Utjecaj stresa na kliničke manifestacije infekcije humanim papiloma virusom

Cvitanović, Hrvoje

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:972290

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Hrvoje Cvitanović

Utjecaj stresa na kliničke manifestacije infekcije humanim papiloma virusom

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Hrvoje Cvitanović

Utjecaj stresa na kliničke manifestacije infekcije humanim papiloma virusom

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Općoj bolnici Karlovac

Voditelji rada:
doc. dr. sc. Milan Milošević
prof. dr. sc. Liborija Lugović Mihić

Zahvala

Velika hvala prof. dr. sc. Liboriji Lugović Mihić i doc. dr. sc. Milanu Miloševiću na velikoj podršci i energiji koju su mi je pružili kao mentori tijekom izrade disertacije.

Sadržaj

1.0 *UVOD I SVRHA RADA* 1
1.1 Definicija stresa 1
1.2 Vrste stresora 5
1.3 Reakcija na stres 6
1.4 Metode mjerenja psihičkog stresa 9
1.4.1 Upitnik nedavnih životnih promjena 9
1.4.2 *Ljestvica percipiranog stresa* 10
1.4.3 Kratki test suočavanja 10
1.5 Stres i imunološki parametri 11
1.6 Dvosmjerni odnos između SŽS i imunološkog sustava 14
1.7 Stres i infekcije 19
1.8 Koža i imunološka reakcija 22
1.9 HPV povijest istraživanja 25
1.10 Epidemiologija HPV-a 27
1.11 Struktura HPV 28
1.12 Patogeneza infekcije HPV 30
1.13 Kliničke manifestacije HPV-a 32
1.13.1 Klinička slika HPV infekcije na koži 32
1.13.2. Ostale izvangenitalne infekcija HPV na sluznicama 33
1.13.3 Genitalne manifestacije HPV infekcije 33
1.14 Liječenje HPV-a 36
1.13.1. Suvremeno liječenje 36
1.13.2. Tradicijsko liječenje 36
2.0 HIPOTEZA 37
3.0 CILJEVI RADA 38
4.0 MATERIJALI I METODE 39
4.1 Ispitanici 39
4.2 Upitnik nedavnih životnih promjena 39
4.3 Ljestvica percipiranog stresa 40
4.4 Kratki test suočavanja 40
4.5 Laboratorijske metode 40
4.5.1 Leukociti 40
4.5.2 Ukupni proteini 40
4.5.3 Elektroforeza serumskih proteina 41
4.5.4 Određivanje kortizola 41
4.6 Statistička analiza 41
5.0 REZULTATI 43
6.0 RASPRAVA 64
7.0 ZAKLJUČAK 73
8.0 KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU 75
9.0 KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU 76
10.0 POPIS LITERATURE 77
11.0 KRATKA BIOGRAFIJA 98

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACTH adrenokortikotropni hormon
AIN anal intraepithelial neoplasia (hrv. intraepitelna neoplazija na području anusa)
AP-1 activator protein 1 (hrv. proteinski aktivator 1)
AVP arginin vazopresin
Brief COPE test (hrv. kratki test suočavanja)
CD cluster of differentiation (hrv. grozd za diferencijaciju)
CGRP-R calcitonin gene-related peptide receptor (hrv. receptor za kalcitonin srodan peptid)
CIN cervical intraepithelial neoplasia (hrv. intraepitelna neoplazija na području grlića maternice)
CRH corticotropin releasing hormone (hrv. kortikotropin otpuštajući hormon)
CRH-R1 corticotropin-releasing hormone receptor 1 (hrv. receptor za kortikotropin otpuštajući hormon 1)
CRH-R2 corticotropin-releasing hormone receptor 2 (hrv. receptor za kortikotropin otpuštajući hormon 1)
DNA deoxyribonucleic acid (hrv. deoksiribonukleinska kiselina)
DO-R δ-opioid receptor (hrv. delta opioidni receptor)
E early (hrv. rani)
EBV Epstein Barr virus
EV Epidermodisplasia veruciformis
GCR glucocorticotid receptor (hrv. glukokortikoidni receptor)
GRE glukocorticoid response elements (hrv. element odgovora na glukokortikoide)
HHN hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
HIV Human immunodeficiency virus (hrv. virus imunodeficijencije u ljudi)
HPV Humani papilloma virus
Hrv. hrvatski
HSV Herpes simplex virus
IFN-γ interferon gama
IFN-α interferon alfa
IgA imunoglobulin A
IL interleukin
JAK janus kinase (hrv. janus kinaza)
LCU life changes unit (hrv. jedinica životne promjene)
LH/FSH luteinski i folikularno stimulirajući hormon
MAPK mitogen activated protein kinase (hrv. mitogenom aktivirana protein kinaza)
MC1-R melanocortin 1 receptor (hrv. receptor za melanokortin 1)
MCR mineralocorticoids receptor (hrv. mineralnokortikoidni receptor)
MHC major histocompatibility complex (hrv. glavni kompleks tkivne podudarnosti)
MO-R μ-opioid receptor (hrv. receptor za μ opioide)
NA noradrenalin
NCAM neural cell adhesion molecule (hrv. neuralna molekula stanične adhezije)
NF-κB nucleolar factor kappa B (hrv. nukleolarni čimbenik kappa B)
NK natural killer (hrv. prirođeno ubilačke stanice)
NPY-R neuropeptide Y receptor (hrv. receptor za Y neuropeptid)
PAPA Papanikolau test
PIN penile intraepithelial neoplasia (hrv. intraepitelna neoplazija na penisu)
POMC proopiomelanocortin (hrv. proopiomelanokortin)
PSS4 ljestvica percipiranog stresa 4
PTSP posttraumatski stresni poremećaj

PVN paraventrikularni neuroni
RLCQ Recent Life Change Questionaire (hrv. Upitnik nedavnih životnih promjena)
SAD Sjedinjene Američke Države
SAM sympatho-adreno-medullary axis (hrv. os simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde)
SIL squamous intraepithelial lesion (hrv. skvamozna interepitelna lezija)
SRE Schedule of Recent Experience (hrv. Upitnik nedavnih iskustava)
STAT signal transducer and activator of transcription (hrv. signal prijenosa i aktivacije transkripcije)
SŽS središnji živčani sustav
T3 tiroksin
Th1 tip 1 pomoćnički limfocit
Th2 tip 2 pomoćnički limfocit
TNF-α tumor necrosis factor alpha (hrv. čimbenik nekroze tumora alfa)
TSH tireotropni stimulirajući hormon
UV ultravioletno zračenje
VIN vulvar intraepithelial neoplasia (hrv. intraepitelna neoplazija vulve)
VIP-R vasoactive intestinal peptide receptor (hrv. receptor vazoaktivnog intestinalnog peptida)
α-MSH alpha-melanocyte-stimulating hormone (hrv. alfa melanocitni stimulirajući hormon)
β -MSH beta-melanocyte-stimulating hormone (hrv. beta melanocitni stimulirajući hormon
γ-MSH gamma-melanocyte-stimulating hormone (hrv. gama melanocitni stimulirajući hormon)

1.0 UVOD I SVRHA RADA

1.1 Definicija stresa

Stres je definiran kao tjelesna ili mentalna napetost izazvana čimbenicima koji mijenjaju ravnotežu i može se promatrati kao objektivni podražaj, kao odgovor organizma na podražaj ili kao odnos osobe i njezinog okoliša. Stres je karakteriziran stanjem prijetnje fizičkoj, duhovnoj i socijalnoj ravnoteži. Sam učinak stresa ovisi o genetskoj podlozi organizma, iskustvu i ponašanju jedinke. Stres uzrokuje alostazu i ponovnu uspostavu dinamičke ravnoteže, no uz utrošak dodatne energije (1-6).

