2019] μετά την εισαγωγή του 2vHPV ή/και του 4vHPV στα προγράμματα εμβολιασμού. Πρόσφατα, οι Rossi et al. [2018] αναφέρουν ότι τα τρία εμβόλια, ιδιαίτερα το 9vHPV, προσφέρουν εκτεταμένη και αποτελεσματική προστασία έναντι του πρωκτογεννητικού κονδυλώματος, της CIN-PIN2/3 και ορισμένων μορφών καρκίνου. Στις ΗΠΑ, μια μελέτη επιτήρησης έδειξε σημαντική μείωση στον επιπολασμό του πρωκτογεννητικού κονδυλώματος, δίνοντας έμφαση στην ευεργετική επίδραση του εμβολιασμού κατά του HPV [Mann et al., 2019].

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, καμία από αυτές τις μελέτες δεν αποκάλυψε σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις. Έτσι, σύμφωνα με τον επιπολασμό και την κατανομή του HPV σε διάφορες περιοχές του κόσμου μπορούμε με ασφάλεια να υποθέσουμε ότι το Gardasil 9 από μόνο του θα μπορούσε να αποτρέψει έως και 89.6% των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου, συγκεκριμένα έως και 86.7% στην Αφρική, 88.2% στη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική,

95.6% στη Βόρεια Αμερική και περισσότερο από 89% στη Βόρεια Αμερική και 9% στην Ευρώπη, 87.1% στην Ωκεανία και 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων παγκοσμίως. Ωστόσο, τίθεται το ερώτημα ποια επίδραση/κίνδυνο μπορεί να ενέχει η προσθήκη δόσης Gardasil 9 σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει μία (ή δύο) δόσεις από ένα από τα προηγούμενα εμβόλια.

Όλα αυτά τα εμβόλια αναπτύσσονται από HPV πρωτεΐνες L1 [Zhao et al., 2012] και επομένως διατηρούν όλα τα δομικά και ανοσογονικά χαρακτηριστικά του ιού. Επειδή τα εμβόλια HPV δρουν αναστέλλοντας την είσοδο του ιού στα κύτταρα, καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικά όταν έχει ήδη εγκατασταθεί μια λοίμωξη και προσφέρουν περιορισμένη προστασία έναντι της επαναμόλυνσης ή της αυτομόλυνσης. Έτσι, σε ορισμένες χώρες, η αποδοχή και η εισαγωγή τους σε προγράμματα ανοσοποίησης έχει ακολουθηθεί από μείωση του ποσοστού μόλυνσης, όπως στην Αυστραλία, όπου η εμβολιαστική κάλυψη είναι η υψηλότερη παγκοσμίως [Patel et al., 2018]. Ομοίως, σε περιοχές όπου το 9vHPV είναι ήδη αποδεκτό, αναμένεται σημαντική μείωση της επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV, επειδή πρόσφατα, η ηλικιακή ομάδα εμβολιασμού έχει διευρυνθεί και για τα δύο φύλα από κάτω των 9 σε σχεδόν 50 ετών [Gilham et al., 2019]. Ωστόσο, το κόστος του εμβολιασμού παραμένει πραγματικό εμπόδιο, ιδιαίτερα στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, δικαιολογώντας το τεράστιο βάρος της μόλυνσης από τον ιό HPV.

Οι μοριακές δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου για υψηλού κινδύνου HPV και ο έλεγχος προκαρκινικών επιθηλιακών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκίνου του τραχήλου, που αποτελούν τη δεύτερη γραμμή άμυνας, παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του HPV [Gilham et al., 2019; El-Zein et al., 2016]. Εν συντομία, οι Εθνικές Επιτροπές Προσυμπτωματικού Ελέγχου προτείνουν την υιοθέτηση του πρωτογενούς τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου HPV στον τράχηλο, σε συνδυασμό με τεστ γονότυπου αντί για προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, επειδή η ειδικότητα (Sp) και ο αριθμός των κολποσκοπήσεων που πραγματοποιήθηκαν μετά από έναν πρωτογενή προσυμπτωματικό έλεγχο HPV ($Sp = 76,1\%$, $n = 3769$) ήταν υψηλότερα έναντι μετά από κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου ($47,1\%$, $n = 1934$) [Gilham et al., 2019]. Επιπλέον, η υιοθέτηση του πρωτογενούς προσυμπτωματικού ελέγχου θα ήταν χρονικά και οικονομικά αποδοτική για τις αναπτυσσόμενες χώρες [Wright et al., 2016] καθώς η αρχική δοκιμή μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί από αυτοδειγματοληψία ούρων με ευαισθησία 100% σε σύγκριση με τη δοκιμή στο επίχρισμα του τραχήλου της μήτρας [Leeman et al., 2017; Gupta 2017].

Ωστόσο, γνωρίζοντας ότι ο HPV μπορεί επίσης να προκαλέσει καρκίνο του πέους και του πρωκτού, είναι αμφίβολο εάν η εξέταση HPV του τραχήλου της μήτρας, των ούρων ή

των κοπράνων είναι κατάλληλη για την πρόβλεψη της εμφάνισης καρκίνου του πέους και του πρωκτού σε άνδρες και γυναίκες. Επιπλέον, είναι πλέον γνωστό ότι το μικροβίωμα του κόλπου και του τραχήλου εμπλέκεται στη φυσική ιστορία της λοίμωξης από HPV και η παρακολούθηση της βακτηριακής διακύμανσης του είναι πλέον ένα νέο και αποτελεσματικό μέτρο στην παρακολούθηση της διάγνωσης γυναικών με μόλυνση με HPV για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ωστόσο, το αποτέλεσμα της αιτιότητας πρέπει να προσδιοριστεί για να γνωρίζουμε εάν η διαταραχή του μικροβιώματος προκαλείται από λοίμωξη από HPV ή αντίθετα είναι η παρουσία διαταραγμένου μικροβιώματος που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μόλυνση από HPV και σχετικές επιπλοκές. Αυτή η γνώση θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη της μόλυνσης από τον HPV και των σχετιζόμενων ασθενειών.

Παρά όλες αυτές τις στρατηγικές ελέγχου, ιδιαίτερα τον εμβολιασμό, εξακολουθούν να υπάρχουν υψηλά ποσοστά νοσηρότητας λόγω του HPV και συναφών ασθενειών σε ορισμένες περιοχές του κόσμου λόγω των προκλήσεων που αντιμετωπίζονται. Οι κύριες προκλήσεις είναι διπλές: (1) η κάλυψη του εμβολιασμού δεν έχει ολοκληρωθεί ή τα προγράμματα δεν έχουν καθιερωθεί/ακολουθηθεί καλά. (2) οι εμβολιασμοί συνήθως γίνονται πολύ αργά —ή δεν γίνονται δεκτοί. Όσον αφορά την πρώτη περίπτωση, σε ορισμένες περιοχές, μελέτες αξιολόγησης εμβολιαστικής κάλυψης έδειξαν ότι τα προγράμματα εμβολιασμού δεν ολοκληρώθηκαν επαρκώς σε πολλούς ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία (1) δόση [Brotherton et al., 2019; Tom et al., 2016], κυρίως λόγω κακής παρακολούθησης και υψηλού κόστους εμβολίου.

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτό, συνιστάται στις κυβερνήσεις να παρέχουν προγράμματα εμβολιασμού σχεδόν δωρεάν ή με μισό κόστος, καθώς μπορεί να αυξήσει την κάλυψη εμβολιασμού [Wang et al., 2018; Wong et al., 2013]. Επιπλέον, μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο των προγραμμάτων εμβολιασμού στην Αυστραλία και τη Σκωτία έδειξαν ότι μπορεί να υιοθετηθούν προγράμματα δύο δόσεων ή καλύτερα προγράμματα μιας δόσης, καθώς είναι λιγότερο ακριβά και φαίνονται πιο αποτελεσματικά από τα προγράμματα των τριών δόσεων [Patel et al., 2018; Palmer et al., 2019]. Ωστόσο, η αποτελεσματική διάρκεια του εμβολιασμού και η ικανότητα πρόληψης της εμφάνισης καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV παραμένουν ένα σημαντικό ζήτημα. Επιπλέον, τα συστήματα ανάπτυξης εμβολίων είναι ακριβά. Επομένως, χρειάζονται εμβόλια επόμενης γενιάς που βασίζονται σε οικονομικά αποδοτικά συστήματα [Schiller et al., 2015].

Σε πολλές χώρες, η άγνοια της ευαισθησίας στη λοίμωξη από τον HPV και οι σχετικές διαταραχές και η έλλειψη εμπιστοσύνης στα προγράμματα εμβολιασμού είναι μερικές από τις κύριες προκλήσεις που οδηγούν στην άρνηση των γονέων να εμβολιάσουν τα παιδιά τους

[Wong et al., 2018; Mendes Lobao et al., 2018]. Προωθητικές ενέργειες ευαισθητοποίησης σε προγράμματα ανοσοποίησης θα μπορούσαν να βελτιώσουν σημαντικά τα ποσοστά κάλυψης εμβολιασμού σε περιοχές όπου έχουν ήδη θεσπιστεί προγράμματα εμβολιασμού [Kornides et al., 2018]. Αυτή η έλλειψη εμπιστοσύνης στο εμβόλιο HPV εξηγεί την άρνησή τους σε ορισμένες χώρες, όπως η Κίνα. Μάλιστα, όσον αφορά τις πιθανές παρενέργειες στον κινεζικό πληθυσμό, καθώς καμία κλινική δοκιμή δεν είχε αναφέρει το ίδιο προφίλ ασφάλειας του εμβολίου όπως παρατηρήθηκε αλλού, η κινεζική κυβέρνηση καθυστέρησε την έγκρισή τους. Το 2016, τα εμβόλια εν τέλλει εγκρίθηκαν [Pan et al., 2016], αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους [Chen et al., 2019; Baloch et al., 2017; Chen & Wong, 2019]. Ωστόσο, η εμβολιαστική κάλυψη παρέμεινε χαμηλή και η επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV εξακολουθούσε να είναι υψηλή σε αυτόν τον τομέα. Οι τρέχουσες στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου θα επιτρέψουν στην Κίνα να επιτύχει τους στόχους του ΠΟΥ (επίπτωση <4 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες/έτος) μόνο εάν βελτιστοποιηθούν οι τρέχουσες δημοσιονομικές στρατηγικές και εάν αυξηθεί ο προϋπολογισμός που διατίθεται για τον εμβολιασμό κατά του HPV και τον προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του τραχήλου. Διαφορετικά, η αύξηση της επιβάρυνσης της μόλυνσης είναι αναπόφευκτη [Xia et al., 2019].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η υψηλή επιβάρυνση του HPV συνδέεται και με τα όρια αντιγονικής προστασίας των σημερινών εμβολίων. Μεταξύ των 17 υψηλού κινδύνου HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), αυτά τα εμβόλια μπορούν να προστατεύσουν μόνο από 7 (18, 3, 2, 5, 1 και 58), προσφέροντας προστασία 89.6%. Επιπλέον, τα τρέχοντα εμβόλια περιέχουν καυκάσιους γονότυπους HPV και είναι πολύ αποτελεσματικά σε αυτούς τους πληθυσμούς. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω εμβόλια ευρέος φάσματος.

Οι κύριες στρατηγικές πρόληψης κατά του HPV και των σχετικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του εμβολιασμού και της διάγνωσης, είναι οι ίδιες παγκοσμίως. Αυτές οι στρατηγικές θα ήταν αποτελεσματικές μόνο εάν τα μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά του HPV, ήταν τα ίδια σε όλο τον κόσμο. Για παράδειγμα, το προφίλ μόλυνσης από τον HPV και η σχετική επιβάρυνση συνδέονται στενά με την περιφερειακή μεταβλητότητα στα γενετικά χαρακτηριστικά του HPV, γεγονός που εξηγεί επομένως την κατανομή του επιπολασμού. Συνολικά, οι προληπτικές στρατηγικές θα πρέπει να ανακατευθυνθούν στα συγκεκριμένα τοπικά χαρακτηριστικά της L1 HPV πρωτεΐνης που χρησιμοποιείται στην ανάπτυξη εμβολίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψυχολογική επιβάρυνση της λοίμωξης από HPV στις γυναίκες είναι μια κρίσιμη και συχνά υποσυζητημένη πτυχή της έρευνας για τον HPV, ειδικά δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης του ιού με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλους καρκίνους [Sikorska et al., 2023]. Η εκτίμηση του συναισθηματικού αντίκτυπου μπορεί να είναι περίπλοκη και πολύπλευρη διαδικασία, καθώς μπορεί να πηγάζει από ανησυχίες σχετικά με την ίδια τη διάγνωση, το στίγμα γύρω από τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΝ), τις πιθανές συνέπειες για την υγεία και τις επιπτώσεις στις διαπροσωπικές σχέσεις.

1. Συναισθηματικές και ψυχολογικές αντιδράσεις στη διάγνωση

Άγχος και αγωνία: Πολλές γυναίκες αισθάνονται άγχος όταν λαμβάνουν διάγνωση HPV, ειδικά λόγω της συσχέτισης του ιού με τον κίνδυνο καρκίνου [Alay et al., 2020]. Αυτό είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν αποτελέσματα τεστ HPV υψηλού κινδύνου, υποδεικνύοντας στελέχη που σχετίζονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Φόβος εξέλιξης σε καρκίνο: Δεδομένου ότι ο HPV συνδέεται άμεσα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλους καρκίνους, η διάγνωση μπορεί να προκαλέσει φόβο ανάπτυξης καρκίνου [Chadwick et al., 2022]. Αυτός ο φόβος μπορεί να επιμείνει ακόμη και μετά τη θεραπεία, οδηγώντας σε συνεχές άγχος για την υγεία.

Shock και σύγχυση: Δεδομένου ότι η HPV λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική και ότι τα περισσότερα σεξουαλικά ενεργά άτομα θα έρθουν σε επαφή κάποια στιγμή μαζί του, πολλές (υγιείς κατά τα άλλα) γυναίκες εκπλήσσονται από τη διάγνωση [Atallah et al., 2022]. Η έλλειψη συμπτωμάτων συχνά αφήνει τα άτομα να αισθάνονται ότι «η διάγνωση ήρθε από το πουθενά».

2. Στίγμα και κοινωνικές αντιλήψεις

Αυτοεκτίμηση και αυτοεικόνα: Η HPV λοίμωξη μπορεί να επιφέρει αίσθημα στίγματος λόγω της φύσης της ως ΣΜΝ. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συναισθήματα ντροπής και ενοχής, επηρεάζοντας την αυτοεκτίμηση μιας γυναίκας και τη συνολική αίσθηση της αυτοαξίας [Atallah et al., 2022].

Επίδραση στις σχέσεις: Για τις γυναίκες σε σχέσεις, η διάγνωση μπορεί να επιβαρύνει τη διαπροσωπική δυναμική. Η αποκάλυψη σε έναν σύντροφο μπορεί να είναι προκλητική και ορισμένες γυναίκες μπορεί να φοβούνται την κριτική, την απόρριψη ή την κατηγορία. Έρευνες δείχνουν ότι οι γυναίκες αντιμετωπίζουν συχνά δυσκολίες στο να εξηγήσουν την HPV λοίμωξη στους συντρόφους, δεδομένης της λανθασμένης αντίληψης για τον ιό και των ανησυχιών για απιστία [Ferenidou et al., 2012; Atallah et al., 2022].

Απομόνωση και υποστήριξη: Πολλές γυναίκες αναφέρουν ότι αισθάνονται απομονωμένες μετά τη διάγνωση του HPV λόγω του στίγματος και της έλλειψης ευαισθητοποίησης μεταξύ των συνομηλίκων [Marlow et al., 2022]. Οι ομάδες υποστήριξης, είτε αυτοπροσώπως είτε διαδικτυακά, μπορούν να παίζουν πολύτιμο ρόλο στην άμβλυνση αυτής της απομόνωσης.

3. Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Health Related Quality of life -HRQoL)

Χρόνιο stress και κατάθλιψη: Μελέτες παρακολούθησης καταδεικνύουν ότι οι γυναίκες με επίμονες λοιμώξεις από τον HPV ή μη φυσιολογικά τεστ Παπανικολάου μπορεί να βιώσουν παρατεταμένο stress, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα κατάθλιψης [Lee et al., 2019; Fielding et al., 2017; Ngu et al., 2018].

Ανησυχίες για τη σεξουαλική υγεία και την οικειότητα: Ο HPV μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική ευημερία μιας γυναίκας, καθώς οι φόβοι για μετάδοση μπορεί να οδηγήσουν σε αποφυγή της σεξουαλικής οικειότητας ή σε μειωμένη σεξουαλική ικανοποίηση [Ferenidou et al., 2012; Drolet et al., 2012].

4. Επίδραση του screening και των ιατρικών διαδικασιών κατά την περίοδο follow-Up

Τεστ Παπανικολάου και κολποσκόπηση: Ενώ οι συνήθειες έλεγχοι είναι απαραίτητοι για την ανίχνευση ανωμαλιών που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη, οι επαναλαμβανόμενες δοκιμές, οι βιοψίες και οι θεραπείες (όπως η κολποσκόπηση και οι διαδικασίες ηλεκτροχειρουργικής εκτομής) μπορούν να αυξήσουν την ψυχολογική επιβάρυνση της γυναίκας. Μελέτες δείχνουν ότι οι επαναλαμβανόμενες διαδικασίες συχνά αυξάνουν τα επίπεδα άγχους και μπορεί ακόμη και να αποτρέψουν ορισμένες γυναίκες από τη συνέχιση των προληπτικών εξετάσεων ρουτίνας [McBride et al., 2021; Nagele et al., 2016].

Εμβολιασμός και Εκπαίδευση για τον HPV: Η διαθεσιμότητα του εμβολίου HPV και των εκπαιδευτικών παρεμβάσεων μπορεί να μετριάσει ορισμένες ψυχολογικές επιβαρύνσεις παρέχοντας καθησυχασμό [Sikorska et al., 2023]. Ωστόσο, οι μη εμβολιασμένες γυναίκες μπορεί να αισθάνονται επιπλέον τύψεις ή ενοχές, ειδικά όταν έχουν διαγνωστεί με ένα στέλεχος υψηλού κινδύνου.

5. Ερευνητικά κενά και πεδία για μελλοντική έρευνα

Πολλές μελέτες επισημαίνουν την ανάγκη για πιο εμπεριστατωμένη έρευνα σχετικά με το πώς η ψυχολογική επιβάρυνση που σχετίζεται με την HPV λοίμωξη μπορεί να διαφέρει με βάση δημογραφικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το πολιτισμικό υπόβαθρο ή η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Οι μελέτες παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένων προγραμμάτων συμβουλευτικής, ψυχοεκπαίδευσης και ομάδων υποστήριξης, θα μπορούσαν να αποκαλύψουν περαιτέρω αποτελεσματικές μεθόδους για την υποστήριξη των γυναικών μετά τη διάγνωση.

3.2 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ HPV/ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής αναζητήθηκαν στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Embase, PsycINFO, and BIOSIS databases δημοσιευμένα άρθρα με το σύστημα των κριτών που να εξέτασαν την επίδραση της λοίμωξης HPV ή/και τυχόν παθολογικής κυτταρολογικής εξέτασης στην ψυχική υγεία και σεξουαλική δραστηριότητα των γυναικών. Για την ανεύρεση των δημοσιευμένων άρθρων χρησιμοποιήθηκαν όροι και λέξεις κλειδιά στοχεύοντας στην ψυχική υγεία, συναισθηματικές διαταραχές και σεξουαλική δυσλειτουργία στα πλαίσια λοίμωξης HPV.

Η επίπτωση λοίμωξης HPV ή/και τυχόν παθολογικής κυτταρολογικής εξέτασης στην ψυχική υγεία και σεξουαλική δραστηριότητα γυναικών έχει εξεταστεί με μια πληθώρα ψυχομετρικών εργαλείων (Πίνακας 1). Για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής αναγνωρίστηκαν 32 διαφορετικά ψυχομετρικά εργαλεία από ένα σύνολο 30 επιστημονικών δημοσιεύσεων. Πιο συγκεκριμένα, πρισμένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ερευνητικά εργαλεία είναι :

- Hospital Anxiety and Depression Scale (**HADS**) [Atallah et al., 2022; Fei Ngu et al., 2018; Fielding et al., 2017; Leite et al., 2018; Rask et al., 2019; Waller et al., 2007]
- Beck Depression Inventory (**BDI**) [Mercan et al., 2019]
- Beck Anxiety Inventory (**BAI**) [Alay et al., 2020; Mercan et al., 2019]
- Symptom Checklist-Revised (**SCL-90**) [Nahidi et al., 2018]

- Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire short-form (**PEAPS-Q**) [Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Hsu et al., 2018; McCaffery et al., 2010]
- State-Trait Anxiety Inventory (**STAI**) [Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Drolet et al., 2012; Garces-Palacio et al., 2019; Kwan et al., 2011; Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020; McBride et al., 2021; McBride et al., 2022; McCaffery et al., 2004; McCaffery et al., 2010]
- Female Sexual Function Index (**FSFI**) [Alay et al., 2020; Sakin et al., 2019]
- HPV Impact Profile (**HIP**) [Atallah et al., 2022; Drolet et al., 2012; Garces-Palacio et al., 2019; Kwan et al., 2011; Lee et al., 2019; Leite et al., 2018]
- Patient Health Questionnaire-4 (**PHQ-4**) [Andreassen et al., 2019]
- General Health Questionnaire (**GHQ-12**) [Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Conaglen et al., 2001; Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020]
- Cervical Screening Questionnaire (**CSQ**) [Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Fei Ngu et al., 2018; McBride et al., 2021; McCaffery et al., 2004; McCaffery et al., 2010]
- Specific questionnaire for Condylomata Acuminata (**CECA**) [Lee et al., 2019]
- Courtauld Emotional Control Scale (**CECS**) [Leite et al., 2018]
- Fear of Progression Questionnaire (**FoP-Q**) [Nagele et al., 2016; Nagele et al., 2019]
- Arizona Sexual Experiences (**ASEX**) [Mercan et al., 2019; Sakin et al., 2019]
- The 12-item Short Form Survey (**SF-12**) [Drolet et al., 2012]
- Short-Form-36 (**SF-36**) [McCaffery et al., 2010; Nahidi et al., 2018]
- Visual Analog Scale (**VAS**) [Drolet et al., 2012]
- EuroQol-5 Dimension (**EQ-5D**) [Drolet et al., 2012; Sénécal et al., 2011; Lee et al., 2019]
- Symptom Checklist of Sexual Function (**SCSF**) [Ferenidou et al., 2012]
- Process Outcome Specific Measure (**POSM**) [Fielding et al., 2017]
- Cervical Dysplasia Distress Questionnaire (**CDDQ**) [Nagele et al., 2016; Nagele et al., 2019]
- Illness Attitude Scales (**IAS**) [Conaglen et al., 2001]
- Brief Illness Perception Questionnaire (**BIPQ**) [McBride et al., 2021; McBride et al., 2022]
- Health-Related Quality of Life (**HRQoL**) [Rask et al., 2019]
- Index of Sexual Satisfaction (**ISS**) [Leite et al., 2018]

- Illness Perception Questionnaire (**IPQ-R**) [McBride et al., 2021; McBride et al., 2022]
- Breast Cancer Worry Scale (**BCWS**) [Kwan et al., 2011]
- Psychosocial Adjustment to Illness Scale-SR (**PAIS-SR**) [Hsu et al., 2018]
- Spiritual and Religious Attitudes in Dealing With Illness (**SpREUK**) [Leite et al., 2018]
- Cognitive Behavioural Assessment (**CBA-20**) [Maggino et al., 2007]
- Brief Index of Sexual Function for Women (**BISF-W**) [Conaglen et al., 2001; Maggino et al., 2007]
- Satisfaction Profile (**SAT-P**) [Maggino et al., 2007]
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- Cervical Dysplasia (**FACIT-CD**) [Rask et al., 2019]
- Sexual Activity Questionnaire (**SAQ**) [Nagele et al., 2016; Nagele et al., 2019]
- Rosenberg Self-Esteem Scale (**REES**) [Garces-Palacio et al., 2019].

Ο φόβος και το άγχος που προκαλούνται από μη φυσιολογικά αποτελέσματα τεστ Παπ ή θετική διάγνωση για HPV είναι σε μεγάλο βαθμό λόγω του ίδιου του προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου [Jentschke et al., 2020]. Χωρίς τον προσυμπτωματικό έλεγχο, οι γυναίκες δεν θα διαγιγνώσκονταν για ασυμπτωματικές πρόδρομες του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CIN2+). Χωρίς προσυμπτωματικό έλεγχο, λιγότερες γυναίκες θα εκτίθεντο σε μη φυσιολογικά ευρήματα, αλλά περισσότερες γυναίκες θα εμφάνιζαν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [Landy et al., 2016]. Η ευαισθησία του τεστ HPV ξεπερνά την κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου της μήτρας (τεστ Παπ), αλλά η ειδικότητα είναι μικρότερη. Ο πρωτογενής έλεγχος HPV μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πιο αποτελεσματικά από τον κυτταρολογικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, αν και με υψηλότερο αριθμό θετικών αποτελεσμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. Δεδομένου του αρνητικού συναισθηματικού αντίκτυπου του προσυμπτωματικού ελέγχου, απαιτούνται πιο ειδικές εξετάσεις.

Το ποσοστό θετικότητας του τεστ HPV, το ποσοστό παραπομπής και τα ποσοστά ανίχνευσης του CIN3+ μπορούν να επηρεαστούν από τον αριθμό των τύπων HPV που περιλαμβάνονται στο τεστ [Sorbye et al., 2016]. Μια προηγούμενη μελέτη κατέδειξε ότι μόνο έξι τύποι HPV (Hellsten et al., 2008; Alay et al., 2020; Dodd et al., 2020) αντιπροσώπευαν το 85% των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ οι άλλοι οκτώ τύποι HPV που ανιχνεύθηκαν με ένα 14-τύπων HPV τεστ DNA ευρέθηκαν μόλις στο 1% των

περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου [Sundstrom et al., 2021]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και στην περίπτωση των βλαβών τύπου CIN3+ δεν εξελίσσονται όλες οι περιπτώσεις σε καρκίνο, για τις τις βλάβες τύπου CIN2+ μόνο μια μικρή μειοψηφία θα μεταλλαχθεί σε καρκίνο. Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι ακόμη και χωρίς θεραπεία για πάνω από 30 χρόνια, μόνο το 30% των μεγάλων βλαβών CIN3+ θα αναπτυχθούν σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [McCredie et al., 2008], υποδεικνύοντας ότι ένας σημαντικός αριθμός γυναικών υπό αυτές τις συνθήκες θα υποβληθεί σε βιοψία και, ενδεχομένως, σε θεραπεία LEEP χωρίς λόγο. Ο πρωταρχικός στόχος του προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν είναι να ανιχνεύσει όσες περιπτώσεις CIN3+ είναι δυνατό αλλά για την πρόληψη όσο το δυνατόν περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ παράλληλα εξισορροπούνται τα οφέλη και οι αρνητικές επιπτώσεις [Malagon et al., 2020].

Παρά τις ποικίλες μεθοδολογίες, μπορεί να συνοψιστεί ότι η λήψη πληροφοριών σχετικά με μη φυσιολογικά κυτταρολογικά αποτελέσματα ή μια ενεργή λοίμωξη από HPV έχει αρνητικό αντίκτυπο σε ψυχική υγεία και σεξουαλική ζωή των γυναικών. Μεταξύ των μελετών που επικεντρώθηκαν στη μέτρηση του αντίκτυπου της διάγνωσης του HPV στο άγχος ή την κατάθλιψη, το 89% επιβεβαίωσε έναν τέτοιο αρνητικό αντίκτυπο [Sikorska et al., 2023]; Ωστόσο ο αντίκτυπος της διάγνωσης του HPV στην ποιότητα ζωής δεν ήταν τόσο έντονος και διαπιστώθηκε για ~67% των μελετών. Ωστόσο, οι μελέτες που αναλύθηκαν έδειξαν μεγάλο αντίκτυπο στον τρόπο ζωής, τις συνήθειες και την κοινωνική ζωή των γυναικών με ανωμαλίες του τραχήλου της μήτρας [Marlow et al., 2022; Drolet et al., 2012; McBride et al., 2020; Kwan et al., 2010; Rask et al., 2019; Leite et al., 2018; Dodd et al., 2020; Hsu et al., 2018; McBride et al., 2021; McBride et al., 2022; Nageke et al., 2016; Nagele et al., 2019; Φερενίδου et al., 2012].

Όσον αφορά τον αντίκτυπο στη σεξουαλική λειτουργία και την ποιότητα της σεξουαλικής ζωής, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, το 87% των μελετών που αναλύθηκαν επιβεβαίωσαν αυτήν την αρνητική επίδραση [Sikorska et al., 2023]. Ένα θετικό HPV αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας ή στη μετατροπή της σεξουαλικότητας σε μια δυσάρεστη εμπειρία [Hsu et al., 2018; McCaffery et al., 2018; Nagele et al., 2016; Senecal et al., 2011]. Οι Φερενίδου et al. (2012) καταγράφουν δυσκολίες στη σεξουαλική ζωή που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη διάγνωση του HPV, όπως η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και ο πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή. Αισθήματα ανησυχίας και άγχους ήταν κυρίως έντονα αισθητά στον πληθυσμό της μελέτης των γυναικών με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, οι οποίες ανησυχούσαν περισσότερο για τον

κίνδυνο μετάδοσης και τον αντίκτυπο στους συντρόφους τους [Attalah et al., 2022; Nagele et al., 2016].