Hipokrat zastupa učenje po kojem treba spoznati čitavog čovjeka. U 18. stoljeću Johann Heinroth upotrebljava pojmove psihosomatski i somatopsihički, Bernard smatra da fizički utjecaji na organizam izazivaju odgovor koji nastoji uspostaviti stanje ravnoteže (1).Walter Canon je proces koji održava unutarnju stabilnost nazvao homeostazom (ravnotežom), te uočio da mozak detektira unutarnju neravnotežu i aktivira mehanizme simpatikoadrenalnog sustava koji kompenziraju poremećaj homeostaze (2). Već je 1915. godine Walter Canon prikazao zapažanja na životinjama pa je tako dokazao da mačke u nazočnosti pasa izlučuju više adrenalina i da poremećaj zdravlja može biti uzrokovan promjenama na razini psihičkog i sociokulturnog funkcioniranja (2).

Njemački liječnik, koji je surađivao sa Sigmundom Freudom, Georg Groddeck se smatra utemeljiteljem psihosomatske medicine u ranim dvadesetim godinama prošlog stoljeća (6). Na Sveučilištu u Heidelbergu Viktor von Weizsäcker osniva prvi klinički odjel za psihosomatsku medicinu tridesetih godina XX. stoljeća (6).

Sandor Ferenczi u prvoj polovici 20. stoljeća osmišljava vezu između konverzivnih simptoma i autonomnog živčanog sustava.

Franz Alexander zaključuje da podražajem simpatičkog i parasimpatičkog sustava dolazi do psihosomatskog poremećaja te posljedično i do organske bolesti (6). Helen Flanders Dunbar definira stres kao čimbenik aktivacije latentne bolesti kod predisponiranih osoba (1,3).

Hans Seyle prvi sustavno koristi koncept stresa u objašnjavanju regulatornih fizioloških sustava na prisutnost prijetnje (4).

Stresni odgovor se prema Seyleu manifestira u tri faze (4). Prva je faza alarma ili uzbune koja je karakterizirana borbom, bijegom ili nepokretnosti te je neposredan odgovor na stres. Druga faza je prilagodba na pojavu neravnoteže, što dovodi do pojačane otpornosti organizma. Treća

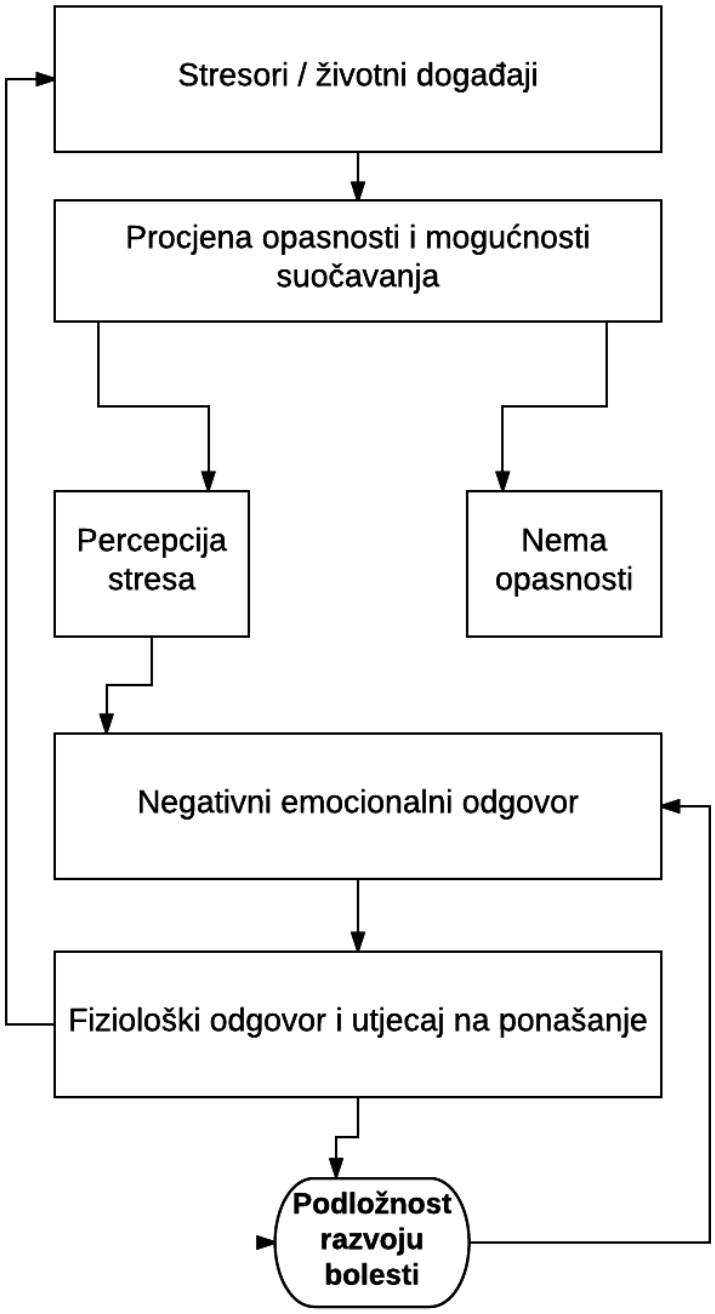
je faza iscrpljenja koja nastaje pri dugotrajnom djelovanju stresora ili je rezultat neuspješne prilagodbe pa nakon toga može doći do pojave bolesti (4).

Suvremeni pristupi definiraju stres kao svaki podražaj koji prekida uobičajenu aktivnost organizma, pri čemu je to pojava događaja koji su izvan granica onoga što je normalno za organizam (5). Lazarus naglašava važnost interakcije pojedinca, okoline i kognitivne procjene svake stresne situacije (5). Kognitivno-transakcijska teorija definira stres kao odnos između okoline i osobe, u kojoj osoba procjenjuje situaciju kao prezahtjevnu u usporedbi sa svojim resursima i kao prijeteću prema vlastitoj dobrobiti (slika 1) (5). Stresni odgovor je nužan za preživljavanje pa je stoga adaptivan. Danas je većina modela psihološkog stresa interakcionistička ili transkacijska.

Lazarus promatra stres u tri faze (5). Prva faza je kauzalna, zatim slijedi faza medijacijskog procesa te faza ishoda. Uzročni prethodnici su definirani varijablom ličnosti i varijablom okoline. Medijacijski proces se sastoji od primarne i sekundarne procjene. Primarna procjena je definirana procjenom izazova, prijetnje, gubitka i dobitka, dok se sekundarna procjena sastoji od procjene mogućnosti suočavanja sa zahtjevima stresne situacije, procjene socijalnih, materijalnih i osobnih mogućnosti te procjene kontrole u stresnoj situaciji. Uz kognitivnu procjenu je suočavanje središnja komponenta transakcijske teorije. Suočavanje se definira kao stalna prilagodba kognitivnih i ponašajnih napora kako bi se savladali zahtjevi koje osoba procjenjuje prevelikim u odnosu na svoje sposobnosti (5). Postoji suočavanje usmjereno na problem i suočavanje usmjereno na emocije. Ishodna varijabla procesa stresa može biti neposredna i odgođena. Neposredni ishodi su pozitivni i negativni osjećaji, procjena kvalitete ishoda i fiziološke promjene. Odgođeni ishod je definiran tjelesnim i psihičkim zdravljem, socijalnim funkcioniranjem i općom dobrobiti (6). Suočavanje se odnosi na pokušaj prilagodbe na stresne životne uvjete. Postoji nekoliko pristupa suočavanja sa stresom: transakcijski pristup koji suočavanje shvaća kao odnos osobe s okolinom i strukturalni pristup koji suočavanje proučava u vidu individualnih razlika. U transakcijom pristupu suočavanje znači ponašanje i mišljenje osobe u stresnoj interakciji, gdje se zanemaruje uloga crte ličnosti. Strukturalni pristup suočavanju pretpostavlja da dimenzija osobnosti i način suočavanja posreduje odnose između doživljenog stresa i adaptacijskih ishoda (7). U okviru ovog načina suočavanja postoji psihodinamski pristup i pristup preferirane strategije koji je definiran dimenzijom ličnost. Ne može se govoriti isključivo samo o adaptivnom ili pak neadaptivnom načinu suočavanja, nego ovisi o okolnostima situacije, ali i o osobinama ličnosti. Adaptivni načini suočavanja se uglavnom povezuju s pozitivnim osobinama ličnosti, dok je neadaptivni način povezan s nekim

manje poželjnim osobinama (5). Način suočavanja ovisi prvenstveno o situaciji, ali i o dispoziciji ličnosti koja onda stvara svoj stil suočavanja (7).

Engel je osmislio biopsihosocijalni model bolesti i zdravlja. Temelj ovog modela je shvaćanje da bolest i zdravlje treba gledati kao međuzavisnost biološke, psihološke i socijalne sastavnice. Bolest, ali i ishodi bolesti ne ovise samo o biološkim čimbenicima već i o psihološkim-bihevioralnim i socijalnim čimbenicima. Psihološki stres pogotovu u okolnostima suvremenog života postaje važan, a u nekim slučajevima i odlučujući čimbenik razvoja bolesti (slika 1.) (7, 8).



Slika 1. Biopsihosocijalni model - prilagođeno prema Herbert T. i Cohen S. (8)

1.2 Vrste stresora

U ljudi su najčešći stresori psihološki i socijalni pritisci (kao što su financije, posao, rokovi, radni zadaci), ali i fizički čimbenici (promjena temperature, klima, ozljede, infekcije ili druge bolesti). Najčešća kategorizacija stresa je na: velike životne promjene (rođenje djeteta, smrt, vjenčanje), kronične stresne događaje (svađe, loš brak), traumatske događaje (potresi, prirodne nepogode, rat) i svakodnevne stresne situacije (gužve u prometu, žurba, neljubaznost) (9). Prema trajanju, stres može biti akutan ili kroničan. Po značaju stres može biti onaj koji se može izbjeći i neizbježan. Prema intenzitetu, stres može biti umjeren, srednje jak, jak i ekstreman. Stresori mogu biti fizikalni, kemijski, psihološki i biološki (tablica 1.). Smatra se da su umjereni procesivni stresori u čovjeka obiteljski problemi, problemi na radnom mjestu, financijski problemi, raskorak između želja i mogućeg ostvarenja. Veliki životni stresovi su smrt bliske osobe, rastava, gubitak posla te mogu izazvati poremećaj fizičkog ili psihičkog zdravlja. Osim stresa uobičajenih životnih događaja, postoje i velike traume koje se mogu podijeliti u prirodne i tehnološke, ratne i osobne. Velike katastrofe se uglavnom javljaju iznenada te su fokalne i vremenski definirane. One uključuju ekstremnu prijetnju i pružaju ljudima malo osobne kontrole nad situacijom. Postoje prikupljene spoznaje o ponašanju osoba tijekom ratnih situacija (10). Ratna događanja su slična prirodnim katastrofama, no odigravaju se u duljem vremenskom periodu i nisu toliko nepredvidljiva. Pritom se pokazalo da vojnici, a ponekad i civili u dobro definiranim aktivnostima mogu povećati svoju percepciju kontrole nad situacijom.

Fizički	**Psihički**	**Kemijski**
Trauma	Tjeskoba	Okolišni otrovi
Vježbanje	Depresija	Način prehrane
Bol	Srdžba	Lijekovi
Infekcija	Značajni životni događaji	Alkohol i droge
Poremećaj temperature	Svakodnevni događaji	Izloženost agensima na poslu

Tablica 1. Vrste stresora.

Psihotraume su stanja vrlo jakog stresa kao što su rat, poplava, potresi, kolektivno nasilje. Oni mogu izazvati post-traumatski stresni poremećaj (PTSP) i mogu biti uzrok dugotrajnih zdravstvenih problema (10). Kod fizičkog, kemijskog i biološkog stresa stanje je određeno štetnošću vanjskog podražaja, dok je kod psihičkog stresa važna procjena značenja, opasnosti, prijetnje i izazova koji dolaze iz okoline (10).

1.3 Reakcija na stres

Pri stresu dolazi do reakcije osobe. Lowallo navodi da se prilagodba može događati na razini stanice, organa, organskih sustava i čitavog organizma (6). Mozak na stres odgovara nizom neuroendokrinih i autonomnih reakcija koje imaju za cilj uspostavu homeostaze. Procesivni neurogeni stresori su psihološki, emocionalni i bihevioralni (slika 2.). Tijekom tog procesa neurogeni stresori pobuđuju aktivne procese u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Signali dolaze do paraventikularnih jezgara iz prefrontalnog korteksa i limbičnih struktura gdje se stres uspoređuje s iskustvenim događanjima te zatim obrađen signal dolazi do hipotalamusa koji aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN). Jezgre u području hipotalamusa primaju stimuluse iz kateholaminergičkih putova limbičnoga mozga i moždanoga debla. Središnja medijalne i kortikalne amigdalne jezgre su povezane s paraventrikularnim i gabaergičkim neuronima i tako djeluju kao zatvoreni krug. Paraventrikularni nukleusi mogu biti aktivirani aminergičkim signalima iz lokusa ceruleusa. Aktivacija glutamninergičkih neurona rezultira lučenjem kortikotropnin-oslobađajućeg hormona (CRH) u području medijalne eminencije hipotalmusa. Potom CRH dolazi do prednjeg dijela hipofize gdje putem portalne cirkulacije stimulira lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u perifernu cirkulaciju. Aktivacija simpatikusa uzrokuje povišeno lučenje kateholamina u terminalnim živcima, kao i u području srži nadbubrežne žlijezde (11-13).

Neuroni paraventrikularne jezgre hipotalamusa oslobađaju CRH i arginin vazopresin (AVP), koji djeluju na hipofizu i izlučivanje ACTH, te se potom izlučuju glukokortikoidi u kori nadbubrežne žlijezde. Na osnovi te osi mozak kontrolira metabolički i imunološki odgovor organizma na stres. Mijenjaju se vegetativne funkcije: povećava se aktivnost simpatikusa, povisuje srčana akcija, raste tlak i temperatura, povisuje se razina noraderenalina, renina, glukoze i slobodnih masnih kiselina, smanjuje se parasimpatička reakcija, smanjuje se probavna funkcija, ograničava se imunosna funkcija (14).