Ένα σημαντικό ζήτημα που τέθηκε στις μελέτες των Santos et al. [Santos et al., 2019a; Santos et al., 2019b] ήταν η συσχέτιση της ηλικίας και της ικανοποίησης με τη σεξουαλική λειτουργικότητα. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες ανέφεραν μεγαλύτερη σεξουαλική δυσαρέσκεια έξι μήνες μετά τη διάγνωση του HPV [Santos et al., 2019a]. Μια μελέτη των Alay et al. (2020) αξιολόγησε επίσης εάν συγκεκριμένοι γονότυποι HPV επηρεάζουν το άγχος και τη σεξουαλική ικανοποίηση στις γυναίκες. Διαπιστώθηκε ότι η ανίχνευση των λοιμώξεων από τον HPV 16 ή 18, των αιτιολογικών παραγόντων του 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, είχε ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στο συνολικό σκορ σεξουαλικής λειτουργίας (FSFI) και στη βαθμολογία επιθυμίας των γυναικών σε σύγκριση με άλλους γονότυπους.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι γυναίκες που συμμετέχουν στις μελέτες περιγράφουν αισθήματα ντροπής, ειδικά όταν ενημερώνονται εκ των προτέρων ότι η HPV λοίμωξη εμφανίζεται κυρίως μέσω σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία. Δεδομένου ότι η σεξουαλική επαφή εξακολουθεί να θεωρείται ταμπού θέμα για το μεγαλύτερο μέρος της κοινωνίας, ιδιαίτερα μια τυχαία επαφή, οι γυναίκες νιώθουν ταπείνωση. Οι McCaffery et al. διαπίστωσαν αρνητικές κοινωνικές και ψυχολογικές επιπτώσεις που σχετίζονται με θετικό αποτέλεσμα του τεστ HPV με τις γυναίκες να αγχώνονται για την αποκάλυψη των αποτελεσμάτων τους σε άλλους [McCaffery et al., 2006]. Επιπλέον, ορισμένες από τις ασθενείς περιέγραψαν δυσκολίες στη δημιουργία νέων σεξουαλικών σχέσεων ως αποτέλεσμα της γνώσης ότι είχαν μολυνθεί [McCaffery et al., 2006]. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς που έπασχαν από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τον HPV περιέγραψαν σημαντικά μεγαλύτερη αίσθηση ντροπής από τα άτομα που ήταν θετικά στον HPV χωρίς κονδυλώματα [Attalah et al., 2022; Lee et al., 2019; Nagele et al., 2016; Senecal et al., 2011]. Επιπλέον, οι ασθενείς συχνά εξέφρασαν φόβο να μείνει έγκυες όταν έλαβαν θετικό αποτέλεσμα τεστ HPV, αν και δεν υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ των δύο.

Ένα επιπλέον σημαντικό ζήτημα που αξίζει να εξεταστεί είναι το εκπαιδευτικό και κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο των ασθενών που λαμβάνουν θετικό αποτέλεσμα τεστ HPV. Γυναίκες με χαμηλότερη εκπαίδευση και από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά επίπεδα έδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα stress και άγχους. Αυτό το γεγονός μπορεί να σχετίζεται με την καλύτερη εκπαίδευση, κατανόηση και γνώση του αιτίες και συνέπειες της μόλυνσης από τον ιό σε γυναίκες που ταξινομούνται με υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [Drolet et al., 2012; Sakin et al., 2019]. Μια τέτοια υπόθεση μπορεί να επιβεβαιωθεί

από τη μελέτη των Mortensen et al., η οποία κατέδειξε ότι οι γυναίκες εξέφραζαν φόβο για καρκίνο που δεν ήταν ανάλογος με τον βαθμό δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας, αλλά με το επίπεδο γνώσεών τους για το θέμα [Lee-Mortensen et al., 2010]. Επιπλέον, οι Monsonego et al. διεξήγαγαν μια μελέτη που κατέδειξε τη σημασία της σωστής ψυχολογικής φροντίδας μετά τη λήψη μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων. Οι γυναίκες διατύπωσαν παράπονα κυρίως για το επίπεδο ψυχολογικής υποστήριξης μετά τη λήψη μη φυσιολογικού αποτελέσματος και επίσης ανέφεραν ότι δεν έλαβαν επαρκή ποσότητα πληροφοριών από τον γιατρό που τους κοινοποίησε το αποτέλεσμα [Monsonego et al., 2011]. Παρόμοια, οι Dellino et al. πραγματοποίησαν μια μονοκεντρική έρευνα και διαπίστωσαν ότι σχεδόν οι μισές (48%) από τις συμμετέχουσες εξέφρασαν το ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό για την παροχή ολοκληρωμένης και τυποποιημένης επικοινωνίας. Η μελέτη αποκάλυψε επίσης ότι η χρήση των όρων «υψηλού κινδύνου» και «χαμηλού κινδύνου» στο υπάρχον σύστημα αναφοράς αύξησε τα συναισθήματα άγχους και αγωνίας στο 63% των ασθενών. Επιπλέον, πάνω από το ένα τρίτο (34,5%) των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα πίστευαν ότι θα έπρεπε η παρεχόμενη ψυχολογική υποστήριξη να ενσωματωθεί στη διαδικασία προσυμπτωματικού ελέγχου, για να βοηθήσει γυναίκες με βλάβες HPV [Dellino et al., 2022]. Είναι ενδιαφέρον ότι υπήρξαν επίσης μελέτες που απέδειξαν ότι το άγχος δεν εξαρτάται από τον τύπο της HPV διάγνωσης [Andreassen et al., 2019]. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί επίσης να σχετίζονται με την έλλειψη γνώσης σχετικά με την ακρίβεια των διαγνωστικών εξετάσεων που λαμβάνονται και την ευαισθησία και την ειδικότητά τους. Οι Marlow et al. και οι McCaffery et al. υπογράμμισαν τη σημασία της σωστής επικοινωνίας μεταξύ του ασθενούς και των επαγγελματιών υγείας [Marlow et al., 2022; McCaffery et al., 2005].

Το άγχος και η αγωνία περιγράφεται σε γυναίκες HPV(+), ακόμη και 12 μήνες μετά τη διάγνωση. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι είναι εξαιρετικά σημαντικό να εφαρμοστεί περαιτέρω διάγνωση και επανέλεγχος, καθώς για ορισμένες γυναίκες ο ιός μπορεί να εξαλειφθεί από το σώμα. Χωρίς τέτοια γνώση, μπορεί να συνεχίσουν να υποφέρουν από τις αρνητικές επιπτώσεις του στρες, επηρεάζοντας την ψυχική τους υγεία [Marlow et al., 2022]. Είναι σημαντικό ότι υπάρχει σημαντική μείωση της κατάστασης άγχους σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκρίζωση του HPV μετά από θεραπεία του τραχήλου της μήτρας [Plotti et al., 2022]. Η σημασία της σωστής επικοινωνίας καταδείχθηκε επίσης σε μελέτες στις οποίες οι ερευνητές σημείωσαν μια συσχέτιση μεταξύ του στυλ συμβουλευτικής και της ψυχολογικής ανταπόκρισης στη διάγνωση του HPV [McCaffery et al., 2005].

Στη συνέχεια, παρατίθεται συγκεντρωτικός πίνακας (Πίνακας 1) των χαρακτηριστικών ορισμένων αντιπροσωπευτικών μελετών που είχαν ως στόχο τη διερεύνηση

της επίδρασης της HPV διάγνωσης στα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης, καθώς και στην ποιότητα ζωής των γυναικών.

Πίνακας 1. Η επίδραση της HPV διάγνωσης στο άγχος, την κατάθλιψη και την ποιότητα ζωής.

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Alay et al., 2020	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	80 σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με υψηλού κινδύνου HPV λοίμωξη χωρίστηκαν σε 4 group (HPV 16/18+/ΚΦκυτταρολογική; HPV16/18+/παθολογική κυτταρολογική; μη-16/18 HPV+/παθολογική κυτταρολογική; μη-16/18 HPV+/ΚΦ κυτταρολογική	80, 38.3 έτη	Κάτα την αρχική εκτίμηση και μετά από 2μήνες η σεξουαλική λειτουργία και τα επίπεδα άγχους αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες Female Sexual Function Index (FSFI) & Beck Anxiety Inventory (BAI) αντίστοιχα	BAI, FSFI	Η διάγνωση HPV 16/18+ είχε σοβαρότερο αντίκτυπο στη συνολική σεξουαλική λειτουργία των γυναικών και στη διάσταση της επιθυμίας σε σύγκριση με τους άλλους γονότυπους
Andreassen et al., 2019	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες 34-69 ετών κατηγοριοποιήθηκαν σε: (a) υψηλού κινδύνου-HPVtesting με παρακολούθηση ανά 5έτη (ακολουθούμενη από κυτταρολογικήάν αποδειχθεί υψηλού κινδύνου-HPV+) ή σε (b) κυτταρολογική με 3έτη περίοδο παρακολούθησης (ακολουθούμενο από εξέταση για υψηλού κινδύνου-HPVσε περίπτωση κυτταρολογικής χαμηλού βαθμού)	1008, 51.2 έτη	Οι γυναίκες συμπλήρωσαν το Patient Health Questionnaire-4 για την εκτίμηση του άγχους και της κατάθλιψης εντός 4-24 μηνών μετά το τελευταίο screening	PHQ-4	Η επίπτωση άγχους και κατάθλιψης ήταν παρόμοια και για τις 2 κατηγορίες κυτταρολογικής και υψηλού κινδύνου HPV. 73% των γυναικών είχε φυσιολογική βαθμολογία, 22% & 21% είχαν ήπια βαθμολογία, και 5% & 6% είχαν μέτρια-σοβαρή βαθμολογία. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στη μακροπρόθεσμη βαθμολογία (4-24 μήνες μετά το screening) άγχους και κατάθλιψης μεταξύ της κολποσκόπησης και της ομάδας υψηλού κινδύνου-HPV.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Πείραμα	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Atallah et al.,2022	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με βλάβες σχετικές με HPV ή που υποβλήθηκαν σε τεστ Pap ή κολποσκοπήση	118, 41.2 έτη	7 διαγνωστικές ομάδες ανάλογα την HPV παθολογία: (1) φυσιολογικό επίχρισμα, (2) Άτυπα πλακώδη μη καθορισμένης σημαντικότητας (ASCUS), (3) HPV+ test, (4) βλάβες CIN-1, (5) βλάβες CIN-2/3, (6) Επιθετικό καρκίνωμα τραχήλου, και (7) κονδυλώματα.	HIP & HADS	Οι HPV+ γυναίκες περιέγραψαν ανησυχίες και παράπονα. Με εξαίρεση τις γυναίκες με κονδυλώματα, ο υπόλοιπος πληθυσμός ανέφερε υψηλό συναισθηματικό αντίκτυπο, ενώ οι ασθενείς με κονδυλώματα εξέφρασαν περισσότερες ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο μετάδοσης και τον πιθανό αντίκτυπο στους συντρόφους τους.
Chadwick et al., 2022	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες 25-74 ετών οι οποίες έλαβαν τραχηλικό screening ως μέρος Εθνικού Προγράμματος Screening Τραχήλου της Μήτρας	915, 38.5 έτη	Ερωτηματολόγια για άγχος και stress. Εκτιμήθηκαν επίσης οι ανησυχίες γύρω από τη σεξουαλική λειτουργικότητα και , την πιθανότητα καρκίνου, καθώς και η αντίληψη γύρω από το αποτέλεσμα για HPV	STAI, GHQ-12, PEAPS, CSQ	HPV+ γυναίκες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα άγχους, ανησυχιών, και ειδικού stress σε σύγκριση με HPV- γυναίκες
Dodd et al., 2020,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες 25-74 ετών στην Αυστραλία που πραγματοποίησαν Screening τραχήλου της μήτρας από την 1.12.2017	1004, 45έτη	Οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και ερωτηματολόγια για εκτίμηση της ψυχικής επιβάρυνσης	STAI, GHQ-12, PEAPS, CSQ	Γυναίκες HPV(+) ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα άγχους, γενικότερων ψυχοκοινωνικών διαταραχών και ανησυχιών σε σύγκριση με HPV(-)

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Πείραμα	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Fei Ngu et al., 2018	RCT	Φυσιολογική κυτταρολογική και HPV(+) test	121, 47.5 έτη	Η ψυχολογική κατάσταση εκτιμήθηκε σε 3 χρονικά σημεία: πριν την παρέμβαση, εντός 1 εβδομάδας και 6 μήνες μετά την παρέμβαση	HADS-A, CSQ	Χωρίς διαφορές στη ψυχοκοινωνική ευεξία. Οι ανησυχίες και το άγχος μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Το HADS-A έδειξε τάση για μείωση, ωστόσο η κατάθλιψη (HADS-D) βελτιώθηκε μόνο με counseling και απαιτήσε 6 μήνες
Conaglen et al., 2001	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Άνδρες και γυναίκες από τη Νέα Ζηλανδία	141, 22 έτη	Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο κατά τη baseline και μετά από 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση : (1) κονδυλώματα βάση κλινικής εικόνας, (2) άλλες καταστάσεις εκτός κονδυλωμάτων, και (3) ασυμπτωματικοί με (-) έλεγχο για ΣΜΝ	GHQ, IAS, IIEF, BISF-W	Καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων και καμία διαφορά ως προς τις μεταβολές μεταξύ των περιόδων παρακολούθησης.
Drolet et al., 2012	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με μη φυσιολογικό τεστ Παπ και γυναίκες με φυσιολογικό τεστ Παπ	952, 31.2 έτη	Ερωτηματολόγια κατά το baseline και 4 και 12 εβδομάδες μετά. Δημογραφικά, σεξουαλική δραστηριότητα, κατανόηση των πληροφοριών, στρεσογόνες καταστάσεις	STAI, HIP, SF-12, VAS, EQ-5D	Μη φυσιολογικό αποτέλεσμα σχετίστηκε με σημαντικά επίπεδα άγχους, παρότι αυτό μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Στους 3 μήνες κλινικά σημαντικό άγχος σε 35% των γυναικών με χαμηλότερη κοινωνικό-οικονομική κατάσταση και περιορισμένη αντίληψη της κατάστασης

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Πείραμα	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Ferenidou et al., 2012,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με HPV(+) και ειδικότερα με γονότυπους σχετιζόμενους με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	51, 36 έτη	Ερωτηματολόγιο για δημογραφικά χαρακτηριστικά, σεξουαλική υγεία και ψυχική υγεία, επίπεδο γνώσεων για HPV, επίπτωση HPV στην ψυχική υγεία και ανησυχίες για τη σεξουαλική λειτουργία	SCSF, 12 διαφορετικά στοιχεία	Η HPV(+) διάγνωση συνοδεύτηκε από αρνητικό αντίκτυπο στην αυτοεκτίμηση και τις σχέσεις, τους φόβους και τις ανησυχίες σχετικά με την σωματική υγεία. Αυξημένη σεξουαλική δυσλειτουργία κυρίως με μειωμένη επιθυμία και πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή
Fielding et al., 2017,	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με χαμηλού βαθμού κυτταρολογικές ανωμαλίες μέσω εθνικού προγράμματος screening για καρκίνο τραχήλου μήτρας επιλέχθηκαν είτε για κυτταρολογική παρακολούθηση είτε για κολποσκόπηση	3199, n/a	Ερωτηματολόγια εκτίμησης της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στάλθηκαν μέσω ταχυδρομείου στους 12, 18, 24, και 30 μήνες μετά την εισαγωγή.	HADS, POSM	Η ομάδα κολποσκόπησης είχε χαμηλότερη ψυχοκοινωνική νοσηρότητα έναντι της ομάδας με κυτταρολογική παρακολούθηση.
Garces-Palacio et al., 2019,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με άτυπα πλακώδη μη καθορισμένης σημαντικότητας (ASCUS) εντός 3 μηνών από τη διάγνωση	394, 39.9έτη	Ερωτηματολόγια 12 εβδομάδες μετά την επιλογή και μετά από 12 μήνες για εκτίμηση των γνώσεων για HPV/καρκίνο, αυτοεκτίμηση, άγχος και HPV αντίκτυπο	HIP, STAI, Rosenberg scale	Δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά στο επίπεδο γνώσης, και την αυτοεκτίμηση. Κατά το baseline, 31.4% & 32.7% των ασθενών διαγνώστηκαν με State & Trait anxiety, αντίστοιχα. Μείωση σε 10.7% & 13.3% με το χρόνο. HPV(+) γυναίκες είχαν υψηλότερο αντίκτυπο έναντι HPV(-) γυναικών.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Πείραμα	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Hsu et al., 2018,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με διάγνωση HPV	70, n/a	Ερωτηματολόγια για το επίπεδο άγχους	PEAPS, PAIS-SR	Κατά το baseline, 20% των γυναικών είχαν υψηλά επίπεδα άγχους. Η προσαρμογή επήλθε 1-6 μήνες μετά τη διάγνωση και περιλάμβανε προσανατολισμό σχετικά με την υγεία, σεξουαλικές σχέσεις και ψυχοκοινωνική επιβάρυνση.
Kwan et al., 2011,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με ASCUS και είτε HPV(-) είτε HPV(+)	299, 36.8 έτη	Ερωτηματολόγια σχετικά με τις ανησυχίες για καρκίνο στήθους και ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο	Breast Cancer Worry Scale, STAI-6, HIP	Οι HPV(+) είχαν υψηλότερα επίπεδα άγχους, ανησυχία για καρκίνο τραχήλου, και ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο. Ωστόσο, όλες οι ασθενείς βελτιώθηκαν στην πορεία του χρόνου. Μετά από 6 μήνες δεν υπήρχαν διαφορές ως προς το άγχος, την ανησυχία για καρκίνο τραχήλου, και την ικανοποίηση από τη σχέση. Οι HPV(+) ασθενείς είχαν υψηλότερο ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο.
Lee et al., 2019,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Άνδρες και γυναίκες με και χωρίς κονδυλώματα και γυναίκες με HPV-σχετιζόμενες νόσους	250, 35έτη	Ερωτηματολόγια	HIP, CECA, EQ-5D	Η παρουσία HPV-σχετιζόμενης νόσου σε γυναίκες είχε αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Οι γυναίκες με κονδυλώματα είχαν υψηλότερο ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο έναντι των υπόλοιπων παθήσεων.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Leite et al., 2018,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με HPV υψηλού και χαμηλού κινδύνου	194, 39.8	Ερωτηματολόγια για δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο, ποιότητα ζωής, σεξουαλική δυσλειτουργία, ψυχική νοσηρότητα, και συναισθηματική δυσφορία	HIP, HADS, CECS, ISS, SpREUK	Γυναίκες με υψηλότερη ψυχική νοσηρότητα και συναισθηματική δυσφορία ανέφεραν υψηλότερο ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής λόγω του HPV. Επιπρόσθετα, μεγαλύτερη ηλικία, χαμηλότερη εκπαιδευτική βαθμίδα, και η μη χρήση προφυλακτικών συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη σεξουαλική δυσλειτουργία. Ο ψυχοκοινωνικός αντίκτυπος συσχετίστηκε με σεξουαλική δυσλειτουργία, ψυχική νοσηρότητα και ηλικία. Η ηλικία, η συναισθηματική δυσφορία και η χρήση προφυλακτικών συσχετίστηκαν με σεξουαλική δυσλειτουργία
Maggino et al., 2007,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Η πειραματική ομάδα αποτελούνταν από 36 HPV(+) γυναίκες και η ομάδα ελέγχου από 36 γυναικών	72, 33 έτη	Διανεμήθηκαν 3 ερωτηματολόγια	CBA-20, SAT-P, BISF-W	Ο φόβος και η αγωνία ήταν τα κυρίαρχα συναισθήματα κατά τη διάγνωση. Οι HPV(+) ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα άγχους, εμμονών, ψυχαναγκασμών και ανησυχιών σχετικά με την υγιεινή και πιθανές λοιμώξεις

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Marlow et al., 2022	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε screening τραχήλου μήτρας μεταξύ 2016 & 2017	1154, 41.2 έτη	Ερωτηματολόγια κατά το baseline και στους 6 και 12 μήνες	STAI, GHQ-12	Υψηλά επίπεδα άγχους και ψυχικής διαταραχής σε HPV(+) γυναίκες τείνουν να υποχωρούν στους 6 μήνες. Ωστόσο HPV(+) γυναίκες εξακολουθούν να ανησυχούν σε υψηλότερο βαθμό για την πιθανότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας τόσο στους 6 όσο και 12 μήνες.
McBride et al., 2020,	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με έναν (από σύνολο 6 πιθανών συνδυασμών) HPV και κυτταρολογικής	1125, 41.2 έτη	Ερωτηματολόγια για άγχος και γενική ψυχική υγεία	STAI, GHQ-12	HPV(+) ασχέτως κυτταρολογικής σχετίστηκε επιβαρυνμένη ψυχική υγεία βραχυπρόθεσμα.
McBride et al., 2021	Συγκρητική ποσοτική μελέτη	Γυναίκες 24-63 ετών HPV(+) με φυσιολογική κυτταρολογική	30, 37.5 έτη	Ερωτηματολόγια εκτίμησης του άγχους, της ικανοποίησης από τις υπηρεσίες υγείας και των αντιλήψεων γύρω από τη λοίμωξη	STAI, CSQ; BIPQ, IPQ-R	Γυναίκες HPV(+) και φυσιολογική κυτταρολογική βίωσαν ποικίλες συναισθηματικές, συμπεριφοριακές και σωματικές αντιδράσεις. Κάποιες από τις αποκρίσεις αυτές ήταν υψηλότερες σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα άγχους
McBride et al., 2022,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες HPV(+) με φυσιολογική κυτταρολογική	646, 38.3 έτη	Ερωτηματολόγια εκτίμησης του άγχους, της ικανοποίησης από τις υπηρεσίες υγείας και των αντιλήψεων γύρω από τη λοίμωξη	STAI, BIPQ, IPQ-R	Οι αρνητικές πεποιθήσεις συμβάλλουν σε υψηλότερα επίπεδα άγχους σε γυναίκες HPV(+) με φυσιολογική κυτταρολογική.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
McCaffery et al., 2004,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες που υποβλήθηκαν σε συμβατικό screening τραχήλου της μήτρας	271, 32 έτη	Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και ψυχοκοινωνικός αντίκτυπος HPV	STAI, CSQ	Γυναίκες HPV(+) και φυσιολογική κυτταρολογική είχαν υψηλότερα επίπεδα άγχους και διαταραχής σε σύγκριση με HPV(-). ~33% των HPV(+) έναντι 2% των HPV(-) γυναικών ανέφεραν ανησυχία σχετικά με την παρούσα και τις τυχόν μελλοντικές σχέσεις.
McCaffery et al., 2010,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες που υποβλήθηκαν σε συμβατικό screening τραχήλου της μήτρας με οριακό τραχηλικό επίχρισμα	314, n/a	Τυχαιοποίηση σε 3 groups: HPV DNA test (n=104), επανάληψη τραχηλικού επιχρίσματος μετά από 6 μήνες (n=106), η επιλογή μεταξύ των 2 tests με τη βοήθεια online εργαλείου (n=104). 12μηνη περίοδος παρακολούθησης Εκτιμήθηκε άγχος, ποιότητα ζωής, ικανοποίηση από τις υπηρεσίες υγείας	SF-36, STAI, CSQ, PEAPS	Παρότι η ομάδα HPV DNA test είχε αρχικά μεγαλύτερο αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχοκοινωνική ευεξία, συσχετίστηκε με θετικότερη επίδραση στη συνολική ψυχοκοινωνική υγεία σε σύγκριση με την ομάδα επανάληψης του τραχηλικού επιχρίσματος
Mercan et al., 2019,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	67 γυναίκες με παθολογική κυτταρολογική και/ή υψηλού κινδύνου HPV(+). Ομάδα ελέγχου με 66 υγιείς γυναίκες. Η μελέτη έλαβε μέρος 6 εβδομάδες μετά τη διάγνωση	133, 35.1 έτη	Ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της σεξουαλικής υγείας και την ψυχική καταπόνηση	ASEX, BAI, BDI	Γυναίκες με HPV είχαν υψηλότερα ASEX scores και ASEX υποκλίμακες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στις διαστάσεις της σεξουαλικής επιθυμίας, διέγερσης, οργασμικής εμπειρίας και στην ικανοποίηση από τον οργασμό. Αντίστοιχα υψηλότερα BDI χωρίς διαφορές στα BAI scores.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Πείραμα	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Nagele et al., 2016	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες με προ-καρκινωματώδεις βλάβες σχετιζόμενες με HPV	209, 33 έτη	Ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργικότητας	CDDQ, FoP-Q, SAQ	Οι HPV-σχετιζόμενες προκαρκινωματώδεις βλάβες σχετίζονται με μεγαλύτερες ανησυχίες για την σεξουαλική υγεία. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων πέρα από τις σεξουαλικές επιπτώσεις (CDDQ) και την πρόσφατη σεξουαλική δραστηριότητα (SAQ).
Nagele et al., 2019,	Μελέτη παρατήρησης κοόρτης	Γυναίκες με προ-καρκινωματώδεις βλάβες του τραχήλου ή του αιδοίου σχετιζόμενες με HPV	92, 38.5 έτη	Ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργικότητας σε 3 περιόδους: αρχική, 6 και 12 μήνες αργότερα	CDDQ, FoP-Q, SAQ	Ο φόβος της επέκτασης της λοίμωξης, ο ψυχοκοινωνικός αντίκτυπος και η σεξουαλική δραστηριότητα δεν εξαρτώνται από τον τύπο θεραπείας στις γυναίκες με προ-καρκινωματώδεις βλάβες του τραχήλου ή του αιδοίου σχετιζόμενες με HPV.
Nahidi et al., 2018,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	37 ασθενείς με κονδυλώματα και 37 υγιείς (ομάδα ελέγχου)	74, 36.9 έτη	Εκτίμηση συμπτωμάτων ψυχοπαθολογίας και της ποιότητας ζωής	SCL-90-R, SF-36	Τα πρωκτογεννητικά κονδυλώματα συσχετίζονται με χαμηλότερη κοινωνική λειτουργικότητα, ψυχική και γενική υγεία. Το άγχος και η κατάθλιψη είναι κοινά ψυχοπαθολογικά ευρήματα σε HPV(+) ασθενείς.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Rask et al., 2019,	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες ηλικίας 23-65 ετών με ASC-US+HR-HPV, LSIL+HRHPV or HSIL+HR-HPV, χωρίς διάγνωση καρκίνου τραχήλου της μήτρας	231, 35.1 έτη	Ερωτηματολόγια εκτίμησης ψυχικής καταπόνησης και ποιότητας ζωής εντός 7 ημερών από το παθολογικά τεστ Παπ	HADS, HRQoL, FACIT-CD	Ενώ οι γυναίκες μετά από παθολογικό τεστ Παπ αναφέρουν καλή ποιότητα ζωής, μπορεί να νιώσουν άγχος. Δεν υπάρχει διαφορά στην ποιότητα ζωής ή στο άγχος και στα συμπτώματα κατάθλιψης μεταξύ γυναικών που είναι ενήμερες για την φύση του HPV και αυτών που δεν είναι
Sakin et al., 2019,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Γυναίκες που υποβλήθηκαν σε HPVscreening	300, 42.2 έτη	Ερωτηματολόγια εκτίμησης σεξουαλικής λειτουργικότητας κατά την εβδομάδα 2 και 4 , και μήνα 3, 6 και 12	ASEX, FSFI	Η εκπαιδευτική βαθμίδα, το κοινωνικό-οικονομικό status, ηλικία, ή εργασιακή κατάσταση και η οικογενειακή κατάσταση επέδρασαν στη σεξουαλική δυσλειτουργία. Ωστόσο, το αποτέλεσμα του HPV test ή ο χρόνος από την διάγνωση δεν είχαν επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία
Sénécal et al., 2011,	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Ασθενείς με κονδυλώματα	270, 31.5έτη	Ερωτηματολόγια εκτίμησης ποιότητας ζωής κατά το baseline, 2 και 6μήνες	EQ-5D	Τα γεννητικά κονδυλώματα συσχετίστηκαν με μείωση των διαστάσεων άγχους/κατάθλιψης, πόνου/δυσανεξίας και συνήθων δραστηριοτήτων σε σύγκριση με τις τυπικές τιμές στον πληθυσμό.

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Συγγραφείς	Μελέτη	Χαρακτηριστικά	n, ηλικία	Διαδικασία	Εργαλεία	Συμπεράσματα
Waller et al., 2007,	Συγκριτική μελέτη παρατήρησης	Φοιτήτριες στην περιοχή του Λονδίνου	811, 33.3 έτη	Ερωτηματολόγιο εκτίμησης άγχους και κατάθλιψης	HADS	Η επίγνωση ότι ο HPV είναι ΣΜΝ, αυξάνει το στίγμας και το αίσθημα ντροπής σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος. Ωστόσο, η επίγνωση ότι ο HPV είναι κοινός, συμβάλλει στη μείωση της ντροπής και του άγχους.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) είναι από τις πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (ΣΜΛ) παγκοσμίως, όπως καταδεικνύεται από τα δεδομένα του CDC [Center for Disease Control and Prevention, 2010]. Η λοίμωξη αφορά κυρίως έφηβες και νεαρές γυναίκες αφότου έχουν καταστεί σεξουαλικά ενεργές [Satterwhite et al., 2013; Frazer et al., 2006]. Υπολογίζεται ότι σε αναπτυγμένες χώρες 1-2% των ενεργών σεξουαλικά γυναικών ηλικίας 16-45 ετών θα μολυνθούν, 4% θα έχουν μια υποκλινική μορφή της νόσου και 15% θα είναι υγιείς φορείς. Εκτιμάται ότι η μέγιστη ευαισθησία στη λοίμωξη εμφανίζεται μεταξύ 16-25 ετών. Εκτιμήσεις για την επίπτωση της λοίμωξης με HPV βασίζονται σε στοιχεία από την μελέτη NHANES (προ της εισαγωγής του εμβολίου) και αφορούν γυναίκες ηλικίας 15-59 ετών [Hariri et al., 2011a]. Επιπρόσθετα, οι εκτιμήσεις επίπτωσης αφορούν ασθενείς με ανιχνεύσιμες λοιμώξεις με οποιονδήποτε από 37 διαφορετικούς τύπους HPV; μάλιστα 21,6% των γυναικών είχαν μολυνθεί με περισσότερους από 1 τύπους HPV [Hariri et al., 2011b].

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί >100 ιικοί γονότυποι, ωστόσο οι περισσότεροι εκ των οποίων δεν συσχετίζονται με κακοήθεια [Kombe Kombe et al., 2021]. Μερικοί γονότυποι που εμφανίζουν τροπισμό για το επιθήλιο των γεννητικών οργάνων κατηγοριοποιούνται ως χαμηλού ογκολογικού ρίσκου, ωστόσο άλλοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα οι γενότυποι HPV16 και HPV18 ανευρίσκονται στο ~70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας [Kombe Kombe et al., 2021].

Η διάγνωση του HPV αναμένεται να έχει επίπτωση στην συναισθηματική κατάσταση και κατ'επέκταση στην ψυχο-κοινωνική υγεία και σεξουαλικότητα της ασθενούς. Η λοίμωξη προσβάλλει κυρίως το αιδοίο και τον τράχηλο της μήτρας στις γυναίκες και, κατά συνέπεια, δεν είναι σπάνιο οι ασθενείς να αναπτύσσουν αισθήματα ντροπής ή μειωμένης θηλυκότητας και για τον λόγο αυτό η λοίμωξη με HPV μπορεί να επηρεάσει την σεξουαλικότητα της ασθενούς και τη σχέση της με τον σύντροφο [Markovic-Denic et al., 2018; Ngu et al., 2018]. Επιπρόσθετα, η δυνητική κακοήθης μετάλλαξη των βλαβών μπορεί να εγείρει αισθήματα φόβου και άγχους [Phillips et al., 2016; de Kok et al., 2018]. Οι επαναλαμβανόμενες εξετάσεις και η επαφή με ιατρούς, καθώς και η επεμβατική φύση της θεραπείας μπορούν επίσης να επιδράσουν αρνητικά στη σεξουαλικότητα. Οι μέχρι σήμερα μελέτες καταδεικνύουν ότι η λοίμωξη με HPV επιδρά αρνητικά τόσο στην ψυχολογική όσο και στην

σεξουαλική υγεία των ασθενών [Kosenko et al., 2014; Conaglen et al., 2001; Maggino et al., 2007; Atallah et al., 2022; Fei Ngu et al., 2018; Fielding et al., 2017; Leite et al., 2018; Rask et al., 2019; Alay et al., 2020; Sakin et al., 2019; Drolet et al., 2012; Garces-Palacio et al., 2019; Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Kwan et al., 2011; Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020; McBride et al., 2021; McBride et al., 2022; McCaffery et al., 2004; McCaffery et al., 2010].

4.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοποί της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσαν:

1. Η προοπτική διερεύνηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχική υγεία, με την εμφάνιση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, τη σεξουαλική λειτουργικότητα και την ικανοποίηση από τη ζωή.
2. Η εκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών και ψυχολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη.
3. Η εκτίμηση της μεταβολής των κλιμάκων εκτίμησης της σεξουαλικής λειτουργικότητας (FSFI), γενικής ψυχικής υγείας (GHQ-28) και ικανοποίησης από τη ζωή (LSI) μεταξύ της αρχικής αξιολόγησης (T₁) και σε διάστημα 6 μηνών (T₂)
4. Η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των κλιμάκων εκτίμησης του ειδικού αντίκτυπου της λοίμωξης (HIP) και της σεξουαλικής λειτουργικότητας (FSFI) με τις κλίμακες γενικής ψυχικής υγείας (GHQ-28) και ικανοποίησης από τη ζωή (LSI) κατά την T₂ έναντι της T₁ και η επίδραση της οικογενειακής κατάστασης και της εκπαίδευσης στις κλίμακες HPV και FSFI κατά την T₂ έναντι της T₁.
5. Η διερεύνηση πιθανής ρύθμισης (moderation) της γενικής ψυχολογικής ευεξίας στην επίδραση της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και, στη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη.
6. Η προοπτική διερεύνηση της επίδρασης της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητα πρόσφατα διαγνωσμένων γυναικών με HPV λοίμωξη.

4.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Δείγμα

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό Ιατρείο Παθολογίας Τραχήλου και κολποσκόπησης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίων. Η μελέτη τήρησε τα

πρωτόκολλα ηθικής και δεοντολογίας, 'πως αυτά προσδιορίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Επιπλέον, το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας Ερευνών (αρ. 839/26.10.2021) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Μια έγγραφη δήλωση συναίνεσης για τη συμμετοχή σε αυτή τη μελέτη ελήφθη για κάθε συμμετέχουσα πριν από την ένταξή της στη μελέτη.

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, ~150 γυναίκες ηλικίας 18-45 ετών κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη μετά την πρώτη επίσκεψη στο Εξωτερικό Ιατρείο Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη περιελάμβαναν: κυτταρολογική εξέταση ύποπτη για HPV ή για κυτταρική ατυπία, ικανότητα κατανόησης και ανάγνωσης της ελληνικής γλώσσας, απουσία ιστορικού κατάθλιψης και απουσία οργανικής ή λειτουργικής παθολογίας. Επιπρόσθετα, γυναίκες θετικές για λοίμωξη από HPV και εμφανείς βλάβες του τραχήλου της μήτρας που είχαν προγραμματιστεί για άμεση ιατρική ή χειρουργική θεραπεία αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης αναγνωρίστηκαν από τον ιατρό τους και προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν. Μετά την λήψη της ενημερωμένης συγκατάθεσης, οι γυναίκες συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια κατά την αρχική περίοδο (1-6 εβδομάδες μετά τη διάγνωση του HPV) (T₁), την ημέρα του ιατρικού ραντεβού. Στη συνέχεια, για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής, οι ασθενείς προγραμματίστηκαν για ένα ραντεβού παρακολούθησης 6 μήνες αργότερα, στο οποίο συμπλήρωσαν ξανά τα ίδια ερωτηματολόγια (T₂).

Ερευνητικά Εργαλεία

Κατά την ένταξη στη μελέτη καταγράφηκαν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος, όπως ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, εκπαιδευτική βαθμίδα, αριθμός σεξουαλικών συντρόφων και αριθμός παιδιών. Επιπρόσθετα οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν τα ακόλουθα ερευνητικά εργαλεία:

1. Life satisfaction Inventory (LSI)

Το ερωτηματολόγιο Life Satisfaction Inventory (LSI) (Muthny et al., 1990) είναι ένα εργαλείο δεκατριών ερωτήσεων που αξιολογεί τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα αξιολογούν τη συνολική τους ζωή και αποτελεί έναν γενικό δείκτη ευημερίας. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογεί 12 διαστάσεις (την ικανοποίηση του ατόμου σχετικά με τη σωματική και ψυχική κατάσταση, την ψυχική υγεία, την εργασία, την οικονομική κατάσταση, τη σχέση με την/τον σύντροφο, τη σεξουαλική ζωή, την οικογενειακή ζωή, τον ρόλο στην οικογένεια, τους φίλους, τα χόμπι, την εμφάνιση), καθώς και τη γενική ποιότητα ζωής κατά την τελευταία

εβδομάδα. Οι ερωτήσεις απαντώνται με μια κλίμακα τύπου Likert 5 σημείων (1- πολύ δυσαρεστημένος/η, 2=δυσαρεστημένος/η, 3- ούτε ικανοποιημένος/η ούτε δυσαρεστημένος/η, 4= ικανοποιημένος/η, 5=πολύ ικανοποιημένος/η). Το ερωτηματολόγιο παρουσιάζει καλή εσωτερική συνοχή, με Cronbach $\alpha=0,82$. Υψηλότερη βαθμολογία είναι ενδεικτική της μεγαλύτερης ικανοποίησης από τη ζωή. Η κλίμακα έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί σε ελληνικό υγιή πληθυσμό από τους Fountoulakis et al. (1997).

2. FSFI (Female Sexual Function Index)

Το ερωτηματολόγιο FSFI (Female Sexual Function Index) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργικότητας μιας γυναίκας τις προηγούμενες 4 εβδομάδες (Rose et al., 2000). Το ερωτηματολόγιο επιτρέπει την αξιολόγηση (σε μια κλίμακα από 0-καμία σεξουαλική δραστηριότητα έως 5-πάντα/πολύ υψηλή σεξουαλική δραστηριότητα) της σεξουαλικής επιθυμίας, της διέγερσης, της εφύγγρανσης, του οργασμού, της ικανοποίησης και της δυσπαρεύνιας. Το εύρος τιμών κυμαίνεται από 2 ως 35, ενώ τιμές $\leq 26,55$ θεωρούνται ως αποδεκτές για τη διάγνωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας για γυναίκες μεγάλου ηλικιακού εύρους. Η ελληνική έκδοση του FSFI αξιολογήθηκε σε δείγμα 99 υγιών γυναικών και 8 γυναικών με σεξουαλική δυσλειτουργία, οι οποίες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο 2 φορές, με μεσοδιάστημα 15 ημερών (Zachariou et al, 2017). Και οι έξι διαστάσεις του ερωτηματολογίου έδειξαν καλή εσωτερική εγκυρότητα (Cronbach's $\alpha=0,92$, $p<0,01$) και εξαιρετική αξιοπιστία (ICC: 0,91, $p<0,01$). Οι συγγραφείς κατηγοριοποίησαν τις γυναίκες με και χωρίς σεξουαλική δυσλειτουργία με τιμή αποκοπής 26 (ευαισθησία 71,4%, ειδικότητα 92,2%). Επομένως, για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, η ελληνική έκδοσή του FSFI θεωρείται ως ένα αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για την αξιολόγηση της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας.

3. HPV impact profile (HIP)

Το ερωτηματολόγιο HPV Impact profile (HIP) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV. Το εργαλείο αξιολογεί την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση της λοίμωξης από HPV (Mast et al., 2009) και αποτελείται από 29 ερωτήσεις που συνοψίζονται σε 7 διαστάσεις. Οι απαντήσεις δίνονται με μια κλίμακα Likert 0-10 και οι συνολικές βαθμολογίες HIP κυμαίνονται από 0 (χωρίς αντίκτυπο) έως 100 (μεγαλύτερος αντίκτυπος). Ο δείκτης Cronbach α για την εσωτερική αξιοπιστία του εργαλείου έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 0,64 έως 0,90 ($\alpha's \geq 0,7$ αναφέρονται για 5 από τις 7 διαστάσεις). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το εργαλείο HIP εμφανίζει

αποδεκτή εγκυρότητα και αξιοπιστία διάκρισης και μπορεί να εκτιμήσει την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV (Mast et al., 2009).

4. *General Health Questionnaire 28 (GHQ28)*

Το General Health Questionnaire 28 (GHQ28) εκτιμά τη γενική ψυχολογική ευεξία. Αποτελεί ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση πιθανής ψυχικής διαταραχής και στοχεύει στην εξέταση της αδυναμίας εκτέλεσης φυσιολογικών λειτουργιών, καθώς και της εμφάνισης νέων και επώδυνων φαινομένων (Salter et al., 2013). Το GHQ-28 προέρχεται από το αρχικό General Health Questionnaire των 60 ερωτήσεων και αποτελείται από τέσσερις υποκλίμακες/διαστάσεις των 7 ερωτήσεων η καθεμιά (σωματικά συμπτώματα, άγχος/αϋπνία, κοινωνική δυσλειτουργία και σοβαρή κατάθλιψη). Έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό (Garyfallos et al., 1991).

Στατιστική ανάλυση

Για περιγραφικούς σκοπούς, οι παρατηρούμενες κεντρικές τάσεις και διασπορές αναφέρονται χρησιμοποιώντας μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις για συνεχείς μεταβλητές και αναλογίες/συχνότητες για κατηγορικά δεδομένα, ανάλογα με την περίπτωση.

Για τη διερεύνηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχική υγεία, με την εμφάνιση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, τη σεξουαλική λειτουργικότητα και την ικανοποίηση από τη ζωή, καθώς και την εκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών και ψυχολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη χρησιμοποιήθηκαν πίνακες διπλής εισόδου για την επίδραση δημογραφικών χαρακτηριστικών στις κλίμακες HIP και FSFI, ανάλυση συσχέτισης μεταξύ της κλίμακας HIP και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI και ανάλυση συσχέτισης μεταξύ της κλίμακας FSFI και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI.

Για την εκτίμηση της μεταβολής των κλιμάκων FSFI, GHQ-28 & LSI μεταξύ T₁ και T₂ χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon signed-rank για εξαρτημένα δείγματα ενώ για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των κλιμάκων HIP και FSFI με τις κλίμακες GHQ-28 & LSI κατά την T₂ έναντι της T₁ και την επίδραση της οικογενειακής κατάστασης και της εκπαίδευσης στις κλίμακες HPV και FSFI κατά την T₂ έναντι της T₁ χρησιμοποιήθηκαν πίνακες διπλής εισόδου.

Για τη διερεύνηση της ρύθμισης (moderation) της γενικής ψυχολογικής ευεξίας (GHQ28) στην επίδραση της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης (HIP) στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη, οι μεταβλητές ανταπόκρισης ήταν η ποιότητα ζωής (LSI) και η σεξουαλική λειτουργικότητα (FSFI), ενώ η ψυχολογική επιβάρυνση του HPV και η ψυχολογική δυσφορία χρησίμευσαν ως επεξηγηματικές μεταβλητές. Ως εκ τούτου, εξετάσαμε τον βαθμό κατά τον οποίο τα HIP και GHQ-28 είναι ικανά να προβλέψουν τα LSI και FSFI. Για την ανάλυση αυτή επιλέχθηκε ένα πλαίσιο κατά Bayes έναντι της τυπικής προσέγγισης για όλες τις αναλύσεις, καθώς επιτρέπει τη διαισθητική ερμηνεία των αποτελεσμάτων μέσω της αναφοράς υποκειμενικών πιθανοτήτων (Kruschke, 2015). Χρησιμοποιήθηκαν μονομεταβλητά γραμμικά μοντέλα για την αξιολόγηση των επιδράσεων των κοινωνικοδημογραφικών/κλινικών (κατηγορία ηλικίας, οικογενειακή κατάσταση, παιδιά, αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, ιστορικό κονδυλωμάτων) στην ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) και στη γυναικεία σεξουαλική λειτουργικότητα (FSFI). Τα αποτελέσματα από αυτές τις μονομεταβλητές παλινδρομήσεις παρουσιάζουν την εκτίμηση του αποτελέσματος για το επίπεδο αναφοράς και τη διαφορά % μεταξύ της κατηγορίας αναφοράς και των άλλων κατηγοριών (αναφορά/άλλες).

Για τους σκοπούς της ανάλυσης ρύθμισης συγκρίθηκαν τέσσερα ανταγωνιστικά μοντέλα: το μοντέλο 1 είχε το HIP ως μοναδικό παράγοντα πρόβλεψης του LSI ή του FSFI. Το μοντέλο 2 είχε το GHQ-28 ως μοναδικό προγνωστικό παράγοντα LSI ή FSFI. Το μοντέλο 3 είχε HIP και GHQ-28 ως προγνωστικούς παράγοντες LSI ή FSFI. τελικά το μοντέλο 4 είχε HIP και GHQ-28 καθώς και την αλληλεπίδρασή τους ως προγνωστικά LSI ή FSFI. Μια ουσιαστική αλληλεπίδραση στο μοντέλο 4 θα κατέδειχνε ότι η επίδραση της ψυχολογικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV στο LSI και στο FSFI μετριάζεται από την ύπαρξη ψυχολογικής δυσφορίας. Σε αυτή την περίπτωση, η ψυχολογική δυσφορία θα ήταν ο ρυθμιστής της επίδρασης της ψυχολογικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV στο LSI και/ή στο FSFI. Η αναγνώριση ενός ρυθμιστή ενός αποτελέσματος βοηθά στον καθορισμό των οριακών συνθηκών αυτού του αποτελέσματος ή των περιστάσεων, των ερεθισμάτων ή του τύπου των ανθρώπων για τους οποίους η επίδραση είναι μεγάλη έναντι μικρής ή παρούσας έναντι απουσίας (Hayes, 2022). Τα μοντέλα συγκρίθηκαν και σταθμίστηκαν με βάση τα κριτήρια πληροφόρησης και τη διασταυρούμενη επικύρωση άδειας (Kruschke, 2015). Επιπλέον, η Μπευζιανή έκδοση του R2 χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιήσει το ποσό της «εξηγούμενης» διακύμανσης του αποτελέσματος για κάθε μοντέλο (Gelman et al., 2013).

Οι μεταβλητές LSI και το FSFI μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά πριν από όλες τις αναλύσεις. Ο αντίστροφος μετασχηματισμός των επιδράσεων αποδίδει το μέγεθός τους σε % μονάδες. Επιπλέον, προκειμένου να ενισχυθεί η ερμηνεία του σημείου τομής (κατηγορία αναφοράς) και της κλίσης (διαφορά μεταξύ της αναφοράς και άλλων κατηγοριών), το HIP τυποποιήθηκε, χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό Z-score (άρα το ZHIP=0 αναφέρεται στο μέσο HIP του δείγματος). Τέλος, το GHQ-28 εισήχθη ως κατηγορικός προγνωστικός παράγοντας («καμία δυσφορία» έναντι «πιθανή δυσφορία») με βάση μια καθορισμένη τιμή αποκοπής ≥ 5 (Salter et al., 2013). Τα συμπεράσματα από όλες τις αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε ύστερα δείγματα που δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Hamiltonian Markov Chain Monte Carlo και με χρήση 90% αξιόπιστων διαστημάτων (CrIs). Για όλα τα μοντέλα έγιναν συμπεράσματα ως υποθέσεις μίας πλευράς και η ύπαρξη ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων για ουσιαστική διαφορά προτάθηκε όταν η μεταγενέστερη πιθανότητα ξεπέρασε το 95% (Kruschke, 2015). Σε όλα τα μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν «αδύναμα» priors (Student t και μισό Student t με 3 βαθμούς ελευθερίας για παραμέτρους παρεμβολών και διακύμανσης, αντίστοιχα). Για τα αποτελέσματα του μοντέλου (κλίσεις ή διαφορές μεταξύ των επιπέδων παραγόντων και της κατηγορίας αναφοράς) χρησιμοποιήσαμε ασθενώς πληροφοριακές priors ($N \sim 0, 10$) (Kruschke, 2015). Τα δεδομένα αναλύθηκαν εντός του περιβάλλοντος της ανοιχτής γλώσσας προγραμματισμού R (v4.3.2, R core team, 2017) χρησιμοποιώντας το πακέτο brms που διασυνδέεται με την πιθανολογική γλώσσα Stan για την εκτέλεση δειγματοληψίας (Burkner, 2020).

Για την προοπτική διερεύνηση της επίδρασης της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και στη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη, οι μεταβλητές απόκρισης ήταν οι LSI και FSFI. Για το LSI, οι πιθανές επεξηγηματικές μεταβλητές ήταν η οικογενειακή κατάσταση, η ηλικία, τα παιδιά και η HIP, η FSFI και η γενική ψυχολογική δυσφορία (GHQ-28) κατά την έναρξη. Για το FSFI, πιθανές επεξηγηματικές μεταβλητές ήταν η οικογενειακή κατάσταση, η ηλικία, τα παιδιά και το HIP και η γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την έναρξη. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την ανοιχτή γλώσσα προγραμματισμού R (έκδοση 4.2.2) μέσω του πακέτων «lme4» (Bates et al., 2015). Τα LSI και FSFI μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά πριν από όλες τις αναλύσεις. Ο αντίστροφος μετασχηματισμός των επιδράσεων αποδίδει το μέγεθός τους σε % μονάδες. Οι διαχρονικές αλλαγές στο LSI και στο FSFI αξιολογήθηκαν μέσω μοντέλων μικτών επιδράσεων. Διαφορετικά μοντέλα εξετάστηκαν σε κάθε περίπτωση και το τελικό μοντέλο επιλέχθηκε χρησιμοποιώντας μια επαναληπτική

διαδικασία: Καθορίστηκε ένα μοντέλο άνευ προγνωστικών μεταβλητών (δηλαδή ο χρόνος ως μοναδικός προγνωστικός παράγοντας) προκειμένου να εκτιμηθεί η γενική επίδραση του χρόνου (T_1 σε T_2) στη μεταβλητή απόκρισης. Η προγνωστική επίδραση κάθε συμμεταβλητής και παράγοντα δοκιμάστηκε ξεχωριστά στο αρχικό μοντέλο άνευ προγνωστικών μεταβλητών χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση «από πάνω προς τα κάτω» (Bates et al., 2015). Η μέθοδος bootstrap χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% (95%CI) για όλες τις εκτιμώμενες παραμέτρους. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $p < 0.05$ για όλες τις αναλύσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά των συμμετεχόντων στη μελέτη στάθμισης (n=151).

Ηλικία (έτη) (mean ±SD)	36.9±7.6
Εμμηναρχή (έτη) (mean ±SD)	13.1±1.5
Έναρξη σεξουαλικών επαφών (έτη) (mean ±SD)	18.5±2.3
Αριθμός σεξουαλικών συντρόφων (mean ±SD)	18.4±7.4
Οικογενειακή κατάσταση {N (%)}	
Άγαμη	54 (35.8)
Έγγαμη	76 (50.3)
Διαζευγμένη	21 (13.9)
Τέκνα {N (%)}	
Ναι	89 (58.9)
Όχι	62 (41.1)
Αριθμός τέκνων {N (%)}	
0	62 (41.1)
1	26 (17.2)
2	52 (34.4)
≥ 3	11 (7.3)
Ιστορικό αποβολών {N (%)}	
Ναι	34 (22.5)
Όχι	117 (77.5)
Κάπνισμα {N (%)}	
Ναι	64 (42.4)
Όχι	87 (57.6)
Εμβόλιο HPV {N (%)}	
Ναι	46 (30.5)
Όχι	105 (69.5)
Λόγοι μη εμβολιασμού {N (%)}	
Οικονομικός	3 (2.9)
Είμαι ήδη σεξουαλικά ενεργή	41 (39.0)
Δεν το επιτρέπουν οι γονείς μου	1 (1.0)
Είναι νέο εμβόλιο	14 (13.3)
Δεν κινδυνεύω να μολυνθώ από τον ιό HPV	1 (1.0)
Έχω ήδη μολυνθεί από τον ιό HPV	28 (26.7)
Άλλο	17 (16.2)
Ιστορικό κονδυλωμάτων {N (%)}	
Ναι	50 (33.1)
Όχι	101 (66.9)

Το δείγμα κατά την T₁ είχε ηλικία 36.9±7.6 έτη, εμμηναρχή στα 13.1±1.5 έτη, έναρξη σεξουαλικών επαφών στα 18.5±2.3 έτη και κατά συνέπεια ενεργή σεξουαλική ζωή 18.4±7.4 έτη. Περίπου 50% των συμμετεχουσών ήταν έγγαμες (76/151), ενώ 34% ήταν άγαμες (54/151) και 13% διαζευγμένες. Παιδιά ανέφερε το 59% (89/151) των ασθενών με 17% του δείγματος να έχει 1 παιδί, 34% του δείγματος 2 παιδιά και 8% του δείγματος ≥3 παιδιά. Ιστορικό αποβολών αναφέρεται από το 23% (34/150) των ασθενών, ενώ 42% (64/151) δήλωσαν καπνίστριες. Όσο αφορά στο μορφωτικό επίπεδο, 45% ήταν απόφοιτοι Β/θμιας εκπαίδευσης, 36% απόφοιτοι ΑΕΙ/ΤΕΙ και 19% κάτοχοι MSc/PhD. Περίπου 30% του δείγματος εργάζονταν ως ιδιωτικοί υπάλληλοι, ενώ 17% (25/151) δήλωσαν άνεργες. Σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι του HPV, 31% του δείγματος δήλωσε εμβολιασμένο, ενώ 33% είχε ιστορικό διάγνωσης με κονδυλώματα.

5.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₁

5.2.1 Σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την T₁

Η κεντρική τάση και η διασπορά για τη σεξουαλική λειτουργικότητα (κλίμακα FSFI) κατά την T₁ παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Κεντρική τάση και διασπορά για το FSFI (σεξουαλική λειτουργικότητα) και των επιμέρους των διαστάσεων του (n=151).

	N	min	max	mean	SD
FSFI_desire	151	1.2	6.0	3.1	1.2
FSFI_arousal	151	.0	6.0	3.5	1.9
FSFI_lubrication	151	.0	6.0	3.9	2.1
FSFI_orgasm	151	.0	6.0	3.7	2.2
FSFI_satisfaction	151	.0	6.0	4.2	2.3
FSFI_pain	151	.0	6.0	3.8	2.2
FSFI_full_scale	151	1.2	36.0	22.3	10.8

Τιμές ≤26.55 αντιστοιχούν σε σεξουαλική δυσλειτουργία. Με βάση το cut-off point του ερωτηματολογίου FSFI, 53% του δείγματος είχε επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την T₁.

5.2.2 Σχετιζόμενη με την HPV λοίμωξη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (HIP) κατά την T₁

Η κεντρική τάση και η διασπορά για την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση της HPV λοίμωξης (κλίμακα HIP) κατά την T₁ παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Κεντρική τάση και διασπορά για το HPV impact profile (ψυχοκοινωνικό φόρτο της HPV λοίμωξης) και των επιμέρους των διαστάσεων της (n=151).

	N	min	max	mean	SD
HIP_worries_concerns	151	.0	92.2	38.3	21.8
HIP_emotional_impact	151	.0	95.0	43.3	20.4
HIP_sexual_impact	151	.0	100.0	29.8	26.8
HIP_self_impact	151	.0	95.0	22.7	22.8
HIP_partner	151	.0	93.3	30.6	25.3
HIP_interactions_w_doctors	151	.0	93.3	15.9	18.0
HIP_health_life	151	.0	93.3	24.2	21.0
HIP_total	151	2.8	78.3	31.7	16.2

Σε ποσοστό 29% του δείγματος διαπιστώθηκε μέτρια ψυχοκοινωνική επιβάρυνση. Αν και οι συνολικές μέσες τιμές κυμαίνονται σε μέτρια επίπεδα, υπήρχαν γυναίκες που κατέγραψαν πολύ υψηλές τιμές, όπως φαίνεται από το ανώτατο εύρος τιμών.

5.2.3 Γενική ψυχολογική Δυσφορία (GHQ-28) κατά την T₁

Η κεντρική τάση και η διασπορά για την γενική ψυχολογική δυσφορία (κλίμακα GHQ-28) κατά την T₁ παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Κεντρική τάση και διασπορά για την γενική ψυχολογική δυσφορία και των επιμέρους των διαστάσεων της (κλίμακα GHQ-28) κατά την T₁ (n=151).

	n	mean	SD
GHQ_28_σωματικά_συμπτώματα	151	1.4	1.8
GHQ_28_άγχος_αυπνία	151	1.8	2.3
GHQ_28_κοινωνική_δυσλειτουργία	151	.9	1.5
GHQ_28_σοβαρή_κατάθλιψη	151	.4	1.3
GHQ_28_total	151	4.5	5.5

Βάση του cut-off point ≥ 5 για το GHQ-28 total η επίπτωση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στο δείγμα κυμάνθηκε στο ~34%.

5.2.4. Ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) κατά την T₁

Οι συχνότητες της κλίμακας LSI και των διαστάσεών της παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.