Od endokrinih promjena treba izdvojiti: pojačano oslobađanje CRH i noradrenalina (NA) u hipotalamusu, u hipofizi pojačano izlučivanje ACTH, beta-endorfina, prolaktina, vasopresina, smanjenje izlučivanja hormona rasta, tireotropnong stimulirajućeg hormona (TSH) i luteinskog i folikularnog stimulirajućeg hormona (LH/FSH) (15). U nadbubrežnoj žlijezdi se povećava izlučivanje kortikosteroida i adrenalina, u gušterači se povećava izlučivanje glukagona, a uglavnom smanjuje izlučivanje inzulina. Manifestacije stresa u ljudi su fizikalni simptomi: palpitacije, zaduha, znojenje, anginozni bolovi, smanjeni osjet na okrajinama, kserostomia,

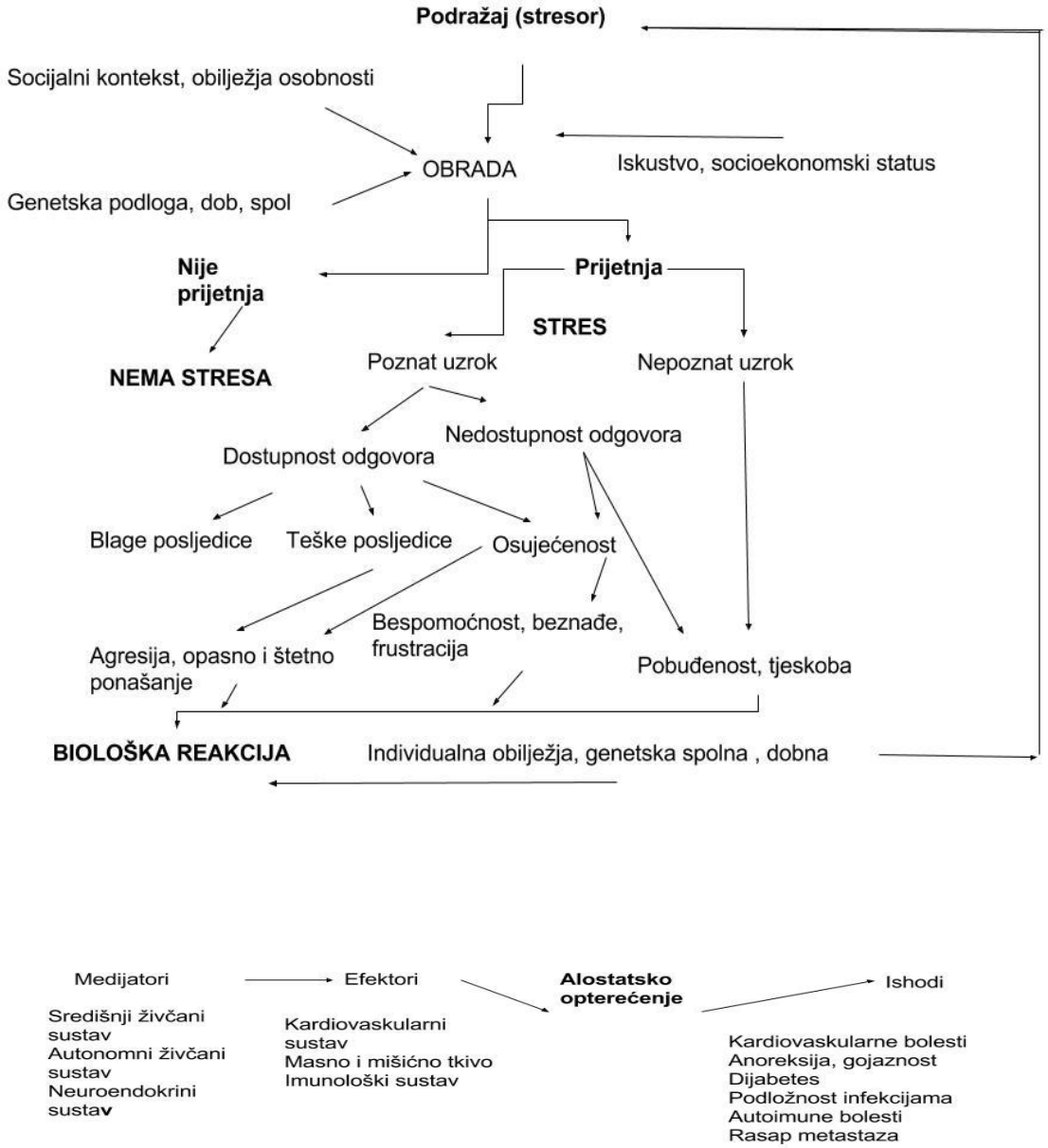
mučnina i slab apetit, poremećaj probave, gubitak tjelesne mase, grčevi mišića, učestale infekcije.

Od psihičkih simptoma stresa izdvajaju se neodlučnost, smanjena koncentracija, slabija memorija, prevelika osjetljivost na podražaj, poremećaj snova s noćnim morama, negativne misli (16-19). U stanju stresa postoji emocionalna razdražljivost, sumnjičavost, kompleks manje vrijednosti, gubitak povjerenja, bespomoćnost i beznadnost, bezvoljnost, depresija.

Kod stresa se u ponašanju lokomotorna aktivnost smanjuje, prisutno je povlačenje u sebe, ograničavaju se socijalne interakcije, seksualna aktivnost i reaktivnost na podražaje, prisutna je zlouporaba alkohola i droga, pojavljuju se napadi srdžbe, agresivno ponašanje, ispadi, pojava tikova, nekarakterističnih pogrešaka, zaboravljivost. Bolesti koje su povezane sa stresom su želučani vrijed, visoki krvni tlak, virusna infekcije, infarkt srca, psorijaza, alergije, astma, anksiozni poremećaji, depresija, posttraumatski stresni poremećaj, migrena, impotencija, pojava nekih tumora, probavni poremećaji (16-19).

Organizam odgovara na prijetnju ili ozljedu istim skupom reakcija koju nazivamo opći adaptacijski sindrom (engl. *general adaptation syndrome*) koji se sastoji od tri faze. To su reakcije alarma, faza otpora i treća faza koja, ako stresni podražaj traje dugo, dovodi do iscrpljenja pa organizam postaje podložan razvoju bolesti (4).

Sposobnost modulacije funkcija organizma, uslijed odgovora na vanjske i unutarnje zahtjeve te prilagođavanje novim uvjetima, naziva se alostaza. Alostazom se postiže stabilnost sustava pomoću stalne prilagodbe. Glavni sustavi prilagodbe su os HHN, simpatički sustav te izlučivanje citokina. Učestale promjene procesa u organizmu s povećanjem i smanjenjem aktivnosti iscrpljuju organizam te dovode do stanja alostatskog opterećenja (slika 2) (20). Uočeno je da kortikoidi dovode do pojačanog odlaganja masti, razvoja ateroskleroze, hipertenzije i pojačanu podložnost infekcijama (20). Adaptivni odgovor je kratkotrajno djelovanje HHN osi, dok se patološki odgovor pojavljuje kada postoji prekomjerno izlučivanje hormona stresa i poremećaj modulacije HHN osi (20).



Slika 2. Koncept alostaze u biopsihosocijalnom modelu reakcije na stres prema McEwen i suradnicima (18, 19).