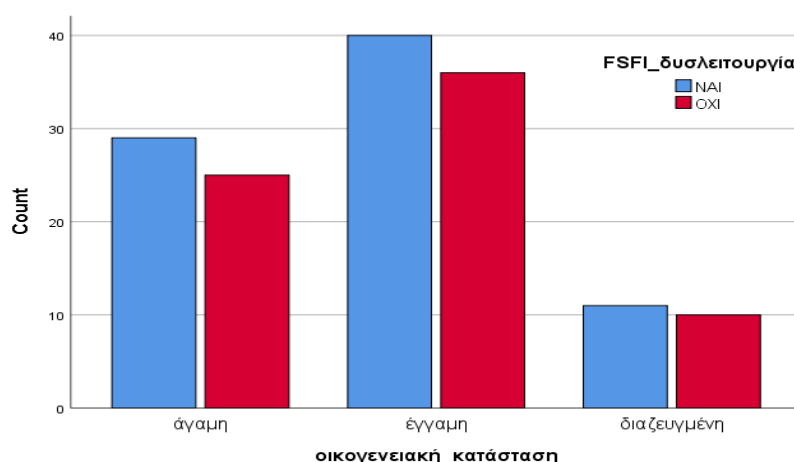
ΔΙΑΣΤΑΣΗ	ΠΟΛΥ ΑΠΟΓΟΗΤΕΥΜΕΝΗ	ΑΠΟΓΟΗΤΕΥΜΕΝΗ	ΟΥΤΕ ΑΠΟΓΟΗΤΕΥΜΕΝΗ ΟΥΤΕ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΜΕΝΗ	ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΜΕΝΗ	ΠΟΛΥ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΜΕΝΗ
ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	10 (6,6%)	11(7,3%)	62(41,1%)	49(32,5%)	19(12,6%)
ΔΙΑΝΟΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	1(0,7%)	5(3,3%)	30(19,9%)	68(45%)	47(31,1%)
ΨΥΧΙΚΗ ΕΥΕΞΙΑ	4(2,6%)	15(9,9%)	47(31,1%)	55(36,4%)	30(19,9%)
ΕΡΓΑΣΙΑ	9(6,0%)	21(13,9%)	22(14,6%)	65(43,0)	34(22,5)
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ	20(13,2)	20(13,2)	51(33,8)	46(30,5)	14(9,3)
ΣΥΖΥΓΙΚΗ ΖΩΗ	12(7,9)	10(6,6%)	35(23,2%)	45(29,8%)	49(32,5%)
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΖΩΗ	13(8,6%)	9(6,0%)	36(23,8%)	54(35,8%)	39(25,8%)
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΖΩΗ	1(0,7%)	4(2,6%)	27(17,9%)	55(36,4%)	64(42,4%)
ΡΟΛΟΣ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ	1(0,7%)	4(2,6%)	24(15,9%)	53(35,1%)	69(45,7%)
ΦΙΛΟΙ-ΓΝΩΣΤΟΙ	2(1,3%)	8(5,3%)	29(19,2%)	58(38,4%)	54(35,8%)
ΧΟΜΠΥ	8(5,3%)	25(16,6%)	57(37,7%)	35(23,2%)	26(17,2%)
ΕΜΦΑΝΙΣΗ	4(2,6%)	9(6,0%)	40(26,5%)	66(43,7%)	32(21,2%)
ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ	2(1,3%)	10(6,6%)	38(25,2%)	62(41,1%)	39(25,8%)

Εικόνα 2. Συχνότητες της κλίμακας LSI και των διαστάσεών της

5.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₁

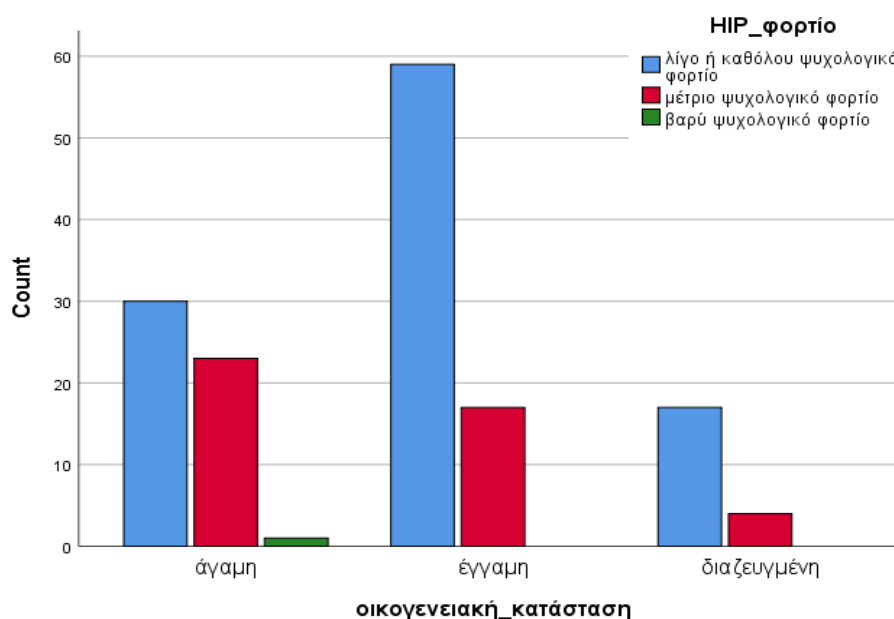
5.3.1 Συσχετίσεις της οικογενειακής κατάστασης

Οι πίνακες συνάφειας (cross-tabulations) δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας ($\chi^2=0.018$, $p=0.991$) κατά την T₁ (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας κατά την φάση T₁.

Αντίθετα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση της σχετιζόμενης με την HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης ($\chi^2=9.674$, $p=0.046$) κατά την T₁. Πιο συγκεκριμένα, οι άγαμες συμμετέχουσες είχαν υψηλότερη επίπτωση μέτριας ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης σε σύγκριση με τις έγγαμες ή διαζευγμένες (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την T₁.

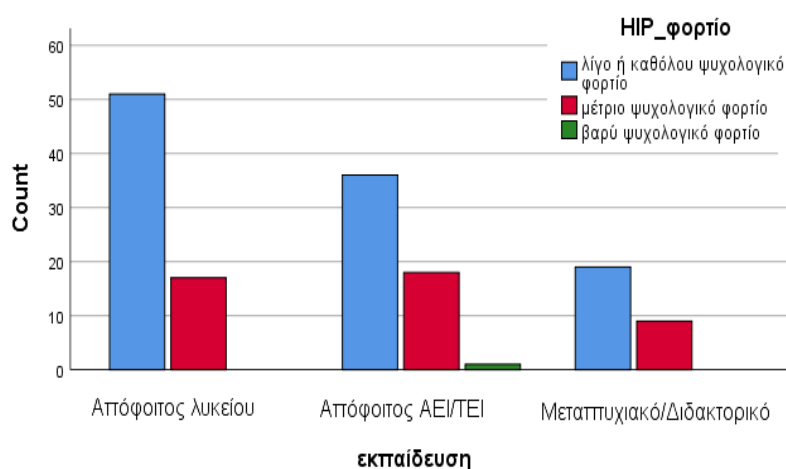
Οι συσχετίσεις της οικογενειακής κατάστασης με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile (συνολική, 7 επιμέρους διαστάσεις), (LSI συνολική), GHQ-28 (συνολική, διάσταση άγχους-αυπνίας, διάσταση σοβαρής κατάθλιψης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Διαπιστώθηκαν μια σειρά από μικρές στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης και των κλιμάκων ή/και των επιμέρων διαστάσεών τους με κυριότερη αυτή της οικογενειακής κατάστασης με την διάσταση για τον σεξουαλικό φόρτο της λοίμωξης. Σε κάθε περίπτωση πάντως οι συσχετίσεις παρέμειναν κάτω από το όριο $r=0.30$ υποδηλώνοντας μικρή αλληλοσυσχέτιση των κλιμάκων και της οικογενειακής κατάστασης.

Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28

	Kendall's tau	p
FSFI	-.01	.849
HIP_worries_concerns	-.18*	.006
HIP_emotional_impact	-.01	.849
HIP_sexual_impact	-.28*	<.001
HIP_self_impact	-.19*	.005
HIP_partner	-.15*	.021
HIP_interactions_w_doctors	-.26*	<.001
HIP_health_life	-.22*	.001
HIP_total	-.22*	.001
LSI	.15*	.021
GHQ_28_total	-.12	.066
GHQ_28_anxiety_insomnia	-.14*	.043
GHQ_28_severe_depression	-.16*	.031

5.3.2 Συσχετίσεις του μορφωτικού επιπέδου

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του μορφωτικού επιπέδου στην επίπτωση της σχετιζόμενης με την HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης ($\chi^2=2.896$, $p=0.575$) κατά την T₁ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Επίδραση της εκπαιδευτικής βαθμίδας στην στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την T₁.

5.3.3 Συσχετίσεις της ηλικίας

Οι συσχετίσεις της ηλικίας με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile (συνολική, 7 επιμέρους διαστάσεις), (LSI συνολική), GHQ-28 (συνολική, διάσταση άγχους-αυπνίας, διάσταση σοβαρής κατάθλιψης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.

	Pearson r	p
FSFI	-.17*	.041
HIP_worries_concerns	-.16*	.048
HIP_emotional_impact	-.04	.628
HIP_sexual_impact	-.27**	.001
HIP_self_impact	-.18*	.023
HIP_partner	-.20*	.013
HIP_interactions_w_doctors	-.22**	.006
HIP_health_life	-.10	.246
HIP_total	-.22**	.008
LSI	-.07	.431
GHQ_28_total	-.13	.117
GHQ_28_anxiety_insomnia	-.16	.052
GHQ_28_severe_depression	-.06	.470

Διαπιστώθηκαν μια σειρά από μικρές στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας και των κλιμάκων ή/και των επιμέρων διαστάσεών τους με κυριότερη αυτή της ηλικίας με την διάσταση για τον σεξουαλικό φόρτο της λοίμωξης. Όλες ωστόσο οι συσχετίσεις παρέμειναν κάτω από το όριο $r=0.30$ υποδηλώνοντας μικρή αλληλοσυσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των κλιμάκων.

5.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₁

5.4.1 Συσχετίσεις της διάρκειας ενεργής σεξουαλικής ζωής

Οι συσχετίσεις της διάρκειας ενεργής σεξουαλικής ζωής με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile (συνολική, 7 επιμέρους διαστάσεις), (LSI συνολική), GHQ-28 (συνολική, διάσταση άγχους-αυπνίας, διάσταση σοβαρής κατάθλιψης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Με εξαίρεση μια μικρή στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ψυχική επιβάρυνση από την αλληλεπίδραση με ιατρούς, η διάρκεια της ενεργής σεξουαλικής ζωής δεν παρουσίασε καμία συσχέτιση με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας ενεργής σεξουαλικής ζωής και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.

	Pearson r	p
FSFI	.12	.138
HIP_worries_concerns	-.001	.950
HIP_emotional_impact	-.10	.230
HIP_sexual_impact	.11	.172
HIP_self_impact	.02	.774
HIP_partner	.04	.674
HIP_interactions_w_doctors	.18*	.028
HIP_health_life	.05	.534
HIP_total	.03	.730
LSI	-.13	.118
GHQ_28_total	.03	.716
GHQ_28_anxiety_insomnia	.06	.475
GHQ_28_severe_depression	.04	.609

5.4.2 Συσχετίσεις του ιστορικού κονδυλωμάτων

Οι συσχετίσεις του ιστορικού κονδυλωμάτων με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile (συνολική, 7 επιμέρους διαστάσεις), (LSI συνολική), GHQ-28 (συνολική, διάσταση

άγχους-αυπνίας, διάσταση σοβαρής κατάθλιψης) παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Από τον πίνακα προκύπτει ότι το ιστορικό κονδυλωμάτων δεν παρουσίασε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο με τις κλίμακες FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28 όσο και με τοις επιμέρους διαστάσεις των κλιμάκων.

Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ του ιστορικού κονδυλωμάτων και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile, LSI, GHQ-28.

	point biserial r	p
FSFI	-.04	.606
HIP_worries_concerns	.14	.084
HIP_emotional_impact	.05	.535
HIP_sexual_impact	-.02	.731
HIP_self_impact	.01	.924
HIP_partner	.09	.252
HIP_interactions_w_doctors	-.10	.905
HIP_health_life	.01	.955
HIP_total	.07	.386
LSI	-.10	.244
GHQ_28_total	.08	.312
GHQ_28_anxiety_insomnia	.10	.213
GHQ_28_severe_depression	.02	.808

5.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ (FSFI) ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ HPV ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (HIP) ΜΕ ΤΗΝ ΓΕΝΙΚΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΔΥΣΦΟΡΙΑ (GHQ-28) ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΖΩΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₁

5.5.1 Συσχετίσεις σεξουαλικής λειτουργικότητας

Οι συσχετίσεις της σεξουαλικής λειτουργικότητας με την γενική ψυχολογική δυσφορία και την ικανοποίηση από τη ζωή κατά την T₁ παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Από

τον Πίνακα 10 προκύπτει ότι, πέρα από μικρές συσχετίσεις, δεν διαπιστώθηκε ουσιαστική αλληλεπίδραση μεταξύ FSFI και GHQ-28 & LSI κατά την T₁.

Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ των διαστάσεων της κλίμακας FSFI και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI

		Συσχέτιση	n	Lower C.I.	Upper C.I.	Cohen's D
FSFI_desire	ηλικία	-.25	151	-.39	-.09	μικρή*
	GHQ-28	-.14	151	-.30	.02	μικρή
	LSI	.21	151	.06	.36	μικρή*
FSFI_arousal	ηλικία	-.20	151	-.35	-.04	μικρή*
	GHQ-28	-.12	151	-.27	.05	μικρή
	LSI	.24	151	.09	.39	μικρή*
FSFI_lubrication	ηλικία	-.18	151	-.33	-.02	μικρή*
	GHQ-28	-.10	151	-.25	.07	ασήμαντη
	LSI	.21	151	.05	.36	μικρή*
FSFI_orgasm	ηλικία	-.11	151	-.27	.05	μικρή
	GHQ-28	-.08	151	-.24	.08	ασήμαντη
	LSI	.20	151	.04	.34	μικρή*
FSFI_satisfaction	ηλικία	-.12	151	-.27	.04	μικρή
	GHQ-28	-.04	151	-.20	.12	ασήμαντη
	LSI	.20	151	.04	.34	μικρή*
FSFI_pain	ηλικία	-.10	151	-.26	.06	ασήμαντη
	GHQ-28	-.07	151	-.23	.09	ασήμαντη
	LSI	.16	151	-.01	.31	μικρή
FSFI_full_scale	ηλικία	-.17	151	-.32	-.01	μικρή*
	GHQ-28	-.10	151	-.25	.07	ασήμαντη
	LSI	.22	151	.06	.37	μικρή*

5.5.2 Συσχετίσεις της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχολογικής επιβάρυνσης (HPV impact profile-HIP)

Οι συσχετίσεις μεταξύ των διαστάσεων της κλίμακας HPV impact profile (HIP) για την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση της λοίμωξης και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των διαστάσεων της κλίμακας HIP impact profile και των κλιμάκων GHQ-28 & LSI.

		Συσχέτιση	n	Lower CI	Upper CI	Cohen's D
HIP_worries_concerns	ηλικία	-.16	151	-.31	.00	μικρή
	GHQ-28	.36	151	.21	.49	μέτρια*
	LSI	-.17	151	-.32	-.01	μικρή*
HIP_emotional_impact	ηλικία	-.04	151	-.20	.12	ασήμαντη
	GHQ-28	.37	151	.22	.50	μέτρια*
	LSI	-.31	151	-.45	-.16	μέτρια*
HIP_health_life	ηλικία	-.10	151	-.25	.07	ασήμαντη
	GHQ-28	.46	151	.33	.58	μέτρια*
	LSI	-.35	151	-.49	-.20	μέτρια*
HIP_interactions_w_doctors	ηλικία	-.22	151	-.37	-.07	μικρή*
	GHQ-28	.28	151	.12	.42	μικρή*
	LSI	-.16	151	-.31	.00	μικρή
HIP_partner	ηλικία	-.20	151	-.35	-.04	μικρή*
	GHQ-28	.26	151	.10	.40	μικρή*
	LSI	-.20	151	-.35	-.04	μικρή*
HIP_self_impact	ηλικία	-.18	151	-.33	-.03	μικρή*
	GHQ-28	.42	151	.28	.55	μέτρια*
	LSI	-.32	151	-.45	-.16	μέτρια*
HIP_sexual_impact	ηλικία	-.27	151	-.42	-.12	μικρή*
	GHQ-28	.29	151	.14	.43	μικρή*
	LSI	-.18	151	-.33	-.02	μικρή*
HIP_total	ηλικία	-.22	151	-.36	-.06	μικρή*
	GHQ-28	.49	151	.36	.60	μέτρια*
	LSI	-.32	151	-.45	-.16	μέτρια*

Οι πιο υψηλές συσχετίσεις αφορούσαν στην κλίμακα GHQ-28, η οποία παρουσίασε μέτριες (0.36-0.49) στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις με την κλίμακα HPV Impact Profile και αρκετές από τις επιμέρους διαστάσεις της (worries and concerns, emotional impact, health and life και self-impact).

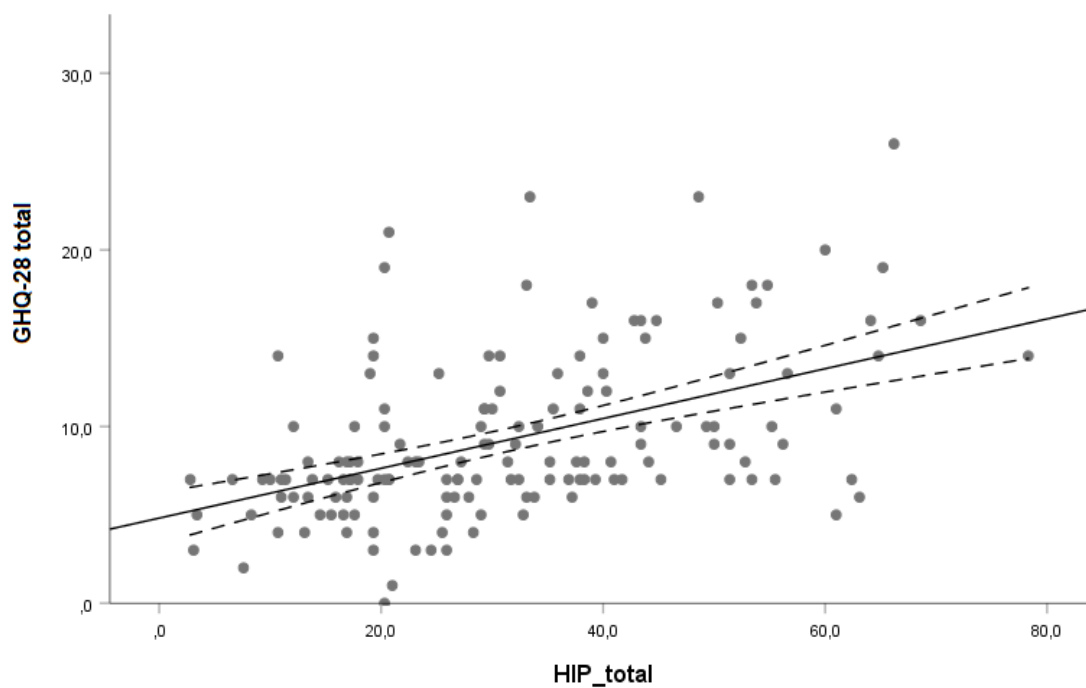
5.6 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28), του HPV-Impact Profile (HIP), του FSFI και του LSI κατά την T₁.

5.6.1 Συσχετίσεις της συνολικής κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28)

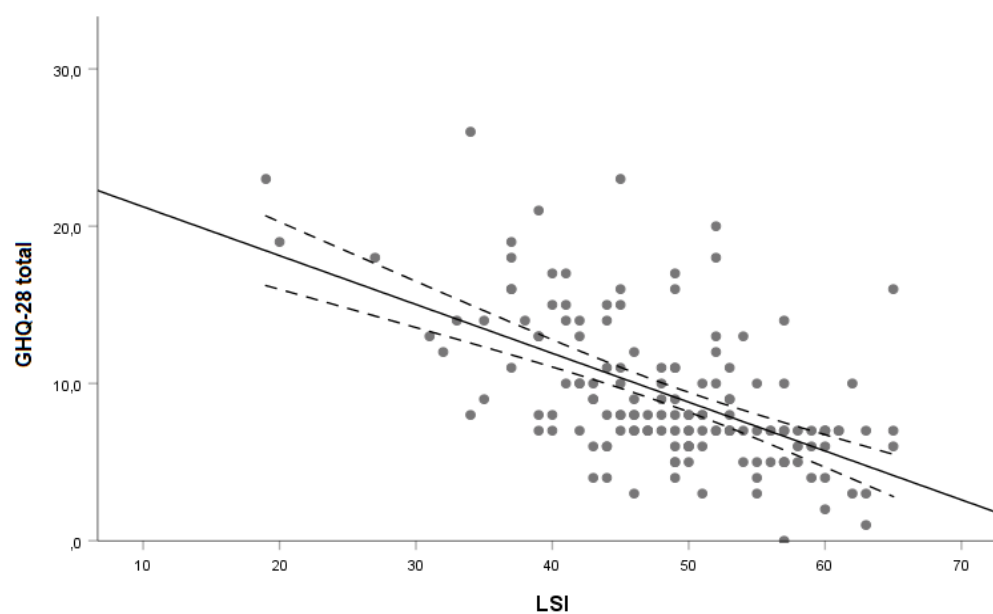
Οι συσχετίσεις της συνολικής κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και του ερωτηματολογίου HPV-Impact Profile (7 διαστάσεις και η συνολική μέση τιμή), FSFI (συνολική μέση τιμή) και LSI (συνολική μέση τιμή) παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Με εξαίρεση της σεξουαλικής λειτουργικότητας (κλίμακα FSFI), η κλίμακα γενικής ψυχολογικής δυσφορίας παρουσίασε μια σειρά από μικρές έως μέτριες συσχετίσεις με την κλίμακα HPV-Impact Profile και τις επιμέρους διαστάσεις της ($r=0.24-0.45$) (Εικόνα 6) ενώ παρουσίασε μια μεγάλη συσχέτιση με την κλίμακα LSI (Εικόνα 7).

Πίνακας 12. Συσχετίσεις μεταξύ της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (HIP) (συνολική και επιμέρους διαστάσεων) και LSI.

	Pearson r	p
HIP_worries_concerns	.30*	<.001
HIP_emotional_impact	.38*	<.001
HIP_sexual_impact	.25*	.002
HIP_self_impact	.38*	<.001
HIP_partner	.24*	.003
HIP_interactions_w_doctors	.26*	.001
HIP_health_life	.42*	<.001
HIP_total	.45*	<.001
FSFI	-.08	.314
LSI	-.59*	<.001



Εικόνα 6. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και της συνολικής κλίμακας HPV Impact Profile.



Εικόνα 7. Συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και της συνολικής κλίμακας LSI.

5.6.2 Συσχετίσεις της διάστασης άγχους-αυπνίας του GHQ-28

Οι συσχετίσεις της επιμέρους διάστασης άγχους-αυπνίας της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) με την σχετιζόμενη με την HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (HIP) και τις επιμέρους διαστάσεις της, καθώς και με την κλίμακα LSI παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Από την ανάλυση συσχετίσεων προκύπτουν μια σειρά από μέτριες συσχετίσεις με τη συνολική κλίμακα HIP και τις επιμέρους διαστάσεις της. Η μεγαλύτερη συσχέτιση της επιμέρους διάστασης *Άγχος-Αυπνία* διαπιστώθηκε με την κλίμακα LSI ($r=-0.37$).

5.6.3 Συσχετίσεις της διάστασης σοβαρής κατάθλιψης του GHQ-28

Οι συσχετίσεις της επιμέρους διάστασης σοβαρής κατάθλιψης της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) με την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (HIP) και τις επιμέρους διαστάσεις της, καθώς και την κλίμακα LSI παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Από την ανάλυση συσχετίσεων προκύπτει μια μέτρια συσχέτιση με την συνολική κλίμακα LSI, ενώ υπήρχαν και μικρές συσχετίσεις με την κλίμακα HPV Impact Profile και τις επιμέρους διαστάσεις της. Σε κάθε περίπτωση, οι επιμέρους διαστάσεις της κλίμακας γενικής ψυχολογικής δυσφορίας παρουσίασαν πιο αδύναμες συσχετίσεις τόσο με την κλίμακα HIP και τις επιμέρους διαστάσεις της όσο και με την κλίμακα LSI από ότι παρουσίασε η συνολική κλίμακα γενικής ψυχολογικής δυσφορίας.

Πίνακας 13. Συσχετίσεις μεταξύ της διάστασης άγχους-αυπνίας της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (συνολική μέση τιμή και επιμέρους διαστάσεις) και LSI.

	Kendall's tau	p
HIP_worries_concerns	.30*	<.001
HIP_emotional_impact	.24*	<.001
HIP_sexual_impact	.17*	.008
HIP_self_impact	.25*	<.001
HIP_partner	.17*	.006
HIP_interactions_w_doctors	.17*	.007
HIP_health_life	.28*	<.001
HIP_total	.33*	<.001
FSFI	-.07	.284
LSI	-.37*	<.001

Πίνακας 14. Συσχετίσεις μεταξύ της διάστασης σοβαρής κατάθλιψης της κλίμακας GHQ-28 και των κλιμάκων FSFI, HPV impact profile (συνολική και επιμέρους διαστάσεων) και LSI.

	Kendall's tau	p
HIP_worries_concerns	.15*	.019
HIP_emotional_impact	.13	.054
HIP_sexual_impact	.17*	.012
HIP_self_impact	.22*	.001
HIP_partner	.08	.208
HIP_interactions_w_doctors	.21*	.003
HIP_health_life	.22*	.001
HIP_total	.22*	.001
FSFI	-.05	.490
LSI	-.32*	<.001

5.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ Τ₂ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ Τ₁

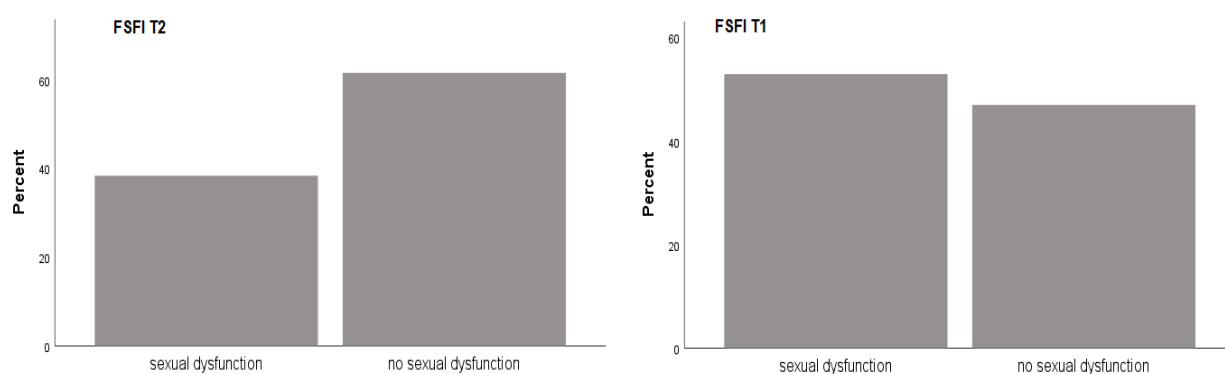
5.7.1 Μεταβολές της κλίμακας FSFI και των διαστάσεών της

Οι μεταβολές της κλίμακας FSFI (σεξουαλική λειτουργικότητα) και των διαστάσεών της κατά την περίοδο παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Από την ανάλυση των δοκιμασιών Wilcoxon signed-rank για εξαρτημένα δείγματα διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (αυξήσεις) στις διάμεσες (median) τιμές τόσο για την συνολική κλίμακα του FSFI όσο και για τις επιμέρους υποκλίμακες κατά την Τ₂ έναντι της Τ₁ (όλα τα $p < 0.001$).

Πίνακας 15. Παρατηρούμενες μεταβολές του FSFI κατά την περίοδο παρακολούθησης (T₂ έναντι T₁). Από την ανάλυση των δοκιμασιών Wilcoxon signed-rank για εξαρτημένα δείγματα διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (αυξήσεις) στις διάμεσες (median) τιμές τόσο για την συνολική κλίμακα του FSFI όσο και για τις επιμέρους υποκλίμακες κατά την T₂ έναντι της T₁ (όλα τα p<0.001).

	FSFI		P
	T ₁	T ₂	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Επιθυμία	3.2 (1.2)	3.7 (0.9)	<0.001
Διέγερση	3.5 (1.9)	4.1 (1.1)	<0.001
Εφύγρανση	3.9 (2.1)	4.7 (1.1)	<0.001
Οργασμός	3.7 (2.2)	4.3 (1.4)	<0.001
Ικανοποίηση	4.2 (2.3)	4.9 (1.3)	<0.001
Πόνος	3.8 (2.2)	5.2 (0.8)	<0.001
Total FSFI score	22.3 (10.8)	27 (5.5)	<0.001

Επιπρόσθετα με βάση το cut-off point της κλίμακας FSFI, 38.3% του δείγματος είχε επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργία κατά την φάση T₂ έναντι 53% κατά της φάσης T₁ (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Μεταβολές του % ασθενών με επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργία μεταξύ T₁ και T₂.