1.4 Metode mjerenja psihičkog stresa

1.4.1 Upitnik nedavnih životnih promjena

Upitnik nedavnih životnih promjena su osmislili Tom Holmes i Richard Rache 1967. godine na osnovu radova Hawkinsa i Harta (21).

Norman Hawkins je 1949. razvio Listu nedavnih iskustava (Schedule of Recent Experience SRE) kojom se vrednuje utjecaj stresa i kasnije pojave bolesti. Thomas Hart je 1959. g. uveo je bodovne vrijednosti za različite događaje te su definirana 42 životna događaja i dodjeljeni su im težinske vrijednosti za svaku od životnih promjena (Life change unit LCU - jedinica životne promjene). Osobe koje su imale više jedinica životne promjene imale su češće pojavnost bolesti (22).

Rache je 1997. godine dodao još 36 novih životnih događaja te prilagodio vrijednosti LCU zbog promjene načina života (22).

Upitnik nedavnih životnih promjena (*Recent life change questionaire* (RLCQ)) je definirao da je za razdoblje od godina dana za praćenje stresnih događaja potrebito imati 500 LCU (jedinica životnih promjena) da bi se postiglo 90% vjerojatnosti pojave oboljenja. Upitnik sadržava opise različitih životnih događaja od smrti supružnika, rođenja djeteta do podizanja kredita, gubitka posla, promjene navika jedenja ili spavanja. Ispitanici označuju na posebnom priloženom upitniku sve događaje koji su se zbili tijekom protekle godine. Opisani događaji se razlikuju s obzirom na razinu potrebnog prilagođavanja, bez obzira da li se radi o pozitivnim ili negativnim događajima. Svi životni događaji spomenuti u njihovom popisu najvećih stresova zahtijevaju manju ili veću prilagodbu. Što je potrebna veća prilagodba osobe veće je alostatsko opterećenje i ona je podložnija bolesti. Pritom se bolest javlja uslijed smanjene otpornosti tijela koja je posljedica nastojanja pojedinca da se prilagodi. Holmes-Raheova ljestvica kao mjerilo psihološke i sociološke sklonosti stresom izazvanoj bolesti je prilično kruta, no ona je već korištena i u našoj populaciji te je potvrđena njezina pouzdanost i adekvatnost. Crombach alpha je bio 0,71 što je u skladu sa originalnim rezultatima autora ove ljestvice, ovaj upitnik je bio validiran i bio je primijenjen na našoj populaciji (21-23).

1.4.2 Ljestvica percipiranog stresa

Modificirana inačica Ljestvice percipiranog stresa PSS4 se koristi za mjerenje stupnja doživljenog stresa u životnim situacijama ispitanika u kojem je slaba mogućnost kontrole, predvidljivosti i postoji značajno preopterećenje.

Ljestvica se sastoji od 5 kategorija od „nikad“ (0 bodova) do „vrlo često“ (4 boda).

PSS4 je modificirana i skraćena ljestvica percipiranog stresa radi efikasnosti ispitivanja i ocjenjuje reakciju na stres u prošlih 6 mjeseci (24).

Veći zbroj odgovara većem stupnju percipiranog stresa. Rezultati su podijeljeni na visok stupanj stresa i nizak stupanj stresa na način da su rezultati od 0 do 6 smatrani niskim, a od 7 do 15 visokim stupnjem percipiranoga stresa.

Crombach alpha za ovaj upitnik je bio 0,65 što je u skladu sa originalnim autorima ove ljestvice, ovaj upitnik je bio validiran i bio je primijenjen na našoj populaciji (22-24).

1.4.3 Kratki test suočavanja

Carver Scheier i Weintraub 1989. godine su osmislili Upitnik suočavanja (COPE questionnaire) gdje su postavili 15 dimenzija s ukupno 60 pitanja na koji se način suočava sa stresom (25-26). 1997. g. je razvijen zbog vremenske učinkovitosti i redundacija u pitanjima Kratki upitnik suočavanja (eng. *Brief COPE*) koji ima 14 dimenzija gdje svaka ima po dva pitanja. Primjenjena je Likertova ljestvica s vrijednostima od 1 do 5 gdje je 1 „nikad nisam to činio“, a 2 „malo samo to činio“, 3 „umjereno sam to činio“ i 4 „često sam to činio“. Pritom je za svaku dimezniju moguć rezultat od 2 do 8. Dimenzije su: aktivno suočavanje, planiranje, zanemarivanje drugih aktivnosti, odvraćanje, traženje pomoći, traženje emocionalne podrške, traženje ispušnog ventila, odustajanje, pozitivna reinterpretacija i rast, negiranje, prihvaćanje, okretanje religiji, samooptuživanje, humor.

Postoje dvije skupine načina suočavanja sa stresom. Prva skupina je adaptivna, a to su aktivno suočavanje i planiranje, traženje pomoći, traženje emocionalne podrške pozitivna reinterpretacija i rast, humor, prihvaćanje, okretanje religiji. Drugu skupinu čine neadaptivne metode suočavanja kao što su negiranje, zanemarivanje drugih aktivnosti, samooptuživanje, ventiliranje emocija, uporaba droga, odvraćanje.

Crombach alpha za ovaj upitnik je bio 0,68. Ovaj upitnik je bio validiran i primijenjen na našoj populaciji (25-26).

1.5 Stres i imunološki parametri

Segerstrom i Miller su proveli meta-analizu povezanosti stresa i imunološkoga odgovora. Analizirani su akutni kraći prirodni stresovi (ispit, stresni događaji fokalnog tipa smrti bliske osobe ili prirodne katastrofe), kronični stres koji dulje traje (njegovanje bolesnoga člana obitelji), udaljeni stres i traumatske događaje u prošlosti (27). Pokazalo se da akutni stres dovodi do povećanog broja limfocita u perifernoj krvi (napose prirodno ubilačkih (*natural killer* (NK) stanica), dok je kraći životni stres (kao što je akademski ispit) bio povezan s poremećajem funkcijskih pokazatelja lučenja citokina i pomakom od tip 1 pomoćničkih limfocita T (Th1) prema tipu 2 pomoćničkih limfocita T (Th2) te se povećavala razina imunoglobulina. U kroničnom stresu uočena je smanjena aktivnost NK stanica i limfocitna proliferacija na mitogene, te *in vivo* slabija kasna kožna reakcija, ograničena proizvodnja IFN-γ i IL-2, pomak ravnoteže u korist Th2 tipa reakcije, čime dolazi do poticanje humoralne i smanjenja stanične imunosti, što djeluje na mogući razvoj zaraznih, autoimunih i malignih bolesti (slika 3.). Kronični stres je bio povezan sa smanjenjem funkcionalnih testova imunološkoga odgovora. Negativni životni događaji su bili povezani s padom limfocitnog proliferativnog odgovora na fitohemaglutinin i pada NK citotoksičnosti, pogotovo u starije populacije. Bolesnici koji su bili izloženi kroničnom stresu imali su smanjen broj T limfocita i NK stanica (27).

Osobito je važno naglasiti postojanje receptora i njihovu ulogu u tim stresnim procesima. Na primarnim i sekundarnim limfoidnim organima se nalazi niz receptora, kao što su receptori za CRH, ACTH, kortizol, NA i adrenalin. Stoga se zaključuje da neuroendokrini hormoni koji su oslobođeni za vrijeme stresnoga događaja mogu djelovati na imunološke funkcije i na tijek imunoloških bolesti (28).