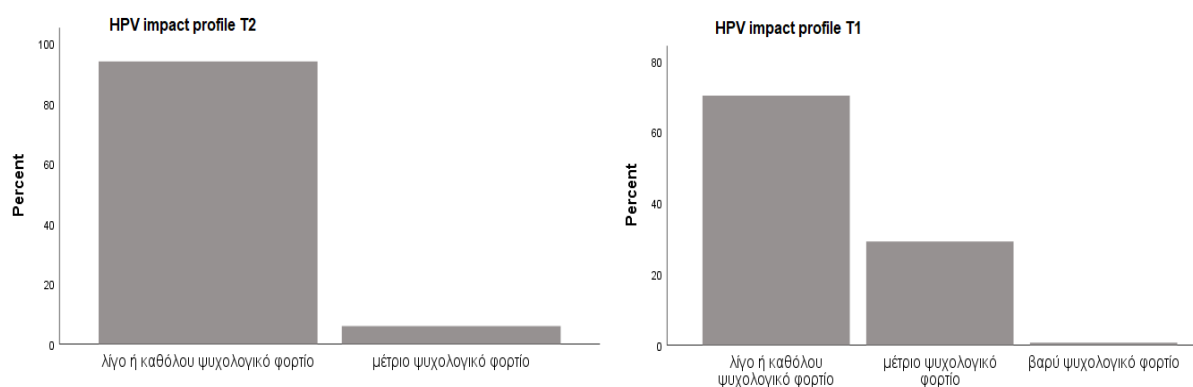
5.7.2 Μεταβολές της κλίμακας HIP (HPV impact profile) και των διαστάσεών της

Οι μεταβολές της κλίμακας HIP (ψυχοκοινωνική επιβάρυνση της HPV λοίμωξης) και των διαστάσεών της κατά την περίοδο παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Παρατηρούμενες μεταβολές του HIP κατά την περίοδο παρακολούθησης (T₂ έναντι T₁).

	T ₁	T ₂	
	Mean (SD)	Mean (SD)	P value
Worries and concerns	38.3 (21.8)	22.9 (14.6)	<0.001
Emotional impact	43.3 (20.4)	28.5 (14.8)	<0.001
Sexual impact	29.8 (26.8)	18.4 (17.7)	<0.001
Self image	22.7 (22.8)	14.0 (13.9)	<0.001
Partner and transmission	30.6 (25.3)	16.0 (16.6)	<0.001
Interactions with doctors	15.9 (18.0)	13.0 (13.8)	<0.001
Control/life impact	24.2 (21.0)	16.4 (13.9)	<0.001
Total HPV impact	31.7 (16.2)	20.0 (11.0)	<0.001

Οι υψηλότερες βαθμολογίες HIP υποδεικνύουν μεγαλύτερη ψυχοκοινωνική επίδραση του HPV. Από την ανάλυση των δοκιμασιών Wilcoxon signed-rank για εξαρτημένα δείγματα διαπιστώθηκαν ότι τόσο ο συνολικός HPV ψυχοκοινωνικός αντίτυπος όσο και οι επιμέρους υποκλίμακες παρουσιάζουν μείωση κατά την T₂ έναντι της T₁ ($p < 0.001$). Επιπρόσθετα κατά την περίοδο παρακολούθησης διαπιστώθηκε μείωση της ψυχοκοινωνικής επίπτωσης του HPV και βάση του γεγονότος ότι το μέτριο ψυχολογικό φορτίο μειώθηκε από 29.1% κατά την T₁ σε 6.0% κατά την T₂ (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Μεταβολή του HPV Impact Profile κατά την περίοδο παρακολούθησης.

5.7.3 Μεταβολές της κλίμακας GHQ-28 και των διαστάσεών της

Οι δοκιμασίες Wilcoxon signed-rank για εξαρτημένα δείγματα των επιμέρους διαστάσεων της κλίμακας GHQ-28 κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση για τα σωματικά συμπτώματα, το άγχος/αυπνία και την σοβαρή κατάθλιψη αλλά αύξηση για την κοινωνική δυσλειτουργία κατά την T₂ έναντι της T₁ (όλα τα p<0.001) (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. Μεταβολή των υποκείμενων διαστάσεων της κλίμακας GHQ-28 κατά την περίοδο παρακολούθησης.

	T ₁	T ₂	
	Mean (SD)	Mean (SD)	p-value
Somatic symptoms	1.43 (1.83)	0.84 (1.0)	<0.001
Anxiety/insomnia	1.77 (2.25)	0.50 (1.11)	<0.001
Social dysfunction	0.88 (1.46)	3.75 (2.43)	<0.001
Severe depression	0.42 (1.28)	0.11 (0.66)	<0.001

5.7.4 Μεταβολές της κλίμακας LSI και των διαστάσεών της

Οι δοκιμασίες Wilcoxon Matched-pairs signed-rank για εξαρτημένα δείγματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση για τις περισσότερες (αλλά όχι όλες) υποκείμενες διαστάσεις της κλίμακας LSI κατά την T₂ έναντι της T₁ (Πίνακας 18).

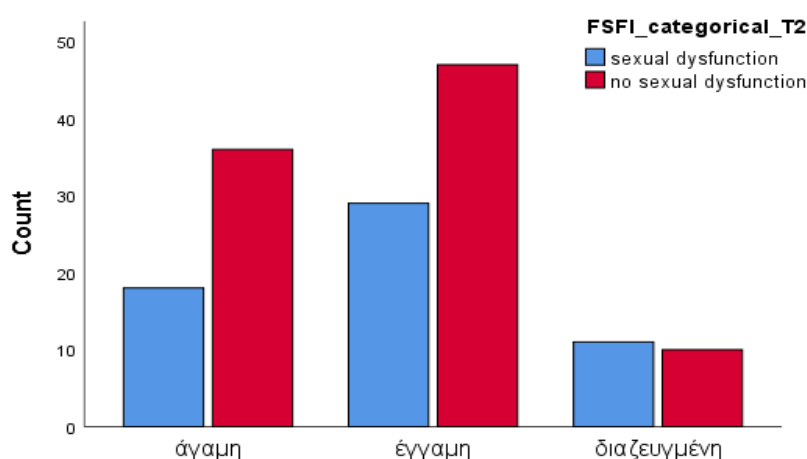
Πίνακας 18. Μεταβολή των υποκείμενων διαστάσεων της κλίμακας LSI κατά την περίοδο παρακολούθησης.

	T ₁	T ₂	
	Mean (SD)	Mean (SD)	p value
1. Σωματική κατάσταση	3.37 (1.02)	3.91 (0.61)	<0.001
2. Διανοητική κατάσταση	4.03 (0.84)	4.20 (0.53)	<0.001
3. Ψυχική ευεξία	3.61 (1.0)	3.93 (0.83)	<0.001
4. Εργασία	3.62 (1.15)	3.78 (0.82)	<0.001
5. Οικονομικά	3.09 (1.16)	3.35 (0.77)	<0.001
6. Συζυγική ζωή	3.75 (1.22)	3.86 (0.97)	<0.001
7. Σεξουαλική ζωή	3.64 (1.18)	3.61 (0.96)	0.625
8. Οικογενειακή σας ζωή	4.21 (0.91)	4.21 (0.77)	0.655
9. Ρόλος στην οικογένεια	4.26 (0.91)	4.26 (0.78)	0.854
10. Αριθμός φίλων-γνωστών	4.02 (0.94)	4.01 (0.85)	0.670
11. Χόμπι	3.30 (1.10)	3.47 (0.77)	0.001
12. Την εμφάνισή σας	3.75 (0.95)	3.81 (0.69)	0.209
13. Γενική ποιότητα ζωής	3.83 (0.93)	4.11 (0.59)	<0.001

5.8. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΗ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ (HIP) ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₂

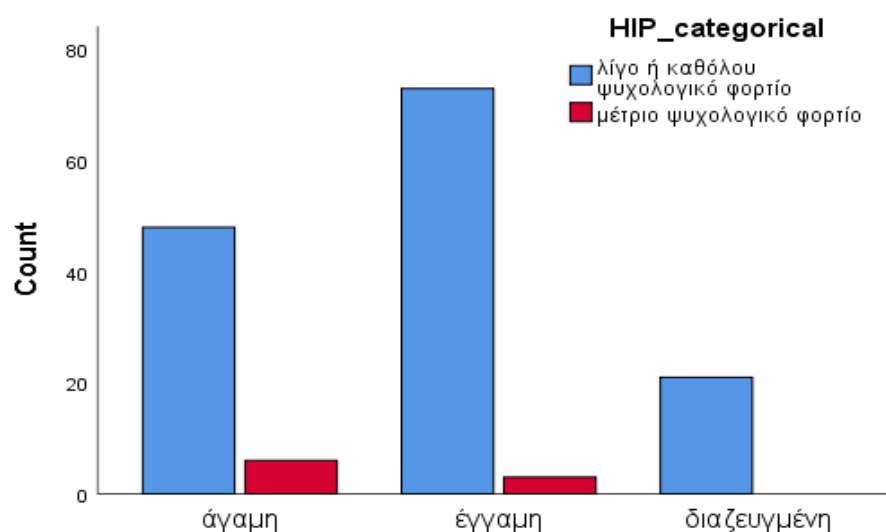
5.8.1 Συσχετίσεις της οικογενειακής κατάστασης

Παρόμοια με την φάση T₁ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας κατά την φάση T₂ ($\chi^2=2.323$, $p=0.313$) (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην σεξουαλική λειτουργικότητα (κλίμακα FSFI) κατά την φάση T₂.

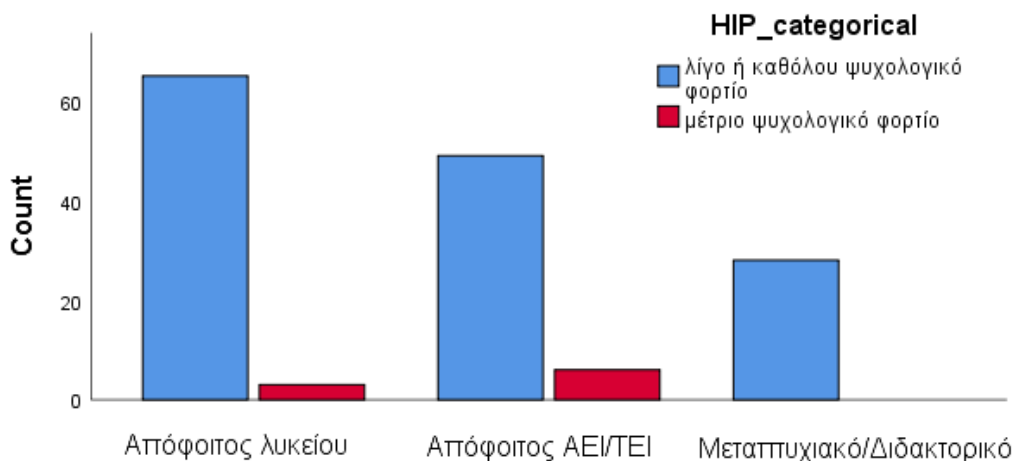
Παρομοίως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στον ψυχοκοινωνικό φόρτο της HPV λοίμωξης ($\chi^2=4.436$, $p=0.109$) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την φάση T₂.

5.8.2 Συσχετίσεις του εκπαιδευτικού επιπέδου

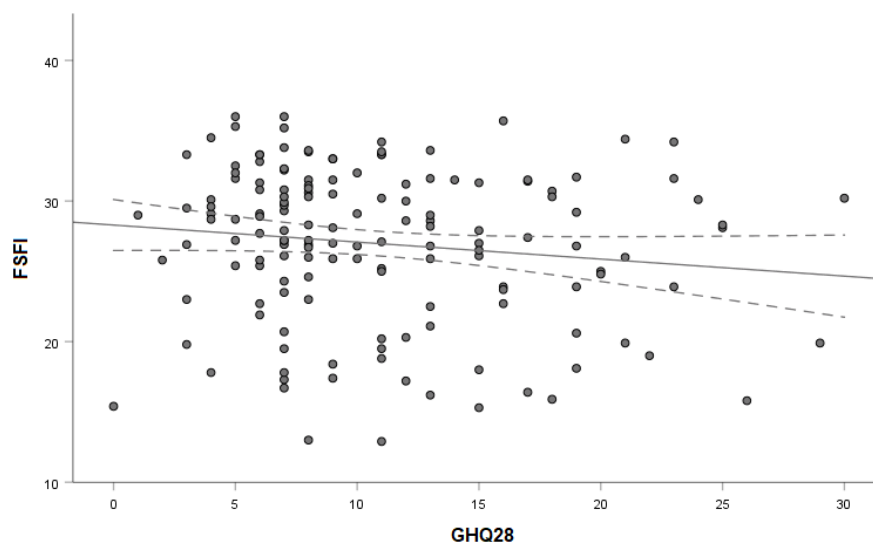
Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του εκπαιδευτικού επιπέδου ($\chi^2=4.469$, $p=0.107$) (Εικόνα 12) στην επίπτωση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης κατά την φάση T₂.



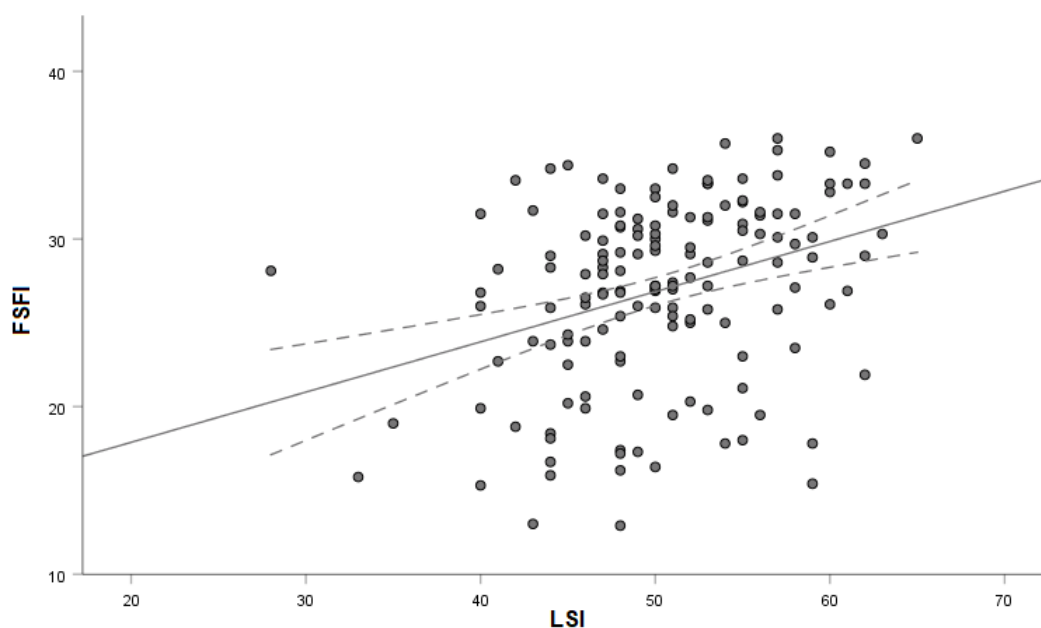
Εικόνα 12. Επίδραση του μορφωτικού επιπέδου στην κλίμακα HPV Impact Profile κατά την φάση T₂.

5.9 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28), ΤΟΥ HPV-Impact Profile, ΤΟΥ FSFI ΚΑΙ ΤΟΥ LSI ΚΑΤΑ ΤΗΝ T2

Κατά την φάση T₂ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας FSFI και της κλίμακας GHQ 28 [$r=-0.13$ (-0.29; 0.03), $p=0.103$] (Εικόνα 13), αντίθετα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μέτρια συσχέτιση μεταξύ FSFI και LSI [$r=0.34$ (0.19; 0.47), $p<0.001$] (Εικόνα 14).



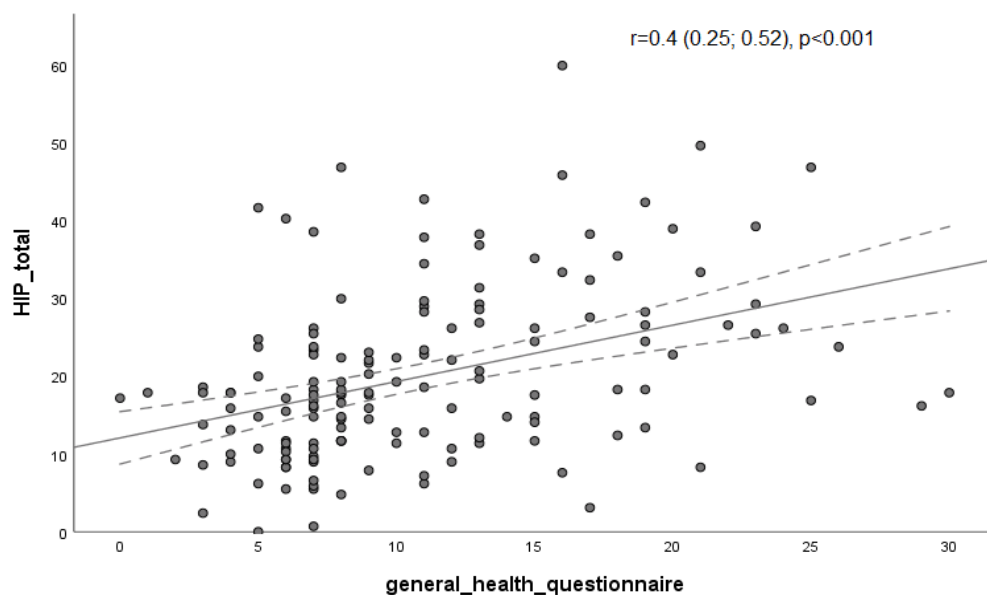
Εικόνα 13. Συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής λειτουργικότητας (κλίμακα FSFI) και γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (κλίμακα GHQ28) κατά την φάση T₂.



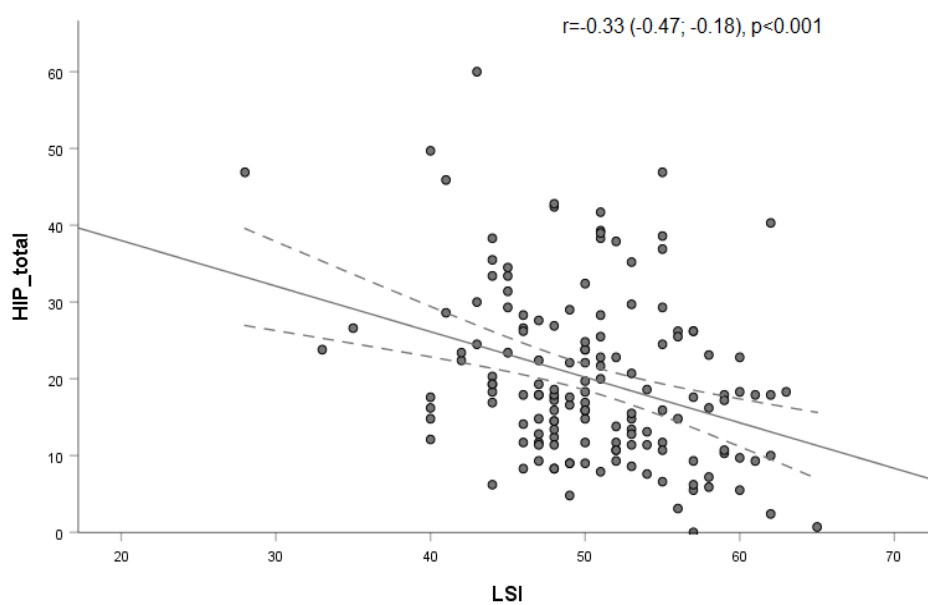
Εικόνα 14. Συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής λειτουργικότητας (κλίμακα FSFI) και κλίμακας LSI κατά την φάση T₂.

Επιπρόσθετα, παρόμοια με την T₁, η συνολική κλίμακα HIP συσχετίστηκε με την κλίμακα GHQ-28 ($r=0.40$ (0.25;0.51), $p<0.001$) και κατά την T₂. Υψηλότερος αντίκτυπος της μόλυνσης HPV συσχετίστηκε με εντονότερα συμπτώματα ψυχολογικής δυσφορίας κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες (Εικόνα 15). Επιπρόσθετα, παρόμοια με την T₁, η

κλίμακα HPV impact profile παρουσίασε μια μέτρια, στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την κλίμακα LSI κατά την T₂ [-0.33(-0.47;-0.18), p<0.001] (Εικόνα 16).



Εικόνα 15. Συσχέτιση μεταξύ ψυχοκοινωνικού αντίκτυπου (κλίμακα HIP) και γενικής ψυχολογικής δυσφορίας (κλίμακα GHQ 28) κατά την φάση T₂.



Εικόνα 16. Συσχέτιση μεταξύ ψυχοκοινωνικού αντίκτυπου (κλίμακα HIP) και κλίμακας LSI κατά την φάση T₂.

5.10 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ T₁

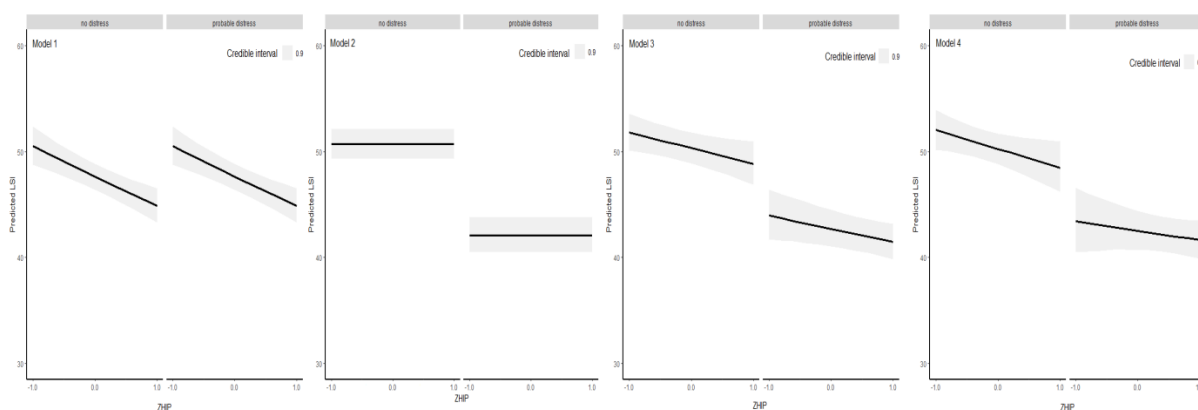
Τα αποτελέσματα των μονομεταβλητών γραμμικών μοντέλων για την αξιολόγηση των επιδράσεων των κοινωνικοδημογραφικών/κλινικών (κατηγορία ηλικίας, οικογενειακή κατάσταση, παιδιά, αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, ιστορικό κονδυλωμάτων) στην ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) και στη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία (FSFI) παρουσιάζονται στον Πίνακα 19. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μονομεταβλητές παλινδρομήσεις παρουσιάζουν την εκτίμηση του αποτελέσματος για το επίπεδο αναφοράς και τη διαφορά % μεταξύ αναφοράς και υπολοίπων κατηγοριών (αναφορά/άλλες).

Πίνακας 19. Μονομεταβλητές αναλύσεις για την επίδραση δημογραφικών χαρακτηριστικών στις κλίμακες LSI & FSFI κατά την T₁.

T ₁ χαρακτηριστικό	LSI	FSFI
Ηλικιακή κατηγορία		
<30 έτη	48.3 (45.8; 50.9)	27.4 (26.0; 28.9)
30-40 έτη	-0.2% (-6.3; 7.0)	-2.5% (-8.7; 3.9)
>40 έτη	-2.8% (-8.9; 3.4)	-7.7% (-13.3; -1.9)*
Οικογενειακή κατάσταση		
ελεύθερη	45.6 (43.7; 47.5)	26.5 (25.4; 27.6)
παντρεμένη	7.5% (1.9; 13.2)*	-1.4% (-6.6; 4.0)
χωρισμένη	5.9% (-1.7; 13.8)	-2.5% (-9.4; 4.7)
Παιδιά		
όχι	45.7 (44.0; 47.6)	26.4 (25.3; 27.4)
ναι	7.2% (1.9; 12.7)*	-1.1% (-5.9; 3.9)
Σεξουαλικοί σύντροφοι		
<5	47.7 (46.0; 49.5)	25.5 (24.6; 26.4)
5-10	0.8% (-4.3; 6.1)	6.1% (0.8; 11.1)*
>10	-5.6% (-13.2; 2.6)	3.0% (-5.2; 11.6)
Ιστορικό κονδυλωμάτων		
όχι	48.1 (46.6; 49.6)	26.2 (25.4; 27.0)
ναι	-3.0% (-8.0; 2.3)	-0.4% (-5.6; 4.8)
Εκπαιδευτική βαθμίδα		
Δευτερο βάθμια εκπαίδευση	47.7 (44.9; 48.4)	25.7 (24.8; 26.7)
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	5.2% (-0.4; 11.1%)	4.2% (-1.4; 9.9%)
MSc/PhD	1.4% (-5.1; 8.4%)	-1.3% (-5.1; 8.0%)

5.11 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ (MODERATION) ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΥΣΦΟΡΙΑΣ (GHQ-28) ΣΤΗ ΣΧΕΣΗ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΖΩΗ (LSI) ΚΑΙ ΤΗΣ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ HPV (HIP)

Τα αποτελέσματα τη ανάλυσης κατέδειξαν ότι το μοντέλο με κύρια αποτελέσματα τόσο το HIP όσο και το GHQ-28 (μοντέλο 3) ξεπέρασε όλα τα άλλα μοντέλα (Πίνακας 20). Στο πλαίσιο αυτού του μοντέλου, μετά την στάθμιση της ψυχολογικής δυσφορίας, υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV προβλέπει χαμηλότερο LSI κατά μέσο όρο (-2.9% [90%CrI: -5.3%; -0.5], 97.0% πιθανότητα για επίδραση <0). Επιπλέον, αφού ληφθεί υπόψη η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, η ύπαρξη γενικής ψυχολογικής δυσφορία προβλέπει χαμηλότερο LSI κατά μέσο όρο (-15.1% [90%CrI: -19.3%; -10.7%], 99.9% πιθανότητα για μια επίδραση <0) (Εικόνα 17, Μοντέλο 3). Φάνηκε ότι η γενική ψυχολογική δυσφορία από μόνη της είχε μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ικανοποίηση από τη ζωή σε σύγκριση με την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, δεδομένου ότι το μοντέλο 2 αντιπροσώπευε >2 φορές το ποσό της μεταβλητότητας της έκβασης σε σύγκριση με το μοντέλο 1 (Πίνακας 20). Επιπλέον, δεν υπήρξαν ισχυρές ενδείξεις για ρυθμιστική επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV και της ικανοποίησης από τη ζωή (1.5% [90%CrI: -3.4; 6.6], 68.0% πιθανότητα για μια επίδραση >0) (Εικόνα 17, Μοντέλο 4) ενώ διαπιστώθηκε επίσης και μια ασήμαντη αύξηση της επεξηγημένης διακύμανσης του αποτελέσματος για το μοντέλο αλληλεπίδρασης σε σύγκριση με το απλούστερο μοντέλο (μοντέλο 4 έναντι μοντέλου 3) (Πίνακας 20).

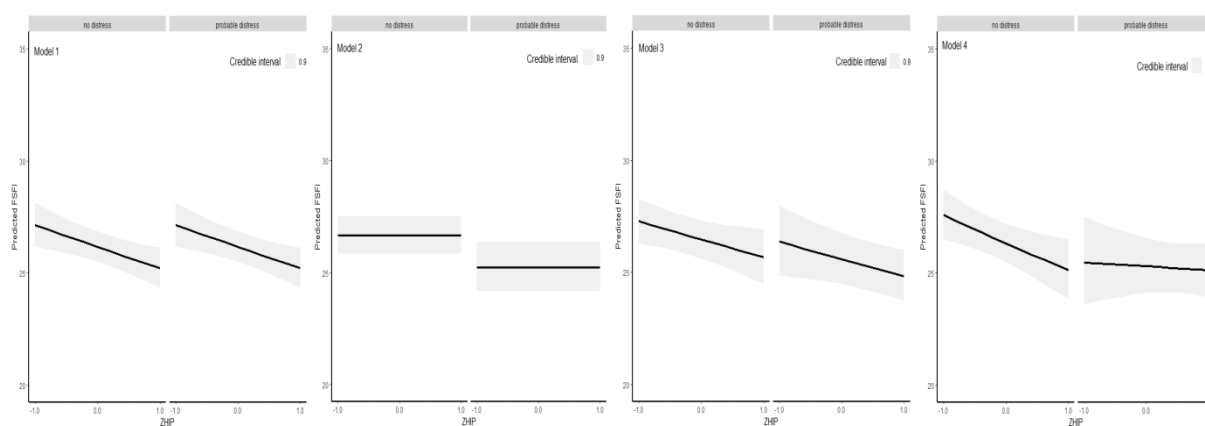


Εικόνα 17. Εξέταση της ρυθμιστικής επίδρασης της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ικανοποίησης από τη ζωή και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV.

Πίνακας 20. Σύγκριση μοντέλων για την επίδραση της της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην ικανοποίηση από τη ζωή σε γυναίκες με HPV λοίμωξη. Οι εκτιμήσεις παρέχονται ως mean (90%CrI).