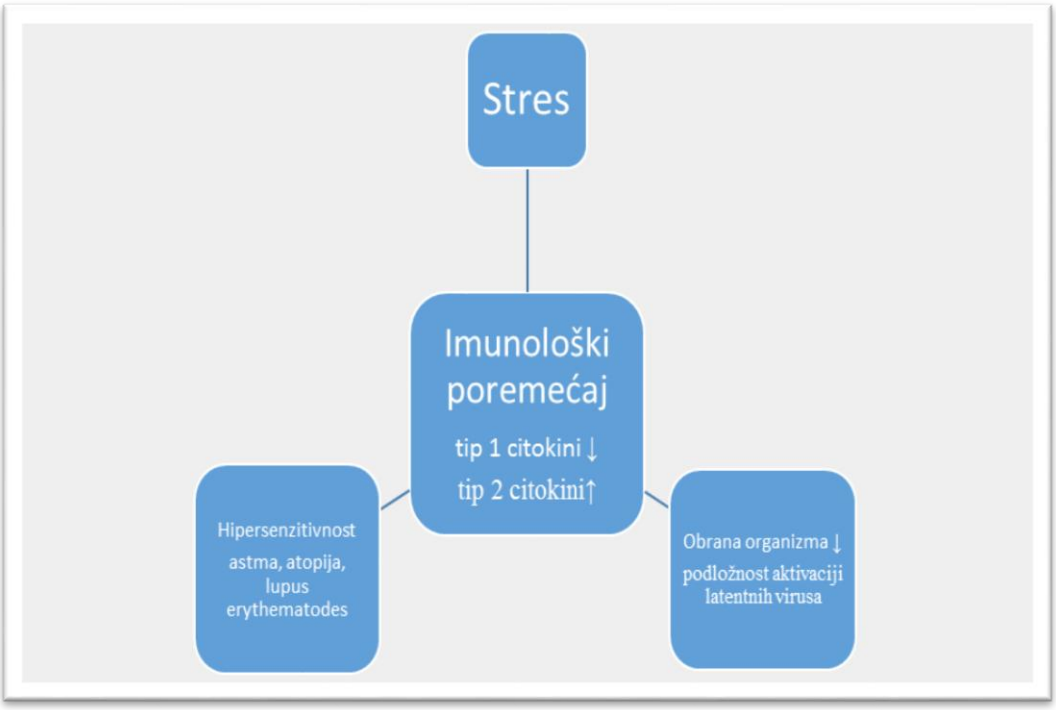
Značajno je da viša razina psihološkog stresa može uzrokovati povećanu učestalost virusnih infekcija. Smatra se da u tom važnu ulogu ima IL-6 koji posreduje u tim reakcijama (29). Poremećaj stvaranja citokina Th1 i Th2 je dio patogeneze zaraznih bolesti. Moguće je da uslijed psihološkog stresa dolazi do supresije NK stanica i limfocitne proliferacije te lučenja interleukina i IFN-γ.

Istraživanja ratnog stresa i promjena imunoloških parametara dala su nekonzistentne rezultate. Kod američkih veterana iz Vijetnama bio je uočen samo nešto povećan ili nepromijenjen broj limfocita i NK aktivnost te pojačana reakcija kasne preosjetljivosti na koži. U veterana Domovinskog rata utvrđen je povišen broj limfocita i aktivnost NK stanica. Značajna su i zapažanja u osoba sa PTPS. Kod bolesnika s PTSP su nađeni povišeni citokini IL-1β, IL-6. U kroničnog oblika PTSP-a je utvrđena smanjena koncentracija kortizola te povećana reaktivnost

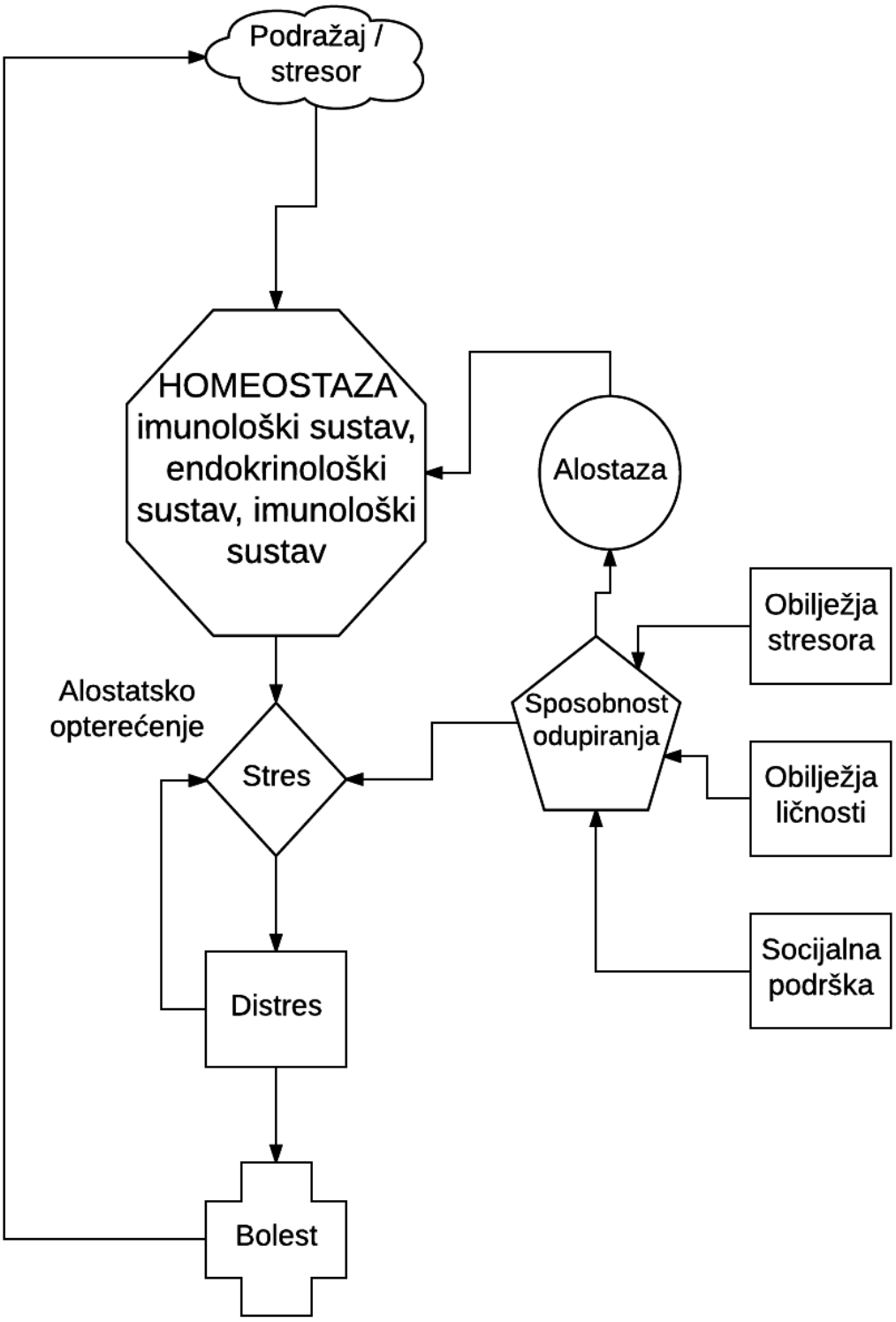
glukokortikoidnih receptora (analizom veterana Domovinskog rata, 10 godina nakon rata) (30). Također je došlo i do sniženja aktivnosti NK stanica i broja limfocita, jer se imunološki sustav prilagodio uslijed nadopunjavanja raznih sastavnica imunološkog sustava.