	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3*	Μοντέλο 4
	LSI~1+ZHIP	LSI~1+GHQ28	LSI~1+ZHIP+GHQ28	LSI~1+ZHIP+GHQ28+ZHIP:GHQ28
Intercept	47.7 [46.4, 48.8]	50.7 [49.3, 52.1]	50.3 [48.9, 51.8]	50.2 [48.8, 51.8]
HIP slope	-5.7% [-8.1, -3.4]	-	-2.9% [-5.3, -0.5]	-3.5% [-6.5, -0.3]
GHQ-28 slope	-	-17.0% [-20.9, -12.9]	-15.1% [-19.3, -10.7]	-15.3% [-19.5, -10.8]
HIP x GHQ-28 slope	-	-	-	1.5% [-3.4, 6.6]
Residual variation	20.9% [18.8, 23.2]	19.0% [17.1, 21.0]	18.9 [17.0, 21.0]	18.9 [17.0, 21.0]
Bayesian R²	9.3 [2.3, 18.0]	20.8 [10.9, 30.7]	23.2 [13.2, 32.7]	23.5 [13.4, 33.1]
Model weights	0.0	33.3	49.3	17.4

Σχετικά με την ρυθμιστική επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της σεξουαλικής λειτουργίας και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV, το μοντέλο με το HIP ως μοναδικό προγνωστικό παράγοντα (μοντέλο 1) ξεπέρασε όλα τα άλλα μοντέλα (Πίνακας 21). Σε αυτό το μοντέλο υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV προέβλεπε χειρότερη σεξουαλική λειτουργία κατά μέσο όρο (-3.6% [90%CrI:-6.0; -1.2], 99.0% πιθανότητα για αποτέλεσμα <0) (Εικόνα 18, Μοντέλο 1). Κατά συνέπεια, δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις για μετριαστική επίδραση της ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης του HPV και της σεξουαλικής λειτουργίας (4,0% [90%CrI:-1,4; 9,6], 89,0% πιθανότητα για επίδραση >0). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το ποσό της επεξηγημένης διακύμανσης του αποτελέσματος δεν ξεπέρασε το 7% κατά μέσο όρο για οποιοδήποτε μοντέλο (Πίνακας 21).



Εικόνα 18. Εξέταση της ρυθμιστικής επίδρασης της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της σεξουαλικής λειτουργίας και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV.

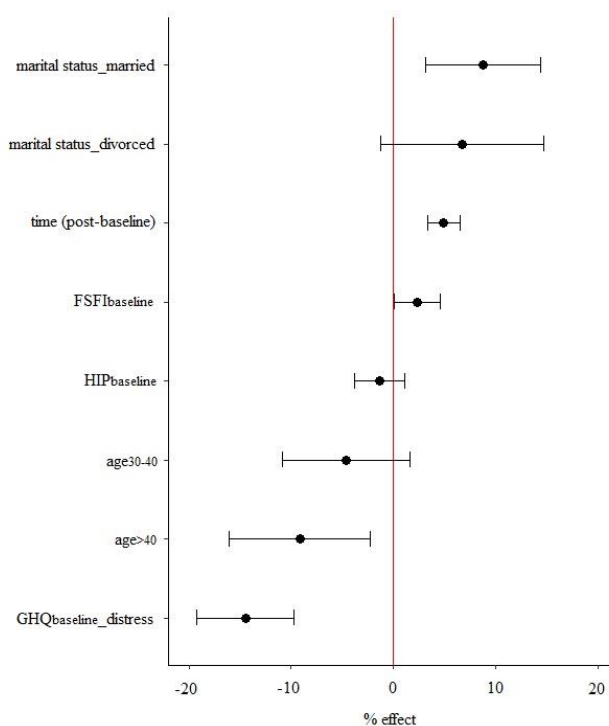
Πίνακας 21. Σύγκριση μοντέλων για την επίδραση της της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην σεξουαλική λειτουργία σε γυναίκες με HPV λοίμωξη. Οι εκτιμήσεις παρέχονται ως mean (90%CrI).

	Μοντέλο 1*	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3	Μοντέλο 4
	FSFI~1+ZHIP	FSFI~1+GHQ28	FSFI~1+ZHIP+GHQ28	FSFI~1+ZHIP+GHQ28+ZHIP:GHQ28
Intercept	26.2 [25.5, 26.9]	26.7 [25.6, 27.5]	26.5 [25.6, 27.3]	26.3 [25.5, 27.2]
HIP slope	-3.6% [-6.0, -1.2]	-	-3.0% [-5.6, -0.4]	-4.5% [-7.8, -1.1]
GHQ-28 slope	-	-5.3% [-10.1, -0.4]	-3.1% [-8.4, 2.3]	-3.8% [-9.2, 1.8]
HIP x GHQ-28 slope	-	-	-	4.0% [-1.4, 9.6]
Residual variation	21.1% [19.0, 23.4]	21.3% [19.1, 23.6]	21.0 [18.9, 23.3]	18.9 [17.0, 21.0]
Bayesian R²	4.1 [0.2, 10.7]	2.4 [0.0, 7.5]	5.1 [0.5, 12.0]	6.4 [1.2, 13.8]
Model weights	38.9	12.7	25.3	23.1

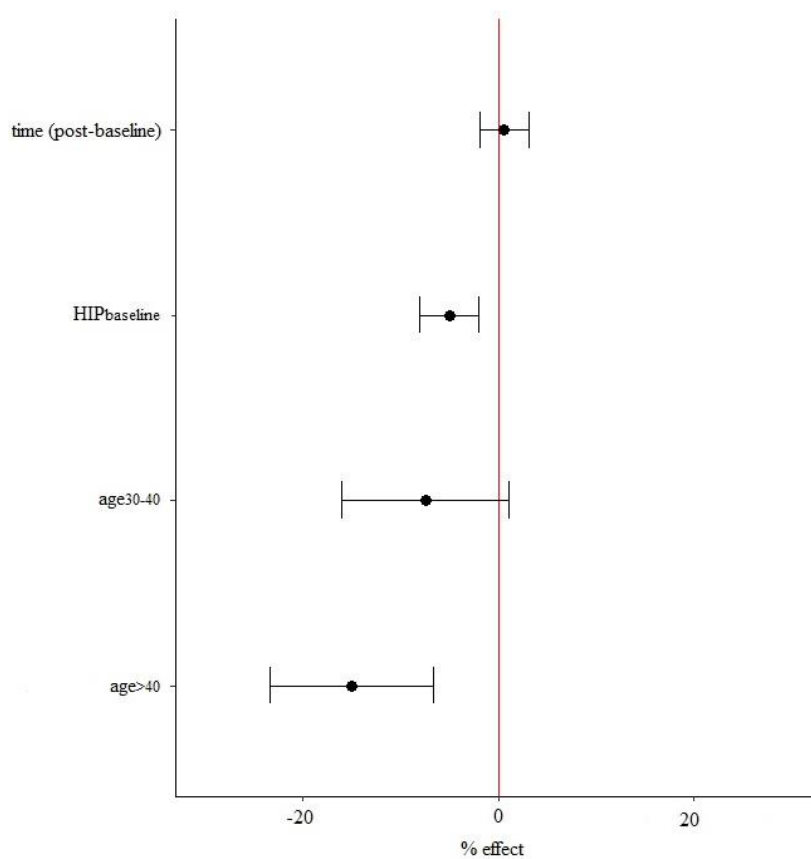
5.12 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ HPV ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (HIP) ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (LSI) ΚΑΙ ΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ (FSFI)

Σχετικά με την προοπτική διερεύνηση της επίδρασης του ψυχοκοινωνικού φορτίου στην ποιότητα ζωής και στην σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη διαπιστώθηκε ότι κατά το πέρας της περιόδου παρατήρησης (T₂):

- i. το LSI βελτιώθηκε σημαντικά κατά 5.0% [3.3; 6.5], $p < 0.001$ κατά μέσο όρο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα αναφοράς (T₁) (50.2 [47.9; 52.9]). Καλύτερη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την φάση T₁ είχε ως επίδραση υψηλότερο LSI κατά την φάση T₂ κατά 2.4% ([0.4; 4.4], $p = 0.033$) κατά μέσο όρο. Υψηλότερη σχετιζόμενη με τον HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση κατά την έναρξη της περιόδου παρατήρησης δεν είχε σαφή επίδραση στο LSI (-1.4% [-4.0; 0.9], $p = 0.244$) κατά μέσο όρο, ενώ γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την φάση T₁ συνδέθηκε με χαμηλότερο LSI στην φάση T₂ (-13.3% [-16.9; -9.2], $p < 0.001$) κατά μέσο όρο. Οι παντρεμένες γυναίκες είχαν σημαντικά καλύτερο LSI σε σύγκριση με τις ανύπαντρες γυναίκες (9.0% [3.3; 14.5], $p = 0.002$) κατά μέσο όρο και οι γυναίκες άνω των 40 ετών είχαν σημαντικά χειρότερο LSI σε σύγκριση με τις γυναίκες μικρότερες των 30 ετών (-8.8% [-14.6; -2.5], $p = 0.008$) κατά μέσο όρο. Οι επιδράσεις των επιπέδων των προβλεπτικών μεταβλητών παρουσιάζονται στην Εικόνα 19.
- ii. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε μια ασήμαντη μεταβολή για την σεξουαλική λειτουργικότητα (FSFI) στο τέλος της περιόδου παρατήρησης κατά 0.7% [-1.8; 3.1], $p = 0.583$ κατά μέσο όρο από ένα αρχικό επίπεδο 28.7 [26.8; 30.8]. Υψηλότερη σχετιζόμενη με τον HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση κατά την έναρξη (T₁) συσχετίστηκε με σημαντικά χειρότερο FSFI κατά το πέρας της περιόδου παρατήρησης (T₂) (-4.9% [-7.7; -2.0], $p = 0.001$) κατά μέσο όρο. Οι γυναίκες άνω των 40 ετών είχαν σημαντικά χειρότερο σεξουαλική λειτουργικότητα (FSFI) σε σύγκριση με γυναίκες μικρότερες των 30 ετών (-14.1% [-21.1; -6.8], $p < 0.001$) κατά μέσο όρο. Οι επιδράσεις των επιπέδων των προβλεπτικών μεταβλητών παρουσιάζονται στην Εικόνα 20.



Εικόνα 19. Συντελεστές μοντέλου για το LSI (μέσος όρος % [95%CI]). Για τις συμμεταβλητές (FSFI_{baseline}, HIP_{baseline}) τα αποτελέσματα δίνονται ως η % μεταβολή στο αποτέλεσμα για αύξηση κατά 1SD.



Εικόνα 20. Συντελεστές μοντέλου για το FSFI (μέσος όρος % [95%CI]). Για τις συμμεταβλητές (HIP_{baseline}) τα αποτελέσματα δίνονται ως η % μεταβολή στο αποτέλεσμα για αύξηση κατά 1SD.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν α. η διερεύνηση του αντίκτυπου της HPV λοίμωξης στην ψυχική υγεία, με την εμφάνιση συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, τη σεξουαλική λειτουργικότητα και την ικανοποίηση από τη ζωή, β. η εκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών και ψυχολογικών παραγόντων που επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη και γ. η εκτίμηση της μεταβολής των κλιμάκων FSFI, GHQ-28 & LSI μεταξύ T₁ και T₂, δ. η διερεύνηση τυχόν ρύθμισης (moderation) της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην επίδραση της σχετιζόμενης με την HPV λοίμωξη ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και ε. η προοπτική διερεύνηση της επίδρασης της σχετιζόμενης με την HPV λοίμωξη ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών πρόσφατα διεγνωσμένων με HPV λοίμωξη.

Τα περιγραφικά αποτελέσματα της παρούσας διατριβής κατέδειξαν ότι κατά την αρχική φάση (T₁) ~1/3 του δείγματος ανέφερε μέτρια ψυχοκοινωνική επιβάρυνση, οι άγαμες συμμετέχουσες είχαν στατιστικά σημαντική αυξημένη επίπτωση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης, 53% του δείγματος είχε επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργικότητα, ανεξάρτητα από την οικογενειακή κατάσταση και την ψυχολογική επιβάρυνση, ενώ διαπιστώθηκε και συσχέτιση του αντίκτυπου της μόλυνσης HPV με την γενική ψυχολογική δυσφορία (GHQ-28) και την ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Κατά το πέρας της περιόδου παρατήρησης (T₂) μόλις το 6% του δείγματος ανέφερε μέτρια ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (έναντι 29% κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης), οι άγαμες γυναίκες εξακολουθούσαν να έχουν στατιστικά σημαντική αυξημένη επίπτωση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης, 38% (έναντι 53% κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης) του δείγματος είχε επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργικότητα, ανεξάρτητα από την οικογενειακή κατάσταση και την ψυχολογική επιβάρυνση, ενώ παρέμεινε η συσχέτιση του αντίκτυπου της μόλυνσης HPV με την γενική ψυχολογική δυσφορία (GHQ-28) και την ικανοποίηση από τη ζωή (LSI).

Σε πρώτο στάδιο οι μονομεταβλητές αναλύσεις μας κατέδειξαν περαιτέρω τα χαρακτηριστικά των ασθενών που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητά τους. Η οικογενειακή κατάσταση και τα παιδιά είχαν αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Ομοίως, η ηλικία και ο συνολικός αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων επηρέασαν το σεξουαλική λειτουργικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν γενικά με τη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας ανέφεραν

μεγαλύτερη σεξουαλική δυσαρέσκεια έξι μήνες μετά τη διάγνωση του HPV (Santos et al., 2019), ενώ μπορεί οι νεότερες να αντιμετωπίζουν καλύτερα τις στενές σχέσεις και τους συντρόφους τους (Leite et al., 2018). Επιπλέον, συγκεκριμένοι γονότυποι HPV σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα άγχους που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής (Alay et al., 2020). Ωστόσο, αντίθετα με όσα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, στην παρούσα μελέτη δεν εντοπίστηκαν ισχυρές ενδείξεις ότι το μορφωτικό επίπεδο επηρεάζει είτε την ποιότητα ζωής είτε τη σεξουαλική λειτουργικότητα (Leite et al., 2018). Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι οι επιπτώσεις των κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τα πολιτισμικά, κοινωνικά και οικονομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που ερευνάται (Sikorska et al., 2023).

Σε δεύτερο στάδιο η ανάλυση ρύθμισης για την ποιότητα ζωής διαπίστωσε, μετά από στάθμιση για την ψυχολογική δυσφορία, ότι υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV έχει ως αποτέλεσμα -2.9% [-5.3; -0.5] χαμηλότερη ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) κατά μέσο. Επιπλέον, αφού ληφθεί υπόψη η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, η ύπαρξη γενικής ψυχολογικής δυσφορίας σχετίζεται με -15.1% [-19.3%; -10.7%], χαμηλότερο LSI κατά μέσο όρο. Παραταύτα, δεν διαπιστώθηκαν ισχυρές ενδείξεις για ρυθμιστική επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της ικανοποίησης από τη ζωή (1.5% [-3.4; 6.6]). Όσον αφορά την ανάλυση ρύθμισης για τη σεξουαλική λειτουργικότητα, υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV σχετίστηκε με -3.6% [-6.0; -1.2] χειρότερη σεξουαλική λειτουργία κατά μέσο όρο. Κατά συνέπεια, δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις για ρυθμιστική επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης του HPV και της σεξουαλικής λειτουργίας (4.0% [-1.4; 9.6]).

Στο τρίτο στάδιο η προοπτική μελέτη διαπίστωσε ότι η ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) παρουσίασε σημαντική βελτίωση κατά 5.0% [3.3; 6.5] κατά μέσο όρο σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα αναφοράς. Καλύτερη σεξουαλική λειτουργία κατά την φάση T₁ είχε ως επίδραση 2.4% [0.4; 4.4] υψηλότερο LSI κατά την φάση T₂ κατά μέσο όρο. Υψηλότερη σχετιζόμενη με τον HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση κατά την φάση T₁ δεν είχε σαφή επίδραση στο LSI (-1.4% [-4.0; 0.9]) κατά μέσο όρο, ενώ γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την φάση T₁ συνδέθηκε με -13.3% [-16.9; -9.2] χαμηλότερο LSI κατά την φάση T₂ κατά μέσο όρο. Οι έγγαμες γυναίκες είχαν 9.0% [3.3; 14.5] καλύτερο LSI σε σύγκριση με τις άγαμες γυναίκες κατά μέσο όρο και οι γυναίκες άνω των 40 ετών είχαν -8.8% [-14.6; -2.5] χειρότερο LSI σε σύγκριση με τις γυναίκες μικρότερες των 30 ετών κατά μέσο όρο.

Αναφορικά με τις αναλύσεις ρύθμισης κατά την T1, Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η μόλυνση από τον HPV έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, κυρίως λόγω των αυξημένων επιπέδων άγχους και αγωνίας (Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Dodd et al., 2020; Lee et al., 2019). Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η κλίμακα ικανοποίησης από τη ζωή, καθώς είναι ευρύτερη από άλλα εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής, συμβάλλοντας σε μια πιο ακριβή εκτίμησή της. Επιπλέον, η μειωμένη ποιότητα ζωής μπορεί να συσχετίζεται τόσο με σχετιζόμενες με τον HPV όσο και με μη σχετιζόμενες με τον HPV παραμέτρους, επομένως προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV στην ποιότητα ζωής, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη και να σταθμιστεί και η επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην ποιότητα ζωής.

Τα αποτελέσματά μας κατέδειξαν τόσο τη γενική ψυχολογική δυσφορία όσο και την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής, αν και η γενική ψυχολογική δυσφορία από μόνη της ήταν ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας ικανοποίησης από τη ζωή συγκριτικά με την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται μόνο με τον HPV (~20% έναντι ~9% της επεξηγημένης μεταβλητότητας στην ικανοποίηση από τη ζωή) (Πίνακας 21, Μοντέλο 2 έναντι Μοντέλου 1). Ωστόσο, υπήρξε μια ουσιαστική μοναδική επίδραση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV στην ικανοποίηση από την ζωή, αφού σταθμίστηκαν διαφορές λόγω ψυχολογικής δυσφορίας (Μοντέλο 3). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι για δύο τυχαίες συμμετέχουσες με την ίδια ψυχολογική δυσφορία, υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV συσχετίζεται με 3% χαμηλότερη ικανοποίηση από τη ζωή κατά μέσο όρο, επομένως ο αντίκτυπος που σχετίζεται με τον HPV στην ποιότητα ζωής είναι σημαντικός, ακόμη και όταν ληφθεί υπόψη η ανεξάρτητη επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από τη μικρή αύξηση της επεξηγημένης διακύμανσης στην ικανοποίηση από τη ζωή (Πίνακας 22, Μοντέλο 3 έναντι Μοντέλου 2). Παρατηρήσαμε περαιτέρω ότι η επίδραση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV δεν εξαρτάται από το επίπεδο γενικής ψυχολογικής δυσφορίας. Δηλαδή, δεν υπάρχει περαιτέρω μείωση της ικανοποίησης από τη ζωή που σχετίζεται με υψηλότερο HIP σε συμμετέχουσες με πιθανή δυσφορία σε σύγκριση με συμμετέχουσες χωρίς πιθανή δυσφορία (Πίνακας 22, Μοντέλο 4).

Η ικανοποίηση από τη ζωή είναι ένας γενικός δείκτης για την αξιολόγηση της αντίληψης των γυναικών που έχουν μολυνθεί από τον HPV για την ποιότητα της ζωής τους. Η ικανοποίηση από τη ζωή επηρεάζεται από διάφορους σωματικούς, ψυχολογικούς και

κοινωνικούς παράγοντες που θεωρούνται σημαντικοί στις γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HPV και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ευημερίας και της ποιότητας ζωής. Ενώ, το ερωτηματολόγιο HIP θεωρείται συγκεκριμένο για την εκτίμηση του ψυχοκοινωνικού αντικτυπου της λοίμωξης, η δυσαρέσκεια από τη ζωή (και επομένως, οι μειώσεις στην ποιότητα ζωής) μπορεί να προκύψει και από άλλες πηγές (Woodhall et al., 2011). Υπό αυτό το πρίσμα, η συμπερίληψη του GHQ-28 στην παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη γενική ψυχολογική δυσφορία που δεν αφορά άμεσα την HPV λοίμωξη. Αυτό το αυτοαναφερόμενο εργαλείο μέτρησης προσυμπτωματικού ελέγχου 28 στοιχείων χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πιθανής ψυχολογικής διαταραχής και εντοπίζει δύο βασικές ανησυχίες: την αδυναμία εκτέλεσης φυσιολογικών λειτουργιών και την εμφάνιση νέων και οδυνηρών φαινομένων (Sterling, 2011). Προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τόσο το HIP (Drolet et al., 2012; Kwan et al., 2010; Leite et al., 2019; Atallah et al., 2022a; Atallah et al., 2022b; Garces-Palacio et al., 2019) όσο και διάφορες εκδοχές του GHQ (Chadwick et al., 2022; Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020; Dodd et al., 2020; Lee et al., 2019) για να εκτιμήσουν την επίπτωση της HPV λοίμωξης. Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες οι υποκείμενες διαστάσεις αυτών των εργαλείων μέτρησης (ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV και γενική ψυχολογική δυσφορία) έχουν θεωρηθεί ως αποτελέσματα και όχι ως προγνωστικοί παράγοντες. Η παρούσα διατριβή είναι η πρώτη που εξέτασε τη ικανότητα αυτών των ψυχομετρικών εργαλείων ως προγνωστικών παραγόντων της ικανοποίησης από τη ζωή και της ποιότητας ζωής γενικά. Η υψηλότερες τιμές στο HIP συσχετίζονται με ~3% χαμηλότερο LSI κατά μέσο όρο, ανεξάρτητα από την ύπαρξη δυσφορίας. Ομοίως, συμμετέχουσες με γενική ψυχολογική δυσφορία έχουν ~15% χαμηλότερο LSI κατά μέσο όρο, ανεξάρτητα από τα επίπεδα HIP. Το γεγονός ότι και τα δύο εργαλεία εντόπισαν σημαντικές επιδράσεις υποδηλώνει ότι και τα δύο θα μπορούσαν να χρησιμοποιούνται σε κλινικό πλαίσιο και ότι οι υποκείμενες διαστάσεις ενδέχεται να απαιτούν διαφορετικές παρεμβάσεις, προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής στις γυναίκες με HPV λοίμωξη.

Αντίθετα, η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, αλλά όχι η γενική ψυχολογική δυσφορία συνέβαλε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της γυναικείας σεξουαλικής λειτουργικότητας. Ωστόσο, το ποσοστό της εξηγούμενης διακύμανσης ήταν μικρό. Η μειωμένη σεξουαλική λειτουργικότητα μετά από μόλυνση από HPV έχει τεκμηριωθεί καλά (Alay et al., 2020; Sakin et al., 2019; Michaan et al., 2022). Επιπλέον, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι δεκατρείς από τις δεκαπέντε μελέτες που συμπεριλήφθηκαν επαλήθευσαν τη σεξουαλική δυσλειτουργία (Sikorska et al.,

2023). Οι πιο συχνές ανησυχίες που αναφέρθηκαν από ασθενείς με μόλυνση με HPV σχετικά με τη σεξουαλική λειτουργικότητα περιλαμβάνουν την επιθυμία, τη διέγερση, την εμπειρία οργασμού και την ικανοποίηση από τον οργασμό (Mercan et al., 2019, Rosen et al., 2010, Conaglen et al., 2001). Μια επαληθευμένη λοίμωξη από τον HPV μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας ή μετατροπή της σεξουαλικής δραστηριότητας σε μια δυσάρεστη εμπειρία (Hsu et al., 2018; McCaffery et al., 2004; Nagele et al., 2016; Pereira-Caldeira et al., 2020). Στην πραγματικότητα, μια αρνητική επίδραση στη σεξουαλική λειτουργικότητα εμφανίζεται στο ~87% των μελετών που αναλύθηκαν (Sikorska et al., 2023). Η σεξουαλική δυσλειτουργία προκύπτει κυρίως από αισθήματα ντροπής και απώλειας θηλυκότητας που μπορεί, επίσης, να επηρεάσουν τη σχέση με τον σύντροφο (Markovic-Denic et al., 2018; Ngu et al., 2018). Επιπλέον, το οικογενικό δυναμικό της λοίμωξης από HPV σχετίζεται με αυξημένο άγχος και/ή φόβο (de Kok et al., 2018; Phillips et al., 2016). Περαιτέρω, οι Ferenidou et al. (2012) μαζί με την εξασθενημένη σεξουαλική επιθυμία επεσήμαναν τον πόνο που ανέφεραν οι γυναίκες κατά τη σεξουαλική επαφή και την φόβο μετάδοσης στον σύντροφο, ο οποίος επιδεινώνεται σε ασθενείς με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων (Atallah et al., 2022; Nagele et al., 2016). Αυτές οι υποκείμενες επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργικότητα είναι πιθανώς πολύ συγκεκριμένες για να μπορέσουν να «ανιχνευθούν» από ένα ερωτηματολόγιο που εκτιμά τη γενική ψυχολογική δυσφορία. Αντίθετα, οι επτά τομείς του εργαλείου HIP (HPV impact profile) αντιμετωπίζουν άμεσα αυτά τα θέματα που σχετίζονται με τη λοίμωξη.

Οι Leite et al. (2019) έχουν αναφέρει στο παρελθόν θετική συσχέτιση (~0.34) μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV και της σεξουαλικής δυσαρέσκειας (Leite et al., 2019). Αυτοί οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το εργαλείο Index of Sexual Satisfaction (ISS) (Hudson et al., 1992) που αποτελείται από 25 στοιχεία και αξιολογεί τον βαθμό σεξουαλικής δυσαρέσκειας και στο οποίο υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα σεξουαλικής δυσαρέσκειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μικρό μέγεθος της αναφερόμενης συσχέτισης ισοδυναμεί με συντελεστή προσδιορισμού (R^2) 0.116 που δείχνει ότι το ποσό της εξηγούμενης διακύμανσης στη σεξουαλική δυσαρέσκεια ήταν ~11,6%. Το μικρό μέγεθος της παραπάνω συσχέτισης είναι παρόμοιο με τις αναφερόμενες τιμές μας (Πίνακας 23, Μοντέλο 1). Έτσι, φαίνεται ότι η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV αντιπροσωπεύει μόνο το ~7-12% της εξηγούμενης διακύμανσης της σεξουαλικής λειτουργικότητας. Ως εκ τούτου, το μικρό ποσοστό εξηγούμενης διακύμανσης στη σεξουαλική λειτουργικότητα υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που

συμβάλλουν σε αυτή, εκτός από την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση και οι οποίοι πιθανώς χρειάζονται πρόσθετα εργαλεία για να εντοπιστούν.

Συγκρίνοντας τον αντίκτυπο της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV και της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην ικανοποίηση από τη ζωή και τη σεξουαλική λειτουργικότητα, το καλύτερο μοντέλο μας αντιπροσώπευε ~6 φορές μεγαλύτερη διακύμανση για το πρώτο έναντι του δευτέρου (Πίνακας 22, Μοντέλο 3 έναντι Πίνακας 23, Μοντέλο 1). Η ισχυρότερη συμβολή των προγνωστικών μας μεταβλητών στην ποιότητα ζωής και όχι στη σεξουαλική λειτουργικότητα μπορεί πιθανότατα να συνδέεται με τον φόβο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζεται με τη μόλυνση από HPV. Ο φόβος αυτός αντιπροσωπεύει μια σημαντική απειλή για τις γυναίκες, καθώς θεωρείται ένας συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος και ένας από τους πιο κοινούς παράγοντες θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο μεταξύ των γυναικών (McBride et al., 2021; Nyaaba et al., 2023). Επιπλέον, το ευρύτερο φάσμα της ποιότητας ζωής πιθανώς ενσωματώνει τη διακύμανση που σχετίζεται με τον πιο συγκεκριμένο τομέα της σεξουαλικής λειτουργικότητας.

Η ποιότητα ζωής έχει προηγουμένως εκτιμηθεί για ασθένειες που σχετίζονται με λοίμωξη από HPV σε γυναίκες (Lee et al., 2019; Rask et al., 2019; Nahidi et al., 2018; Drollet et al., 2012; Sénécal et al., 2011; McCaffery et al., 2010). Για παράδειγμα, η ποιότητα ζωής ήταν χαμηλότερη στις γυναίκες με ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV συγκριτικά με δείγμα υγιών γυναικών. Επιπλέον, φάνηκε ότι οι γυναίκες με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων (GW) αναφέρουν μεγαλύτερη ψυχοκοινωνική επίδραση σε σχέση με γυναίκες με άλλες επιλεγμένες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV (Lee et al., 2019). Ομοίως, οι γυναίκες με γεννητικά κονδυλώματα έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τα επίπεδα που καταγράφονται στον γενικό πληθυσμό (Sénécal et al., 2011).