Kod bolesnika s PTSP-om iz Vijetnamskog rata je u početnoj fazi kortizol bio snižen, a broj i osjetljivost glukokortikoidnih receptora povišen (31). U populaciji hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata je nekoliko godina poslije rata dokazan povišen kortizol, a snižen broj receptora, što govori da je potrebno dulje vrijeme za desenzibilizaciju HHN osovine. Kod iste populacije nakon više od 10 godina dolazi do sniženja razine kortizola i povišenja broja receptora. Sve to upućuje na adaptivnost imunološkog sustava i da se pojedinačni parametri mogu mijenjati u vremenskom dinamičkom procesu (30).

Parametri se mijenjaju tijekom vremena, a važan čimbenik je i subjektivan odnos prema bolesti, te mogućnost odupiranja i pravilnog odgovora što sve modulira imunološku aktivnost (slika 3. i 4.) (31-37).



Slika 3. Djelovanje stresa na imunološki sustav (27).



Slika 4. Prikaz reakcija na stres prilagođeno prema Sabiancello (37).

1.6 Dvosmjerni odnos između SŽS i imunološkog sustava

Imunološki sustav proizvodi brojne hormone i neurotransmitere te citokine koji povratno djeluju na endokrine žlijezde. S druge strane, bihevioralne i druge psihijatrijske metode mogu djelovati na mehanizme obrane, suočavanja, što bi moglo podići imunološku spremnost organizma (38). Neuroendokrini i imunološki sustav dijele brojne zajedničke čimbenike kao što su neurotransmiteri, neuropeptidi, hormoni, citokini. Pritom simpatički, parasimpatički živci i vagus inerviraju primarne, ali i periferne limfatičke organe.

Na nizu stanica imunološkog sustava mogu se naći receptori na neurotransmitere, neuropeptide, hormone. Promjene koncentracije neuroendokrinih medijatora utječu na aktivnost imunološkog sustava (38, 39). Neuroendokrini i imunološki sistem imaju zajedničke medijatore i receptore, što može dovesti do zaključka da mozak ima i imunoregulatornu ulogu. Imunološki sustav također djeluje na mozak pa postoji dvosmjerna veza.

Neurosenzitivni signali su obrađeni u paraventrikularnim neuronima (PVN) hipotalamusa i lokus ceruleus noradrenergičkim centrima. Kao odgovor, hipotalmus luči CRH argenin vazopresin, što dovodi do otpuštanja hipofiznih peptida iz proopiomelanokortina (POMC) (uglavnom su to ACTH, enkefalini i endorfini).

ACTH djeluje tako da dolazi do otpuštanja glukokortikoida iz nadbubrežne žlijezde. Aktivacija Simpatiko-adrenomedularne osi (engl. sympatho-adrenomedullary axis, SAM) također stimulira lučenje CRH na području PVN hipotalamusa (slika 5.) (38, 39). Stres potiče razne aktivnosti, tako da kateholamini, opijati i kortikosteroidi djeluje imunosupresivno, smanjujući djelovanje citokina i upalu (40).

Dokazano je da stanice imunološkog sustava imaju receptore za hormone (kortikosteroidi, prolaktin, hormon rasta, spolni hormoni, prolaktin), neuropeptide (endorfin, vazoaktivni intestinalni peptid, supstanciju P i neurotransmitere kao što su adrenalin, noradrenalin, acetilkolin, serotonin). Tako hormoni i neurotransmiteri te neuropeptidi mogu utjecati na proliferaciju, diferencijaciju i razinu aktivacije imunološkog sustava. Živčane stanice izlučuju signalne molekule pa izravno utječu na imunološku reakciju (40, 41). Citokini djeluju kao signalne molekule u nekognitivnim zbivanjima u mozgu.

Koncept bolesničkog ili engl. *sickness* ponašanja je prvi definirao Hart 1988. godine, dok je Kent 1992. godine prvi uveo pojam engl. *sickness behavior* (bolesničko ponašanje) (42, 43). Bolesničko ponašanje uključuje gubitak teka, slabljenje zainteresiranosti za okolinu, pospanosti, utišanja motoričkih funkcija. Postoji utjecaj citokina na bihevioralnoj razini pri

čemu zbog djelovanja citokina može doći do pojave depresije i anksioznosti. Pokazalo se da injekcija endotoksina djeluje na lučenje IL-6, te posljedično do pojave anksioznosti, depresije i poremećaja pamćenja (27). U akutnome stresu se aktiviraju stražnje hipotalamičke jezgre, simpatikus i srž nadbubrežne žlijezde. S druge strane, u kroničnom stresu se aktivira prednji hipotalamus, simpatički sustav i kora nadbubrežne žlijezde. Kronični stres zatomljuje staničnu imunost, što se očituje smanjenjem NK aktivnosti, smanjenjem fagocitoze, limfocitarne proliferacije na mitogene, slabljenjem reakcije kasne preosjetljivosti (27). Također se reaktiviraju latentni virusi i smanjuje proizvodnja protutijela.

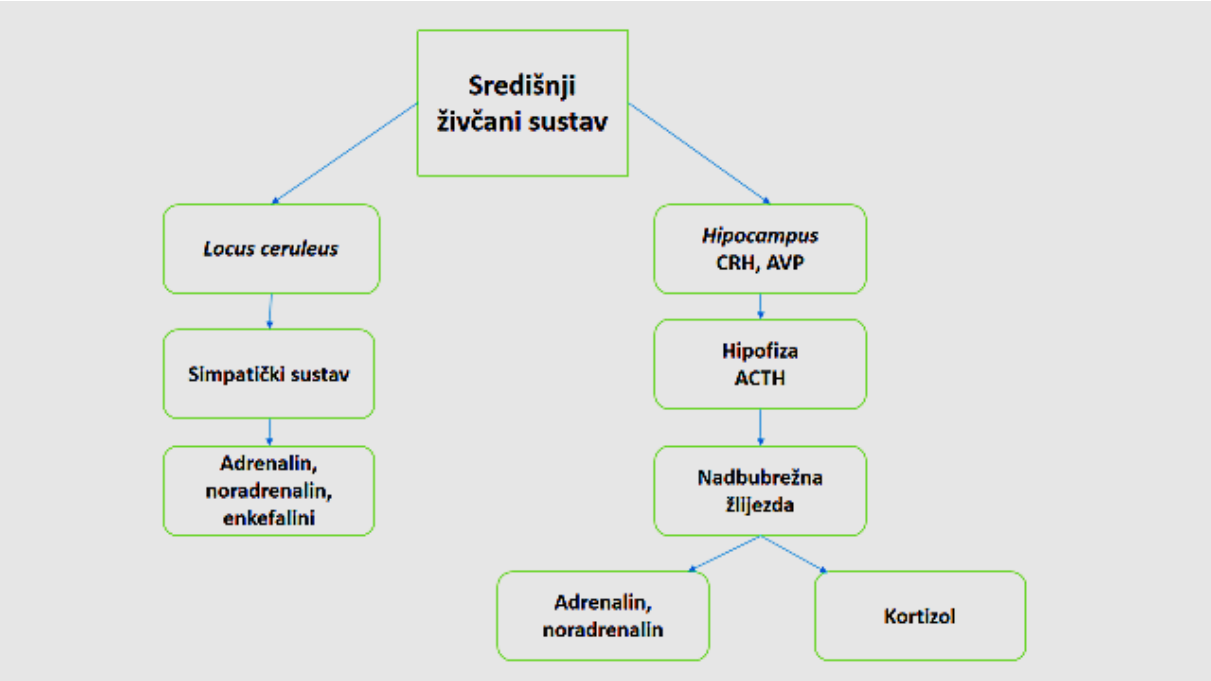
Citokini koje luče periferne imunološke stanice mogu u području cirkumventrikularnih organa difundirati u mozak te prenositi u mozak nekognitivne informacije koje pokreću proces prilagodbe. Također citokini mogu djelovati i na slabljenje kognitivne funkcije, što je i opisano kod terapije interferonom (43). Djelovanje endotoksina dovodi do porasta razine proinflamatornih interleukina, napose IL-6, te do pojave depresije, anksioznosti i smetnji pamćenja (46).