Αντίθετα, οι Rask et al. (2019) αναφέρουν ότι οι γυναίκες με μη φυσιολογικά αποτελέσματα τεστ Παπανικολάου (αλλά όχι λοίμωξη από HPV καθεαυτή) έχουν καλή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL), ενώ αναφέρουν αυξημένα επίπεδα άγχους, αλλά όχι κατάθλιψη. Επιπλέον, η επίγνωση της σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης (STI) και της φύσης του HPV δεν επηρέασε την HRQoL των γυναικών. Ομοίως, αν και οι ασθενείς με κονδυλώματα αναφέρουν υψηλότερο άγχος και κατάθλιψη από τις υγιείς μάρτυρες, η ποιότητα ζωής δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Nahidi et al., 2018). Σε μια προοπτική μελέτη, οι Drollet et al. (2012) αναφέρουν ότι η φτωχότερη ποιότητα ζωής, που τεκμηριώθηκε σε γυναίκες μετά από ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα του επιχρίσματος τραχήλου της μήτρας, σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικό αποτέλεσμα του

επιχρίσματος τραχήλου της μήτρας, είχε υποχωρήσει 3 μήνες αργότερα. Φαίνεται ότι η ποιότητα ζωής βελτιώνεται σε διάστημα ενός έτους, ανεξάρτητα από τη μέθοδο διαλογής για τη διαχείριση οριακών μη φυσιολογικών επιχρισμάτων τραχήλου της μήτρας (McCaffery et al., 2010).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή προσπαθεί να καλύψει ένα ερευνητικό κενό σχετικά με την προοπτική αξιολόγηση της ικανοποίησης από τη ζωή σε γυναίκες που διαγνώστηκαν πρόσφατα με HPV-λοίμωξη. Η ικανοποίηση από τη ζωή σε γυναίκες με λοίμωξη από HPV μπορεί να επηρεαστεί με διάφορους τρόπους. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι μια διάγνωση HPV(+) μπορεί να οδηγήσει σε άγχος, stress και κατάθλιψη (Atallah et al., 2022; Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Garcés-Palacio et al., 2019; Kwan et al., 2011). Επιπλέον, ενώ οι περισσότερες λοιμώξεις από HPV εξαφανίζονται από μόνες τους, οι επίμονες λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά προβλήματα υγείας (δηλαδή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή άλλους καρκίνους του γεννητικού συστήματος), ο δε φόβος της εξέλιξης της νόσου έχει αναφερθεί ότι είναι οδυνηρός (Nagele et al., 2016). Επιπλέον, ο HPV μπορεί να επηρεάσει τις σεξουαλικές σχέσεις, καθώς οι γυναίκες μπορεί να ντρέπονται ή να ανησυχούν για τη μετάδοση του ιού στους συντρόφους (Alay et al., 2020; Leite et al., 2018; Sakin et al., 2019), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη σεξουαλική δραστηριότητα και την οικειότητα. Από την άλλη πλευρά, ορισμένες γυναίκες εκφράζουν έλλειψη εμπιστοσύνης και ανησυχίες σχετικά με την πιστότητα του σύντροφό τους (Bennett et al., 2019). Επιπλέον, οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με HPV μπορεί να καλούνται να διαχειριστούν συχνές ιατρικές επισκέψεις για παρακολούθηση, θεραπεία ή προληπτική φροντίδα (όπως το τεστ Παπανικολάου και οι εμβολιασμοί HPV), οι οποίες μπορεί να είναι χρονοβόρες και δαπανηρές, ενώ η έλλειψη κατανόησης της φύσης της λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες αντιλήψεις (Drollet et al., 2012; Sakin et al., 2019).

Φαίνεται ότι μια περίοδος παρατήρησης 6 μηνών είναι αρκετή για μια σημαντική βελτίωση 5.0% στην ποιότητα ζωής. Με βάση την παραπάνω σύνδεση μεταξύ ποιότητας ζωής και λοίμωξης HPV, ο πιο ισχυρός μηχανισμός για την προβλεπόμενη βελτίωση είναι πιθανώς η μείωση του stress ή/και του άγχους μέσω μιας διαδικασίας προσαρμογής [Fei Ngu et al., 2018; Drolet et al., 2012; Garcés-Palacio et al., 2019; Hsu et al., 2018; Kwan et al., 2011; Marlow et al., 2022]. Για παράδειγμα, οι Marlow et al. (2022) κατέδειξαν ότι η αρχική αρνητική επίδραση ενός HPV-θετικού αποτελέσματος προσυμπτωματικού ελέγχου στο άγχος και την αγωνία μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και στους 6 μήνες δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο άγχος ή τη δυσφορία για τις HPV-θετικές γυναίκες σε σύγκριση με τις γυναίκες από την ομάδα ελέγχου. Ομοίως, οι Santos et al. (2022) εξέτασαν τις αλλαγές

στην κλίμακα HIP σε 209 γυναικών που διαγνώστηκαν με HPV σε μια περίοδο παρατήρησης 12 μηνών. Η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, αλλά μόνο για εκείνες τις ασθενείς με λοίμωξη μικρής διάρκειας ή χαμηλού κινδύνου (Santos et al., 2022). Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, φαίνεται ότι 6- έως 12 μήνες είναι επαρκείς για την αντιμετώπιση ενός θετικού τεστ HPV και αυτό αντανακλάται τόσο στο μειωμένο στρες/άγχος όσο και στη βελτιωμένη ποιότητα ζωής [Drolet et al., 2012]. Αντίθετα, σε περιπτώσεις HPV λοίμωξης υψηλού κινδύνου ή/και μακράς διάρκειας, η ποιότητα ζωής μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου (Hsu et al., 2018). Οι γυναίκες με HPV χαμηλού κινδύνου θα έχουν συνήθως μια ασυμπτωματική πορεία της νόσου, με ελάχιστη επιβάρυνση στις καθημερινές δραστηριότητες. Αντίθετα, οι γυναίκες με HPV υψηλού κινδύνου μπορεί να χρειαστούν πιο εντατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες πιθανότατα θα επιδράσουν αρνητικά στην ποιότητα ζωής (Kwan et al., 2011; Nahidi et al., 2018), αν και αυτό δεν υποστηρίζεται από άλλους συγγραφείς (Andreassen et al., 2019; Sakin et al., 201).

Η καλύτερη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την έναρξη της περιόδου παρατήρησης (T₁), η γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την έναρξη της περιόδου παρατήρησης, η οικογενειακή κατάσταση και η ηλικία ήταν όλα προγνωστικοί παράγοντες της ποιότητας ζωής. Η γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την έναρξη είχε την πιο έντονη επίδραση στην ποιότητα ζωής (LSI)(~13.5%), ακολουθούμενη από την οικογενειακή κατάσταση (~9.0% για τις έγγαμες έναντι των άγαμων γυναικών), την ηλικία (~9,0% για τις γυναίκες άνω των 40 ετών έναντι των γυναικών κάτω των 30 ετών) και τέλος την καλύτερη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την έναρξη της περιόδου παρατήρησης (~2,5%). Δεδομένου ότι η γενική ψυχολογική δυσφορία είναι υψηλότερη στις HPV θετικές γυναίκες σε σύγκριση με τις HPV αρνητικές [Dodd et al., 2020; Chadwick et al., 2022; Marlow et al., 2022; McBride et al., 2020], μπορεί εντός του θετικού HPV πληθυσμού, εκείνες που αντιμετωπίζουν καλύτερα τη δυσφορία να είναι πιο πιθανό να εκφράσουν καλύτερη ποιότητα ζωής. Οι άγαμες γυναίκες, καθώς και οι μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες είχαν πτωχότερη ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Αν και η ποιότητα ζωής βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης τόσο για τις άγαμες όσο και για τις μεγαλύτερες γυναίκες, οι δύο αυτές κατηγορίες έχουν σταθερά φτωχότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τις έγγαμες ή τις νεότερες γυναίκες αντίστοιχα. Όσον αφορά στην ηλικία, οι νεότερες γυναίκες μπορεί να αντιμετωπίζουν καλύτερα τις στενές σχέσεις και τους συντρόφους τους (Leite et al., 2018).

Όσον αφορά στην οικογενειακή κατάσταση, οι άγαμες γυναίκες μπορεί να βιώσουν αυξημένο άγχος και φόβο για τη σύναψη νέων σχέσεων και την οικειότητα. Οι ανησυχίες σχετικά με την αποκάλυψη της κατάστασης του HPV σε πιθανούς μελλοντικούς συντρόφους μπορεί να οδηγήσουν σε άγχος και μειωμένη σεξουαλική εμπιστοσύνη. Επιπλέον, το εσωτερικευμένο στίγμα που σχετίζεται με τα ΣΜΝ μπορεί να είναι πιο έντονο, οδηγώντας σε συναισθήματα απομόνωσης ή αμηχανίας σε κοινωνικές καταστάσεις (Nagpal et al., 2020). Τέλος, η πίεση του ραντεβού μπορεί να ενταθεί από φόβους απόρριψης ή παρεξηγήσεις που σχετίζονται με τον HPV, επηρεάζοντας δυνητικά την προθυμία τους να επιδιώξουν νέες σχέσεις. Αντίθετα, οι έγγαμες γυναίκες μπορεί να έχουν ένα πιο σταθερό σύστημα υποστήριξης, το οποίο μπορεί να βοηθήσει στον μετριασμό των συναισθημάτων άγχους ή αγωνίας. Η συζήτηση γύρω από τον HPV με τον σύζυγο μπορεί να αποτελεί μια σημαντική πρόκληση, αλλά μπορεί επίσης να ενισχύσει την οικειότητα μέσω ανοιχτού διαλόγου.

Η γυναικεία σεξουαλική λειτουργικότητα έχει επίσης μελετηθεί μετά από θετικό αποτέλεσμα για HPV [Mercan et al., 2019; Sakin et al., 2019; Ferenidou et al., 2012; Leite et al., 2018; Conaglen et al., 2001; Maggino et al., 2007; Nagele et al., 2016; Nagele et al., 2019]. Οι Sakin et al. (2019) δεν ανέφεραν διαφορές μεταξύ HPV θετικών και HPV αρνητικών γυναικών, χρησιμοποιώντας τόσο την κλίμακα Σεξουαλικών Εμπειριών της Αριζόνα (ASEX) όσο και τον Δείκτη Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας (FSFI). Αντίθετα, οι Mercan et al., (2019) κατέδειξαν ότι οι HPV θετικές γυναίκες είχαν σημαντική έκπτωση στη σεξουαλική λειτουργικότητα σε σύγκριση με τις HPV αρνητικές γυναίκες και ότι αυτή η έκπτωση δεν σχετίζεται με την κατάθλιψη ή το άγχος. Ομοίως, οι Ferenidou et al. (2012) ανέφεραν μειωμένα επίπεδα σεξουαλικού ενδιαφέροντος και επιθυμίας, καθώς και μειωμένη συχνότητα σεξουαλικής επαφής.

Πιθανότατα υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους μια HPV λοίμωξη μπορεί να επηρεάσει σε βάθος χρόνου τη σεξουαλική λειτουργικότητα στις γυναίκες. Το άγχος ή το stress που σχετίζεται με τη διάγνωση του HPV μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη λίμπιντο ή διέγερση [Ferenidou et al., 2012]. Μια επαληθευμένη λοίμωξη από HPV μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας ή μετατροπή της σεξουαλικότητας σε μια δυσάρεστη εμπειρία (Hsu et al., 2018). Επιπλέον, οι ανησυχίες για τις επιπτώσεις στην υγεία ή η μετάδοση στους συντρόφους μπορεί να δημιουργήσουν ψυχικά εμπόδια στη σεξουαλική απόλαυση [Atallah et al., 2022]. Ορισμένες γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν σωματικά συμπτώματα που σχετίζονται με τον ιό HPV. Οι παθήσεις που σχετίζονται με τον HPV (δηλαδή προκαρκινικές αλλαγές) μπορεί να περιλαμβάνουν ιατρικές διαδικασίες που είναι πιθανό να επηρεάσουν προσωρινά τη σεξουαλική λειτουργικότητα ή την άνεση [Nagele et al.,

2016]. Ωστόσο οι ίδιοι ερευνητές, σε μεταγενέστερη μελέτη του ίδιου δείγματος διαπίστωσαν ότι σε βάθος χρόνου οι ασθενείς ανταπεξέρχονται σε μεγάλο βαθμό απέναντις απαιτήσεις της κλινικής τους κατάστασης [Nagele et al., 2019].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν μια ασήμαντη αλλαγή στο FSFI κατά 0.7% (-1.8; 3.1) κατά μέσο όρο. Η υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV κατά την έναρξη και η ηλικία ήταν οι μόνοι προγνωστικοί παράγοντες της σεξουαλικής λειτουργικότητας. Η ηλικία είχε έντονη επίδραση στη σεξουαλική λειτουργικότητα (~14,0% σε γυναίκες άνω των 40 ετών σε σύγκριση με γυναίκες μικρότερες των 30 ετών). Οι μεγαλύτερες γυναίκες φαίνεται να έχουν καλύτερη επίγνωση των πιθανών επιπτώσεων του HPV στην υγεία, όπως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ανησυχία για τη σεξουαλική υγεία και τακτικές εξετάσεις (Waller et al., 2024). Αυτή η επίγνωση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη σεξουαλική τους εμπιστοσύνη. Επιπλέον, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να εμφανίσουν σωματικές αλλαγές που σχετίζονται με τη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης και οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τη σεξουαλική λειτουργικότητα. Οι ανησυχίες για τον HPV είναι πιθανό να επιδεινώσουν αυτές τις προκλήσεις, καθιστώντας τις συζητήσεις για τη σεξουαλική υγεία ακόμη πιο κρίσιμες. Όσον αφορά στην ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, η υψηλή επιβάρυνση συσχετίζεται με περισσότερο άγχος, αποφυγή οικειότητας και χαμηλή αυτοεκτίμηση, επηρεάζοντας αρνητικά τις σεξουαλικές τους εμπειρίες [Ferenidou et al., 2012]. Αντίθετα, οι γυναίκες με χαμηλή επιβάρυνση μπορεί να επιδεικνύουν καλύτερη συναισθηματική ανθεκτικότητα, ανοιχτή επικοινωνία και υψηλότερη σεξουαλική εμπιστοσύνη, συμβάλλοντας σε πιο θετικές σεξουαλικές εμπειρίες [Leite et al., 2018].

Πέρα από τα αποτελέσματα, είναι σημαντικό να αναφερθούν και ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Αυτή η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο, και, κατά συνέπεια, το μέγεθος του δείγματος μπορεί να θεωρηθεί μικρό, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει την υποεκπροσώπηση ορισμένων στρωμάτων. Το δείγμα στρατολογήθηκε από μια πανεπιστημιακή γυναικολογική κλινική, όπου μπορεί να αναμένεται μεγαλύτερος αριθμός συμμετεχουσών με ενεργό HPV σε σύγκριση με ένα τυχαίο δείγμα πληθυσμού. Αυτό θα μπορούσε να είναι μια πιθανή μεροληψία επιλογής, καθώς μπορεί να μην αντιπροσωπεύει με ακρίβεια τον επιπολασμό του HPV στον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστεί η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV, της σεξουαλικής λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής. Ένας πιθανός περιορισμός που σχετίζεται με τη μικρή επεξηγημένη διακύμανση για τη σεξουαλική λειτουργικότητα είναι η μη εκτίμηση της ποιότητας των

συντροφικών σχέσεων, καθώς και της ικανοποίησής τους από αυτή τη σχέση. Μελλοντικές μελέτες είναι σημαντικό να ενσωματώσουν αυτή την παράμετρο για τον εντοπισμό νέων προγνωστικών παραγόντων σεξουαλικής δυσαρέσκειας σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί με HPV. Ωστόσο, ένα δυνατό σημείο της μελέτης είναι ο προοπτικός σχεδιασμός της, καθώς παρέχει πληροφορίες για τους προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αλλαγή στην ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητα.

Κλινικές προεκτάσεις

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορεί να έχουν ορισμένες σημαντικές κλινικές εφαρμογές, καθώς υπογραμμίζουν ορισμένους από τους προγνωστικούς παράγοντες μείωσης της σεξουαλικής λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής σε γυναίκες με πρόσφατη διάγνωση HPV. Φάνηκε ότι οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής ή/και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να επικεντρώνονται κυρίως σε άγαμες γυναίκες και σε γυναίκες άνω των 40 ετών. Επιπλέον, η έλλειψη παρατηρούμενων αλλαγών στη σεξουαλική λειτουργικότητα των γυναικών που έχουν προσβληθεί από HPV με την πάροδο του χρόνου, είναι περίπλοκη και απαιτεί προσεκτική εξέταση. Η συναισθηματική δυσφορία μιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης, μαζί με τις ανησυχίες για πιθανές επιπτώσεις στην υγεία, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και ικανοποίηση, ακόμη και όταν δεν υπάρχουν σωματικές αλλαγές που να σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργικότητα.

Επιπρόσθετα, οι γιατροί θα πρέπει να αναγνωρίσουν τον πολύπλευρο αντίκτυπο της λοίμωξης HPV και να παρέχουν ολοκληρωμένη φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της ψυχολογικής υποστήριξης και συμβουλευτικής, προκειμένου να βοηθήσουν τις γυναίκες να αντιμετωπίσουν πληρέστερα τις προκλήσεις συναισθηματικής και σεξουαλικής υγείας που σχετίζονται με τον HPV. Η τακτική παρακολούθηση και η ανοιχτή επικοινωνία μεταξύ των παρόχων φροντίδας υγείας και των ασθενών σχετικά με τον αντίκτυπο της διάγνωσης σε ποικίλες διαστάσεις της ζωής τους είναι το κλειδί για την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των ανησυχιών. Επιπλέον, η γενική ψυχολογική δυσφορία μπορεί να υποδηλώνει την εμφάνιση προβλημάτων ψυχικής υγείας πέρα από την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV. Για όλους αυτούς τους λόγους, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό ψυχικής υγείας για εξειδικευμένες παρεμβάσεις. Τέλος, είναι σημαντικό οι γυναίκες να ενημερώνονται με τρόπο που να διασφαλίζει ότι κατανοούν πλήρως τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης, ελαχιστοποιώντας το άγχος και μειώνοντας το στίγμα που

σχετίζεται με τη μόλυνση. Ο στιγματισμός του HPV και άλλων ΣΜΝ εμποδίζει την ικανότητα των επαγγελματιών υγείας να παρέχουν ολοκληρωμένη και αποτελεσματικότερη φροντίδα, τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής διερευνήθηκε ο αντίκτυπος της HPV λοίμωξης στην ψυχική υγεία, τη σεξουαλική λειτουργικότητα και την ικανοποίηση από τη ζωή και εκτιμήθηκε η πιθανή επίδραση δημογραφικών, κλινικών και ψυχολογικών παραγόντων στην ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητα των γυναικών με HPV λοίμωξη. Επιπρόσθετα μελετήθηκε η πιθανή ρύθμιση (moderation) της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στην επίδραση της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης στην ποιότητα ζωής και, στην σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με HPV λοίμωξη. Τέλος, διερευνήθηκε προοπτικά (σε διάστημα 6 μηνών) η επίδραση της σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής και τη σεξουαλική λειτουργικότητα γυναικών με πρόσφατη διάγνωση HPV λοίμωξης. Συμπερασματικά:

1. Με το πέρας της περιόδου παρατήρησης διάρκειας 6 μηνών, 6% του δείγματος ανέφερε μέτρια ψυχοκοινωνική επιβάρυνση (έναντι 29% κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης), 38% του δείγματος (έναντι 53% κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης) εξακολούθησε να αναφέρει επηρεασμένη σεξουαλική λειτουργικότητα, ανεξάρτητα από την οικογενειακή κατάσταση και την ψυχολογική επιβάρυνση. Επίσης, παρέμεινε η συσχέτιση του αντίκτυπου της μόλυνσης HPV με την γενική ψυχολογική δυσφορία (GHQ-28) και την ικανοποίηση από τη ζωή (LSI), ενώ οι άγαμες γυναίκες εξακολούθησαν να έχουν σταθερά στατιστικά σημαντική αυξημένη επίπτωση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης.
2. Μετά από στάθμιση για την γενική ψυχολογική δυσφορία, υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV είχε ως αποτέλεσμα -2.9% [-5.3; -0.5] χαμηλότερη ποιότητα ζωής (LSI) κατά μέσο. Επιπλέον, αφού λήφθηκε υπόψη η ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV, ύπαρξη γενικής ψυχολογικής δυσφορίας φάνηκε να σχετίζεται με -15.1% [-19.3%; -10.7%] χαμηλότερη ποιότητα ζωής (LSI) κατά μέσο όρο. Δεν δαπιστώθηκαν ισχυρές ενδείξεις για ρυθμιστική επίδραση της γενικής ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV και της ικανοποίησης από τη ζωή (1.5% [-3.4; 6.6]).
3. Υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV συσχετίστηκε με -3.6% [-6.0; -1.2] χειρότερη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά μέσο όρο. Δεν διαπιστώθηκαν ισχυρές ενδείξεις για ρυθμιστική επίδραση της γενικής

ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης του HPV και της σεξουαλικής λειτουργικότητας (4.0% [-1,4; 9,6]).

4. Η ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) παρουσίασε σημαντική βελτίωση κατά 5.0% [3.3; 6.5], κατά μέσο όρο, σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα αναφοράς. Καλύτερη σεξουαλική λειτουργικότητα κατά την φάση T₁ είχε ως επίδραση 2.4% [0.4; 4.4] υψηλότερη ικανοποίηση από τη ζωή (LSI) κατά την φάση T₂, κατά μέσο όρο. Υψηλότερη σχετιζόμενη με τον HPV ψυχοκοινωνική επιβάρυνση κατά την φάση T₁ δεν είχε σαφή επίδραση στο LSI (-1.4% [-4.0; 0.9]) κατά μέσο όρο, ενώ γενική ψυχολογική δυσφορία κατά την φάση T₁ συνδέθηκε με -13.3% [-16.9; -9.2] χαμηλότερο LSI κατά την φάση T₂ κατά μέσο όρο.
5. Οι έγγαμες γυναίκες είχαν 9.0% [3.3; 14.5] καλύτερο LSI σε σύγκριση με τις άγαμες γυναίκες, κατά μέσο όρο, και οι γυναίκες άνω των 40 ετών είχαν -8.8% [-14.6; -2.5] χειρότερο LSI σε σύγκριση με τις γυναίκες μικρότερες των 30 ετών, κατά μέσο όρο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την ποιότητα ζωής (QoL) και τη σεξουαλική λειτουργία των γυναικών κατά την πρώτη περίοδο μετά τη διάγνωση του HPV, να εξετάσει τη ρυθμιστική επίδραση της ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ α) σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικό φορτίο και QoL και β) σχετιζόμενης με τον HPV ψυχοκοινωνικό φορτίο και σεξουαλική λειτουργία και να αξιολογήσει προγνωστικούς παραγόντων που επηρεάζουν τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής γυναικών.

Μεθοδολογία: Εκατόν πενήντα μία γυναίκες συμπλήρωσαν δύο φορές σε μια περίοδο παρατήρησης 6 μηνών τα εργαλεία HPV Impact Profile (HIP) για την αξιολόγηση της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV, τον Δείκτη Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας (FSFI) για την αξιολόγηση της σεξουαλικής λειτουργίας, το Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας-28 (GHQ-28) για την εκτίμηση της ψυχολογικής δυσφορίας (GHQ-28) και το Εργαλείο Ικανοποίησης από τη Ζωή. Μοντέλα παλινδρόμησης εξέτασαν την επίδραση της ψυχολογικής δυσφορίας στη σχέση μεταξύ της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης που σχετίζεται με τον HPV και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης και της σεξουαλικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ποιότητα ζωής και τον HPV και αξιολόγησαν την επίδραση των προγνωστικών παραγόντων στις αλλαγές στην ποιότητα ζωής (QoL) και τη σεξουαλική λειτουργία.

Αποτελέσματα: Η υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV σχετίστηκε με χαμηλότερη ποιότητα ζωής κατά μέσο όρο (-2,9% [90%CrI: -5,3%; -0,5]) και χειρότερη σεξουαλική λειτουργία κατά μέσο όρο (-3,6% [-6,0, -1,2]), ενώ η ψυχολογική δυσφορία σχετίστηκε με χαμηλότερη ποιότητα ζωής κατά μέσο όρο (-15,1% [90,5%]). Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά εντός 6 μηνών κατά 5,0% (3,3, 6,5) κατά μέσο όρο ($p<0,001$). Καλύτερο FSFI στο T1 συσχετίστηκε με υψηλότερο 2,4% (0,4; 4,4), $p=0,033$] και γενική ψυχολογική δυσφορία στο T1 συσχετίστηκε με χαμηλότερο [-13,3% (-16,9; -9,2), $p<0,001$] LSI κατά μέσο όρο. Οι έγγαμες [9,0% (3,3; 14,5), $p=0,002$] και οι γυναίκες <30 ετών [8,8% (14,6; 2,5), $p=0,008$] είχαν σημαντικά καλύτερο LSI κατά μέσο όρο σε σύγκριση με τις ανύπαντρες και τις γυναίκες >40 ετών αντίστοιχα. Το υψηλότερο HIP στο T1 συσχετίστηκε με σημαντικά χειρότερο FSFI κατά μέσο όρο [-4,9% (-7,7; -2,0), $p=0,001$]. Οι γυναίκες >40 ετών είχαν σημαντικά χειρότερο FSFI κατά μέσο όρο σε σύγκριση με γυναίκες <30 ετών [-14,1% (-21,1; -6,8), $p<0,001$].

Συμπεράσματα: Υψηλότερη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που σχετίζεται με τον HPV επιφέρει χαμηλότερη QoL καθώς και χειρότερη σεξουαλική λειτουργία. Η ψυχολογική δυσφορία προβλέπει δυσαρέσκεια από τη ζωή πέρα από την ψυχοκοινωνική επιβάρυνση που

σχετίζεται με τον HPV. Η ποιότητα ζωής βελτιώνεται, αλλά η σεξουαλική δυσλειτουργία παραμένει αναλλοίωτη σε μια περίοδο παρατήρησης 6 μηνών. Ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετα εργαλεία για την αξιολόγηση των υποκείμενων διαστάσεων που επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία σε γυναίκες με λοίμωξη από HPV ενώ για τη βελτίωσή της ενδέχεται να απαιτούνται ειδικές συμβουλές ή/και παρεμβάσεις. Οι ανύπαντρες και οι γυναίκες >40 ετών θα πρέπει να είναι ο πρωταρχικός στόχος για παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής ή/και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

ABSTRACT

Introduction: The main purposes of the present study was to assess the quality of life (QoL) and sexual function of women during the first period after HPV diagnosis, examine the moderating impact of psychological distress on the relationship between a) HPV related psychosocial burden and QoL and b) HPV related psychosocial burden and sexual function and assess predictors affecting the changes in quality of life (QoL) and sexual function of recently diagnosed HPV-infected women over a 6-month observation period (T₁-T₂).

Methods: One hundred fifty-one women completed twice over an observation period of 6 months the HPV Impact Profile (HIP) tool to assess HPV related psychosocial burden, the Female Sexual Function Index (FSFI) to assess sexual function, the General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) to evaluate psychological distress and the Life Satisfaction Index (LSI) to estimate QoL. Regression models were constructed to examine the effect of psychological distress on the relationship between HPV related psychosocial burden and QoL and HPV related psychosocial burden and sexual function and assess the effect of predictors on the changes in quality of life (QoL) and sexual function.

Results: Higher HPV related psychosocial burden predicted lower QoL on average (-2.9% [90%CrI: -5.3%; -0.5]) and worse sexual function on average (-3.6% [-6.0, -1.2]), whilst psychological distress predicted lower QoL on average (-15.1% [90%CrI: -19.3%; -10.7%]). QoL significantly improved at T₂ by 5.0% (3.3; 6.5) on average ($p < 0.001$) from 50.2 (47.9; 52.9) at T₁. Better FSFI at T₁ was associated with higher 2.4% (0.4; 4.4), $p = 0.033$] and general psychological distress at T₁ was associated with lower [-13.3% (-16.9; -9.2), $p < 0.001$] LSI on average. Married [9.0% (3.3; 14.5), $p = 0.002$] and women <30 years [8.8% (14.6; 2.5), $p = 0.008$] had significantly better LSI on average compared to single and women >40 years respectively. Higher HIP at T₁ was associated with significantly worse FSFI on average [-4.9% (-7.7; -2.0), $p = 0.001$]. Women >40 years had significantly worse FSFI on average compared to women <30 years [-14.1% (-21.1; -6.8), $p < 0.001$].

Conclusions: Higher HPV related psychosocial burden in women during the first period after diagnosis is associated with lower QoL as well as worse sexual function. Psychological distress predicts life dissatisfaction in HPV infected women over and above HPV related psychosocial burden. HPV related psychosocial burden. QoL improves, but sexual dysfunction remains unaltered over a 6-month observation period in HPV-infected women. Additional tools may be required to assess underlying constructs affecting sexual function in HPV infected women and improving sexual function may require specific counseling and/or

interventions. Single and women >40 years should be the primary target for interventions aiming to improve QoL and/or sexual dysfunction.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alay I, Kaya C, Karaca I, Yildiz S, Baghaki S, Cengiz H, Ekin M, Yasar L. The effect of being diagnosed with human papillomavirus infection on women's sexual lives. *J Med Virol*, 2020; 2(8):1290-1297.
2. Alizon S, Murall CL, Bravo IG. Why human papillomavirus acute infections matter. *Viruses*, 2017; 9:293.
3. Aljunid S, Zafar A, Saperi S, Amrizal M. Burden of disease associated with cervical cancer in Malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010; 11:1551-9.
4. Andreassen T, Hansen BT, Engesaeter B, Hashim D, Støer NC, Tropé A, Moen K, Ursin G, Weiderpass E. Psychological effect of cervical cancer screening when changing primary screening method from cytology to high-risk human papilloma virus testing. *Int J Cancer*, 2019; 145(1):29-39.
5. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol*, 2003; 41:2509-14.
6. 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; 22:2675-86.
7. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*, 2008; 128:1409-1417.
8. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prevent*, 2014; 23:206-224.
9. Atallah D, El Feghaly C, El Feghaly M, Arab W, Khaddage A, Akiki M, El Kassis N, Abboud S, Chahine G, Moubarak M. Validation of the Human Papillomavirus Impact Profile in Lebanese Women With Human Papillomavirus or Associated Lesions. *J Low Genit Tract Dis*, 2022; 26(1):2-7.
10. Atallah D, El Feghaly C, El Feghaly M, Arab W, Khaddage A, Akiki M, El Kassis N, Chakra RA, Chahine G, Moubarak M. Does Social and Religious Background Matter? A Study of the Psychosocial Impact of Human Papillomavirus on Lebanese Women. *J Low Genit Tract Dis*, 2022; 26(1):8-12.

11. Baloch Z, Yasmeeen N, Li Y, Zhang W, Lu H, Wu X, et al. Knowledge and awareness of cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccine among HPV-infected chinese women. *Med Sci Monit*, 2017; 23:4269-4277.
12. Banura C, Mirembe FM, Orem J, Mbonye AK, Kasasa S, Mbidde EK. Prevalence, incidence and risk factors for anogenital warts in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta analysis. *Infect Agents Cancer*, 2013; 8:27.
13. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4.” *J Stat Soft*, 2015; 67(1):1-48.
14. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural acquired immunity against subsequent genital human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*, 2016; 213:1444-1454.
15. Bhatla N, Lal N, Bao Y-P, Ng T, Qiao Y-L. A meta-analysis of human papillomavirus type-distribution in women from South Asia: implications for vaccination. *Vaccine*, 2008; 26:2811-2817
16. Bonlokke S, Blaakær J, Steiniche T, Høgdall E, Jensen SG, Hammer A, et al. Evidence of no association between human papillomavirus and breast cancer. *Front Oncol*, 2018; 8:209.
17. 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; 68:394-424.
18. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 2017; 372:20160273.
19. McBride E, Marlow LAV, Bennett KF, Stearns S, Waller J. Exploring reasons for variations in anxiety after testing positive for human papillomavirus with normal cytology: a comparative qualitative study. *Psychooncology*, 2021; 30(1):84-92.
20. McBride E, Marlow LAV, Chilcot J, Moss-Morris R, Waller J. Distinct Illness Representation Profiles Are Associated With Anxiety in Women Testing Positive for Human Papillomavirus. *Ann Behav Med*, 2022; 56(1):78-88.
21. McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchener H, Patnick J, Waller J. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. *Int J Cancer*, 2020; 146(8):2113-2121.

22. Brotherton JM, Winch KL, Chappell G, Banks C, Meijer D, Ennis S, et al. HPV vaccination coverage and course completion rates for Indigenous Australian adolescents. *Med J Austr*, 2019; 211:31-36.
23. Bruggink SC, de Koning MNC, Gussekloo J, Egberts PF, ter Schegget J, Feltkamp MCW, et al. Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. *J Clin Virol*, 2012; 55:250-255.
24. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019 (accessed September 15, 2019) (2019) (updated 2019-07-27 08:33:24). Available online at: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
25. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010; 202:1789-1799.
26. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2019; 221:9-18.e8.
27. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccines Immunother*, 2016; 12:1352-1356.
28. Burchell AN, Winer RL, De Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 2006; 24: S52-61.
29. Bürkner PC. Advanced Bayesian Multilevel Modeling with the R Package brms. *R J*, 2020; 10(1): 395-411.
30. McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, Chan SF, Macaskill P, Lewicka M, Clarke J, Weisberg E, Barratt A. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ*, 2010; 340:b4491.
31. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*, 2004; 111(12):1437-1443.
32. McCaffery, K.; Waller, J.; Nazroo, J.; Wardle, J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: A qualitative study. *Sex. Transm. Infect*, 2006; 82: 1s-174.

33. Camargo M, Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Sánchez R, Pineda-Peña AC, Sussmann O, et al. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. *TropMed Int Health*. (2018) 23:1259–68
34. McCaffery, K.; Irwig, L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J. Med. Screen*. 2005, 12, 134–141
35. Cancer attributable to infections, International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. GLOBOCAN. (2018). Available online at: https://gco.iarc.fr/causes/infections/toolspie?mode=2&sex=2&population=hdi&continent=0&country=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5 from <https://gco.iarc.fr/> (accessed 2024).
36. Chadwick V, Bennett KF, McCaffery KJ, Brotherton JML, Dodd RH. Psychosocial impact of testing human papillomavirus positive in Australia's human papillomavirus-based cervical screening program: A cross-sectional survey. *Psychooncology*. 2022 Jul;31(7):1110-1119
37. Chen AA, Heideman DAM, Boon D, Chen Z, Burk RD, De Vuyst H, et al. Human papillomavirus 33 worldwide genetic variation and associated risk of cervical cancer. *Virology*. (2014) 448:356–62.
38. Chen AC, Waterboer T, Keleher A, Morrison B, Jindal S, McMillan D, et al. Human papillomavirus in benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma patients. *Pathol Oncol Res*. (2011) 17:613–7.
39. Chen R, Wong E. The feasibility of universal HPV vaccination program in Shenzhen of China: a health policy analysis. *BMC Pub Health*. (2019) 19:781
40. Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, Zhao C, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up. *Vaccine*. (2019) 37:889–97
41. Chikandiwa A, Kelly H, Sawadogo B, Ngou J, Pisa PT, Gibson L, et al. Prevalence, incidence and correlates of low risk HPV infection and anogenital warts in a cohort of women living with HIV in Burkina Faso and South Africa. *PLoS ONE*. (2018) 13:e0196018.
42. Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, Morgan J. A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus. *Int J STD AIDS*, 2001;12(10):651-8

43. Costa-Silva M, Azevedo F, Lisboa C. Anogenital warts in children: analysis of a cohort of 34 prepubertal children. *Pediatr Dermatol.* (2018) 35:e325–7.
44. McCredie, M.R.; Sharples, K.J.; Paul, C.; Baranyai, J.; Medley, G.; Jones, R.W.; Skegg, D.C. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008, 9, 425–434.
45. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* (2004) 101:270–80.
46. Dellino, M.; Cascardi, E.; Tomasone, V.; Zaccaro, R.; Maggipinto, K.; Giacomino, M.E.; De Nicolò, M.; De Summa, S.; Cazzato, G.; Scacco, S.; et al. Communications Is Time for Care: An Italian Monocentric Survey on Human Papillomavirus (HPV) Risk Information as Part of Cervical Cancer Screening. *J. Pers. Med.* 2022, 12, 1387.
47. Delprato M, Akyeampong K. The effect of early marriage timing on women's and children's Health in Sub-Saharan Africa and Southwest Asia. *Ann Glob Health.* (2017) 83:557–67. doi: 10.1016/j.aogh.2017.10.005
48. Dodd RH, Mac O, Brotherton JML, Cvejic E, McCaffery KJ. Levels of anxiety and distress following receipt of positive screening tests in Australia's HPV-based cervical screening programme: a cross-sectional survey. *Sex Transm Infect.* 2020 May;96(3):166-172.
49. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutlée F, Ferenczy A, Fisher W, Mansi JA. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psychooncology.* 2012 Oct;21(10):1071-81.
50. Dubbink JH, van der Eem L, McIntyre JA, Mbambazela N, Jobson GA, Ouburg S, et al. Sexual behaviour of women in rural South Africa: a descriptive study. *BMC Pub Health.* (2016) 16:557. doi: 10.1186/s12889-016-3207-6
51. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis.* (2006) 194:1044–57. doi: 10.1086/507432.
52. Ferenidou F, Salakos N, Vaidakis N, Paltoglou G, Bakalianou K, Papadimitriou G, Creatsas G. The impact of HPV diagnosis on women's sexual and mental health: preliminary findings. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(1):79-82.

53. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. (2015) 136:E359–86.
54. Fielding S, Rothnie K, Gray NM, Little J, Cruickshank ME, Neal K, Walker LG, Whynes D, Cotton SC, Sharp L; In association with the TOMBOLA group. Psychosocial morbidity in women with abnormal cervical cytology managed by cytological surveillance or initial colposcopy: longitudinal analysis from the TOMBOLA randomised trial. *Psychooncology*. 2017 Apr;26(4):476-483.
55. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. (2012) 30:F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
56. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2 Suppl):S65-81.
57. Freitas LB, Chen Z, Muqui EF, Boldrini NAT, Miranda AE, Spano LC, et al. Human papillomavirus 16 non-european variants are preferentially associated with high-grade cervical lesions. *PLoS ONE*. (2014) 9:e100746.
58. Fuentes-González AM, Muñoz-Bello JO, Manzo-Merino J, Contreras- Paredes A, Pedroza-Torres A, Fernández-Retana J, et al. Intratype variants of the E2 protein from human papillomavirus type 18 induce different gene expression profiles associated with apoptosis and cell proliferation. *Arch Virol*. (2019) 164:1815–27
59. Fountoulakis K, Iakovides A, Christoforides A, Ierodiakonou C. The validation of the Life Satisfaction Inventory (LSI) in the Greek population. *Psychiatriki* (1997), 8: 292-304
60. Garcés-Palacio IC, Sanchez GI, Baena Zapata A, Córdoba Sánchez V, Urrea Cosme Y, Rodríguez Zabala D, Ruiz Osorio MA. Psychosocial impact of inclusion of HPV test on the management of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a study within a randomised pragmatic trial in a middle-income country. *Psychol Health*. 2020 Jun;35(6):750-769.
61. Garyfallos G, Karastergiou A, Adamopoulou A, Moutzoukis C, Alagiozidou E, Mala D, Garyfallos A. Greek version of the General Health Questionnaire: accuracy of translation and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 84(4):371-8.

62. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccines Immunother.* (2016) 12:1406–17.
63. Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., Rubin, D. B. (2013). *Bayesian Data Analysis*. Boca Raton, Florida: CRC.
64. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess.* (2019) 23:1–44.
65. Giuliano A, Villa L., E. L-P. Human Papillomavirus infection in men residing in Brazil, Mexico, and the USA. *Salud Publica Mex.* (2008) 50:408–18. doi: 10.1590/s0036-36342008000500014.
66. Glenn WK, Ngan CC, Amos TG, Edwards RJ, Swift J, Lutze-Mann L, et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer.* (2017) 12:46.
67. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci.* (2017) 131:2201–21.
68. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* (2011) 121:4593–9.
69. Gupta S, Palmer C, Bik EM, Cardenas JP, Nunez H, Kraal L, et al. Self-sampling for human papillomavirus testing: increased cervical cancer screening participation and incorporation in international screening programs. *Front Public Health.* (2018) 6:77.
70. Hariri S, Lin C, Unger E, et al. HPV coinfection among females in the United States. Presented at: International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 2011a; Berlin.
71. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al.. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis* 2011b; 204: 566–573.
72. Hayes, A. F. (2022). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Guilford Press.
73. Hellsten, C.; Lindqvist, P.G.; Sjöström, K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: A 2-year follow up. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2008, 115, 205–211.

74. Hsu YY, Wang WM, Fetzer SJ, Cheng YM, Hsu KF. Longitudinal psychosocial adjustment of women to human papillomavirus infection. *J Adv Nurs*. 2018 Nov;74(11):2523-2532.
75. Hudson WW. Index of marital satisfaction tempe, 1992; AZ, Walmyr Publishing Co.
76. Jentschke M, Lehmann R, Drews N, Hansel A, Schmitz M, Hillemanns P. Psychological distress in cervical cancer screening: Results from a German online survey. *Arch Gynecol. Obstet*. 2020, 302, 699
77. Johnson C, Obanor N, DeWeese A. Human papillomavirus and cancer in men. *Health Sci J*. (2016) 10:479. doi: 10.21767/1791-809X.1000479.
78. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. (2015) 372:711–23
79. Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, Ghai S. Risk factors of cervical cancer: a case-control study. *Asia Pac J Oncol Nurs*. (2019) 6:308–14.
80. Khodabandehlou N, Mostafaei S, Etemadi A, Ghasemi A, Payandeh M, Hadifar S, et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. *BMC Cancer*. (2019) 19:61.
81. King CM, Johnston JS, Ofili K, Tam M, Palefsky J, Da Costa M, et al. Human papillomavirus types 2, 27, and 57 Identified in plantar verrucae from HIV-positive and HIV-negative individuals. *J Am Podiatr Med Assoc*. (2014) 104:141–6. doi: 10.7547/0003-0538-104.2.141
82. Kjaer SK, Chackerian B, Brule AJCvd, Svare EI, Paull G, Walbomers JMM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Prevent Biomark*. (2001) 10:101–6.
83. de Kok IMCM, Korfage IJ, van den Hout WB, Helmerhorst TJM, Habbema JDF, Essink-Bot ML, van Ballegooijen M. Quality of life assumptions determine which cervical cancer screening strategies are cost effective. *Int J Cancer*. 2018;142:2383-2393.
84. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028
85. Koning MNCd, Quint KD, Bruggink SC, Gussekloo J, Bavinck JNB, Feltkamp MCW, et al. High prevalence of cutaneous warts in elementary school children and the

- ubiquitous presence of wart-associated human papillomavirus on clinically normal skin. *Br J Dermatol.* (2015) 172:196–201. doi: 10.1111/bjd.13216
86. Kornides ML, McRee A-L, Gilkey MB. Parents who decline HPV vaccination: who later accepts and why? *Acad Pediatr.* (2018) 18:S37–43.
 87. Kosenko KA, Harvey-Knowles J, Hurley RJ. The information management processes of women living with HPV. *J Health Commun.* 2014;19:813–24.
 88. Kruschke, J. (2015). *Doing Bayesian Data Analysis* (Second Edition). Boston: Academic Press.
 89. Kuznetsova, Alexandra, Per B. Brockhoff & Rune H. B. Christensen. 2017. lmerTest package: Tests in linear mixed effects models. *Journal of Statistical Software* 82. 1–26.
 90. Kwan TT, Cheung AN, Lo SS, Lee PW, Tam KF, Chan KK, Ngan HY. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 May;90(5):445–51.
 91. Landy, R.; Pesola, F.; Castañón, A.; Sasieni, P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: Estimation using stage-specific results from a nested case–control study. *Br. J. Cancer* 2016, 115, 1140–1146
 92. Latsuzbaia A, Arbyn M, Tapp J, Fischer M, Weyers S, Pesch P, et al. Effectiveness of bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccination in Luxembourg. *Cancer Epidemiol.* (2019) 63:101593.
 93. Lawson JS, Glenn WK. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer—a systematic review. *Infect Agents Cancer.* (2020) 15:41.
 94. Lee Mortensen, G.; Adeler, A.L. Qualitative study of women’s anxiety and information needs after a diagnosis of cervical dysplasia. *J. Public Health* 2010, 18, 473–482
 95. Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, Yee K, Kulkarni A, Lara N, Roset M, Giuliano AR, Garland SM, Ju W. Cross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South Korea. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e025035.
 96. Lee B, Lee SW, Kim DI, Kim JH. HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.* (2017) 7:7050.

97. Leeman A, Del Pino M, Molijn A, Rodriguez A, Torné A, de Koning M, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG*. (2017) 124:1356–63.
98. Leite V, Santos BD, Pereira MG. Psychosocial impact of human papillomavirus on women's sexual dissatisfaction and quality of life. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019 Sep;40(3):232-238.
99. Lieblong BJ, Montgomery BEE, Su LJ, Nakagawa M. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: a literature review. *Health Sci Rep*. (2019) 2:e118
100. Liu J, Li H, Yang F, Ren Y, Xia T, Zhao Z, et al. Epidemiology and clinical profile of cutaneous warts in Chinese college students: a cross-sectional and follow-up study. *Sci Rep*. (2018) 8:15450. doi: 10.1038/s41598-018-33511-x
101. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. (2004) 68:362–72.
102. Maggino T, Casadei D, Panontin E, Fadda E, Zampieri MC, Donà MA, Soldà M, Altoè G. Impact of an HPV diagnosis on the quality of life in young women. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S175-9.
103. Malagon, T.; Mayrand, M.H.; Ogilvie, G.; Gotlieb, W.H.; Blake, J.; Bouchard, C.; Franco, E.L.; Kulasingam, S. Modeling the Balance of Benefits and Harms of Cervical Cancer Screening with Cytology and Human Papillomavirus Testing. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2020, 29, 1436–1446
104. Malikiosi-Loizos M, Anderson LR. Reliability of a Greek translation of the Life Satisfaction Index. *Psychol Rep*, 1994; 74(3 Pt 2):1319-22.
105. Mann LM, Llata E, Flagg EW, Hong J, Asbel L, Carlos-Henderson J, et al. Trends in the prevalence of anogenital warts among patients at sexually transmitted disease clinics-sexually transmitted disease surveillance network, United States, 2010–2016. *J Infect Dis*. (2019) 219:1389–97.
106. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. (2006) 23:199–207.
107. Markovic-Denic L, Djuric O, Maksimovic N, Popovac S, Kesic V. Effects of Human Papillomavirus Awareness and Knowledge on Psychological State of Women Referred to Cervical Cancer Screening. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22:178-183

108. Marlow LAV, McBride E, Ridout D, Forster AS, Kitchener H, Waller J. Patterns of anxiety and distress over 12 months following participation in HPV primary screening. *Sex Transm Infect.* 2022 Jun;98(4):255-261
109. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* (2012) 13:607–15
110. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* (2017) 141:664–70.
111. Mast TC, Zhu X, Demuro-Mercon C, Cummings HW, Sings HL, Ferris DG. Development and psychometric properties of the HPV Impact Profile (HIP) to assess the psychosocial burden of HPV. *Curr Med Res Opin.* 2009 Nov;25(11):2609-19.
112. Mendes Lobao W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS ONE.* (2018)
113. Mercan R, Mercan S, Durmaz B, Sur H, Kilciksiz CM, Kacar AS, Apaydin Z, Ayhan C, Ata B. Sexual dysfunction in women with human papilloma virus infection in the Turkish population. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;39(5):659-663.
114. Merckx M, Liesbeth W-VW, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, et al. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prevent.* (2013) 22:277–85
115. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: a randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine.* (2019) 37:1651–8
116. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* (2016) 4:58.
117. Moody CA. Mechanisms by which HPV Induces a replication competent environment in differentiating keratinocytes. *Viruses.* (2017) 9:261.
118. Monsonego, J.; Cortes, J.; da Silva, D.P.; Jorge, A.F.; 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 Women's Health* 2011, 11,18.

119. Moreira ED, Giuliano AR, Palefsky J, Flores CA, Goldstone S, Ferris D, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis.* (2014) 210:192–9. doi: 10.1093/infdis/jiu077.
120. Muthny FA, Koch, U. Stump, S. (1990). Quality of life in oncology patients. *Psychother Psychosom* 54: 145-160
121. Murall CL, Rahmoun M, Selinger C, Baldellou M, Bernat C, Bonneau M, et al. Natural history, dynamics, and ecology of human papillomaviruses in genital infections of young women: protocol of the PAPCLEAR cohort study. *BMJ Open.* (2019) 9:e025129
122. Muthny FA, Koch U, Stump S. Quality of life in oncology patients. *Psychother Psychosom*, (1990); 54(2/3): 145-160. [https://doi.org/ 10.1159/000288389](https://doi.org/10.1159/000288389)
123. 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 Feb;13(2):253-9.
124. Nagele E, Trutnovsky G, Greimel E, Dorfer M, Haas J, Reich O. Do different treatment strategies influence women's level of psychosexual distress? Observational cohort study of women with premalignant HPV-associated genital lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:205-209.
125. Nahidi M, Nahidi Y, Saghebi A, Kardan G, Jarahi L, Aminzadeh B, Shojaei P, Bordbar MRF. Evaluation of Psychopathology and Quality of Life in Patients with Anogenital Wart Compared to Control Group. *Iran J Med Sci.* 2018 Jan;43(1):65-69.
126. McNamara M, Batur P, Walsh JME, Johnson KM. HPV Update: vaccination, screening, and associated disease. *J Gen Int Med.* (2016) 31:1360–6.
127. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* (2014) 15:1319–31.
128. Ngu SF, Wei N, Kwan TTC, Chu MMY, Tse KY, Chan KKL, Ngan HYS. Impact of different educational interventions on psychosocial well-being of women with a positive high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: a randomised trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018 Jun;39(2):146-155
129. Nindl I, Köhler A, Gottschling M, Forschner T, Lehmann M, Meijer CJLM, et al. Extension of the typing in a general-primer-PCR reverse-line-blotting system to

- detect all 25 cutaneous beta human papillomaviruses. *J Virol Methods*. (2007) 146:1–4. doi: 10.1016/j.jviromet.2007.05.022
130. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis*. (2008) 197:1676–84. doi: 10.1086/588145.
 131. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. (2019) 365:l1161
 132. Pan XF, Li R, Pan A, Larson H. Human papillomavirus vaccine approval in China: a major step forward but challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. (2016) 16:1322–3.
 133. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. (2006) 6:21–31. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70323-6
 134. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. (2018) 23:1700737
 135. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. (2013) 13:39.
 136. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. (2007) 212:356–67
 137. Phillips K, Hersch J, Turner R, Jansen J, McCaffery K. The influence of the ‘cancer effect’ on young women’s responses to over diagnosis in cervical screening. *Patient Educ Couns* 2016;99:1568–75.
 138. Plotti, F.; Rossini, G.; Ficarola, F.; Nardone, C.D.C.; Montera, R.; Guzzo, F.; Luvero, D.; Fabris, S.; Angioli, R.; Terranova, C. Early Mini-Invasive Treatment of Persistent Cervical Dysplasia: Clinical Outcome and Psycho-Relational Impact. *Front. Surg*. 2022, 9, 888457.
 139. Rask M, Swahnberg K, Oscarsson M. Swedish women's awareness of human papillomavirus, and health-related quality of life, anxiety, and depression after a notification of an abnormal Pap smear result: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev*. 2019 Mar;28(2):96–101.
 140. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. (2019) 10:63–89.

141. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécol Obstétr Fertil.* (2002) 30:139–46
142. Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsig, R., et al. (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 26, 191–208.
143. Rossi C, Vanhomwegen C, Laurent F. HPV vaccination in boys and men: update and recommendations. *Rev Med Brux.* (2018) 39:352–8.
144. Sakin Ö, Uzun SB, Koyuncu K, Giray B, Akalın EE, Anğın AD. Cervix human papilloma virus positivity: Does it cause sexual dysfunction? *Turk J Obstet Gynecol.* 2019 Dec;16(4):235-241.
145. Salter, K., Campbell, N., Richardson, M., Mehta, S., Jutai, J., Zettler, L., Moses, M., McClure, A., Mays, R., Foley, N., & Teasell, R. (2013). Outcome Measures in Stroke Rehabilitation.
146. De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* (2007) 7:453–9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
147. Santos BD, Moreira CS, Vilhena E, Carvalho E, Pereira MG. Validation of the HPV Impact Profile in Portuguese women with human papilloma virus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019, 35, 1275–1282
148. Santos BD, Carvalho EC, Pereira MG. Dyadic Adjustment in HPV-Infected Women One Year After Diagnosis. *Psychiatry* 2019, 82, 216–227.
149. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among U.S. women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:187-193.
150. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol.* (2015) 16:e217–25
151. Sénécal M, Brisson M, Maunsell E, Ferenczy A, Franco EL, Ratnam S, Coutlée F, Palefsky JM, Mansi JA. Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect.* 2011 Apr;87(3):209-15.

152. Simoes PW, Medeiros LR, Simões Pires PD, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. (2012) 22:343
153. Sorbye, S.W.; Fismen, S.; Gutteberg, T.J.; Mortensen, E.S.; Skjeldestad, F.E. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: A prospective cohort study. *BMJ Open* 2016, 6, e011981
154. Sterling M. General Health Questionnaire - 28 (GHQ-28). *J Physiother*. 2011;57(4):259.
155. Sundstrom, K.; Dillner, J. How Many Human Papillomavirus Types Do We Need to Screen For? *J. Infect. Dis*. 2021, 223, 1510–1511
156. Tamarelle J, Thiebaut ACM, de Barbeyrac B, Bebear C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. (2019) 25:35–47. d
157. Tan SC, Ismail MP, Duski DR, Othman NH, Ankathil R. Prevalence and type distribution of human papillomavirus (HPV) in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate. *Biosc Rep*. (2018) 38:BSR20171268. doi: 10.1042/BSR20171268.
158. Tom A, Robinett H, Buenconsejo-Lum L, Soon R, Hamilton M, Francisco-Natanauan P, et al. Promoting and providing HPV vaccination in hawaii: barriers faced by health providers. *J Commun Health*. (2016) 41:1069–77.
159. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. (2006) 24:S4–15. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054
160. Trottier H, Mayrand M-H, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res*. (2016) 2:145–52
161. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog*. (2020) 16:e1008376.
162. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstetr*. (2012) 285:771–7. doi: 10.1007/s00404-011-2155-8.

163. De Vuyst H, Alemany L, Lacey C, Chibwesha CJ, Sahasrabuddhe V, Banura C, et al. The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. (2013) 31(Suppl. 5):F32–46.
164. Wallace KA, Wheeler AJ. Reliability and generalization of the Life Satisfaction Index. *Educational and Psychological Measurement*, 2002; 62(4):674-684.
165. Waller J, Marlow LA, Wardle J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety. *Sex Transm Infect*. 2007 Apr;83(2):155-9
166. Wang Z, Wang J, Fang Y, Gross DL, Wong MCS, Wong ELY, et al. Parental acceptability of HPV vaccination for boys and girls aged 9–13 years in China—a population-based study. *Vaccine*. (2018) 36:2657–65.
167. Wei F, Guo M, Huang S, Li M, Cui X, Su Y, et al. Sex differences in the incidence and clearance of anogenital human papillomavirus infection in Liuzhou, China: an observational cohort study. *Clin Infect Dis*. (2020) 70:82–9. doi: 10.1093/cid/ciz168
168. Wei F, Su Y, Yao X, Cui X, Bian L, Yin K, et al. Sex differences in the incidence and clearance of anal human papillomavirus infection among heterosexual men and women in Liuzhou, China: an observational cohort study. *Int J Cancer*. (2019) 145:807–16. doi: 10.1002/ijc.32255
169. Weissenborn SJ, De Koning MNC, Wieland U, Quint WGV, Pfister HJ. Intrafamilial transmission and family-specific spectra of cutaneous betapapillomaviruses. *J Virol*. (2009) 83:811–6. doi: 10.1128/JVI.01338-08
170. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS ONE*. (2014) 9:e105998
171. Wolday D, Derese M, Gebressellassie S, Tsegaye B, Ergete W, Gebrehiwot Y, et al. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology presenting in a tertiary gynecology referral clinic in Ethiopia. *Infect Agents Cancer*. (2018) 13:28. doi: 10.1186/s13027-018-0201-x
172. Wong MCS, Lee A, Ngai CLK, Chor JCY, Chan PKS. Knowledge, attitude, practice and barriers on vaccination against human papillomavirus infection: a cross-sectional study among primary care physicians in Hong Kong. *PLoS ONE*. (2013) 8:e71827.

173. Woodhall S, Eriksson T, Nykänen AM, Huhtala H, Rissanen P, Apter D, Paavonen J, Lehtinen M. Impact of HPV vaccination on young women's quality of life - a five year follow-up study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 Feb;16(1):3-8.
174. Wright T, Huang J, Baker E, Garfield S, Hertz D, Cox JT. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care*. (2016) 22:e95–105
175. Wu Y, Chen H, Chen Y, Qu L, Zhang E, Wang Z, et al. HPV shapes tumor transcriptome by globally modifying the pool of RNA binding protein binding motif. *Aging*. (2019) 11:2430–46.
176. Xia C, Hu S, Xu X, Zhao X, Qiao Y, Broutet N, et al. Projections up to 2100 and a budget optimisation strategy towards cervical cancer elimination in China: a modelling study. *Lancet Public Health*. (2019) 4:e462–72
177. Yu Y, Guo J, Li D, Liu Y, Yu Y, Wang L. Development of a human papillomavirus type 6/11 vaccine candidate for the prevention of condyloma acuminatum. *Vaccine*. (2018) 36(32, Pt B):4927–34
178. Zachariou A, Filiponi M, Kirana PS. Translation and validation of the Greek version of the female sexual function index questionnaire. *Int J Impot Res*. 2017; 29(4):171-174.
179. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol*. (2016) 76 (Suppl. 1):S62–S8.
180. Zhao Q, Modis Y, High K, Towne V, Meng Y, Wang Y, et al. Disassembly and reassembly of human papillomavirus virus-like particles produces more virion-like antibody reactivity. *Virol J*. (2012) 9:52.
181. Zhu C, Wang Y, Mao W, Zhang H, Ma J. Prevalence and distribution of HPV types in genital warts in Xi'an, China: a prospective study. *BMJ Open*. (2019) 9:e023897.