Postoji i komunikacija putem aktivnih transportnih proteina u SŽS. Citokini aktiviraju oslobađanje prostaglandina iz endotelnih stanica krvnih žila mozga te se dodatno luče citokini iz stanica glije i neurona. Kod štetnog događaja citokini prenose nekognitvne informacije s periferije i pokreću procese adaptacije na štetni događaj, između ostalog inducirajući tzv. bolesničko ponašanje.

Povezanost SŽS i imunološkog sustava uočena je i u činjenici da je na NK stanicama izražena CD56 molekula koja je izoformna s NCAM (engl. *neural cell adhesion molecule*), a važna je u migraciji neurona, djeluje na rast i diferencijaciju živčanog tkiva, na stvaranje i plastičnost sinapsa (37). Povezanost se nalazi i u činjenici da semaforine (koji djeluju na obuzdavanje rasta neurona) izražava i većina imunocita i da semaforini potiču preživljavanje limfocita te njihovu diferencijaciju i aktivaciju (37). Molekula glavnog sustava tkivne histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* MHC) je važna u procesu rasta i plastičnosti neurona (47). Semaforini se nalaze na većini krvnih stanica i djeluju na regulaciju rasta neurona, ali i na diferencijaciju limfocita (48).

Citokini i kemokini imaju ulogu u rastu, razvoju i odumiranju neurona te stimulaciji sinaptičke aktivnosti (49). Pokazalo se da je u periodu stresa sekrecija IgA bila mnogo manja nego u periodu relaksacije (50). Dokazane su i promjene imunoloških parametara kod depresije, kada je u bolesnika s depresijom utvrđen smanjen odgovor limfocita na stimulaciju mitogenima, smanjena aktivnost NK stanica i poremećaj broja leukocita (51). Također je Evans utvrdio da je u bolesnika s depresijom aktivnost NK stanica niža (52).

Uz to je zapažen negativan utjecaj stresa na imunološki sustav kod velikih katastrofa, tj. značajan poremećaj imunosti nakon prirodnih katastrofa i stresa izazvanog njima (53). Uočene su i imunološke promjene uslijed pesimističkog stava osobe i aleksitimične osobe. Tako su pesimističke osobe imale manju aktivnost NK stanica i manji broj citotoksičnih limfocita, dok su osobe koje su aleksitimične imale manji broj citotoksičkih limfocita od zdravih osoba (54, 55).



Slika 5. Shematski prikaz djelovanja stresa na središnji živčani sustav i endokrini sustav (38).
CRH corticotropin releasing hormone (hrv. kortikotropin otpuštajući hormon), AVP arginin vazopresin, ACTH adrenokortikotropni hormon

Takve promjene citokina treba uzeti u obzir s obzirom na njihove značajke i ulogu. Citokini su peptidi ili glikopeptidi koje luče stanice imunološkog sustava u niskim koncentracijama (58). Mogu djelovati autokrino, parakrino i endokrino, a uz to djeluju sinergistički ili antagonistički s drugim citokinima. Dio su složenog komunikacijskog sustava, gdje niz citokina ne djeluje pojedinačno i samostalno, nego usklađeno s drugim citokinima, topljivim posrednicima imunost i nizom stanica imunološkog sustava, ali i ostalih sustava, uključujući živčanog sustava.

Citokini su značajni medijatori između SŽS i imunološkog sustava (58). Oni moduliraju neuroendokrini sustav i dio su dvosmjerne neuroimune veze. Niz citokina što ih izlučuju

moždane stanice (kao što su IL-1α, TNFα, IL-10, IL-13) imaju ulogu u rastu i razvoju i odumiranju neurona. Uz to, neuroendokrini i imunološki sustav imaju stalnu komunikaciju održavajući homeostazu (56, 57).

Limbički sustav, hipotalamus, amigdale i prefrontalni korteks igraju značajnu ulogu u regulaciji odgovora na stres s obzirom na opće stanje organizma, sjećanja i iskustva, vjerovanja i subjektivni odnos prema značenju određenih stresnih događaja. Astrociti i glija stanice mogu lučiti IL-6, a receptori za citokine se nalaze u većini regija mozga te se mogu naći na glija stanicama, endotelnim stanicama te neuronima. Imunološki odgovor reguliran je ravnotežom između Th1 citokina (IL-2, IFN-γ) i Th2 citokina (IL-4, IL-5, IL-10) (59-61). Citokini potiču lučenje prostanglandina, koji dolaze do hipotalamičkih neurona koji reguliraju sintezu CRH i AVP (citokini izravno mogu djelovati na području *media eminens*, upala i aktivacija noradrenergičkog sustava u području *area postreme).*

U upalnom tkivu, živčani završeci prenose signale prema leđnoj moždini i zatim aferentno u HHN os i noradrenergički sustav. Mehanizam prijenosa uključuje i citokinsko djelovanje na vagus te prolaz citokina kroz hematoencefalnu barijeru (62). Citokini aktiviraju HHN os, induciraju povišenje tjelesne temperature, produžuju vrijeme spavanja, reduciraju hranjenje i ograničavaju motilitet. Putevi kojima citokini djeluju na SŽS uključuju aktivni transport kroz hematoencefalnu barijeru, aktivacija vagusa, djelovanje na cirkumventrikularne organe u mozgu, a citokini također djeluju na stanice hematoencefane barijere koji zatim izlučuju citokine. Citokini mogu prolaziti kroz hematoencefalnu barijeru i putem infiltrirajućih leukocita (58).

Osobito važnu ulogu u stresu ima djelovanje kortizola. Kortizol djeluje na modificiranje apoptoze i mijenja način lučenja citokina (63). Smatra se da izlaganje značajnim stresnim događajima može rezultirati poremećajem osjetljivosti i broja glukokortikoidnih receptora, a promijenjeno djelovanje kortizola djeluje na izlučivanje lokalnih citokina i može dovesti do jače upale (npr. gornjeg respiratornog trakta).

Značajno je da rezistenciju na glukokortikoidne receptore neizravno definira broj cirkulirajućih limfocita te odnos neutrofila i limfocita (64). Radi sprečavanja potpunog iscrpljivanja imunološkog sustava, kontrola reakcije SAM i HHN osi je vrlo važna. Noradrenalin u *locusu ceruleusu* i CRH u PVN djeluje na smanjenje lučenja ultrakratkom povratnom vezom. Glukokortikoidi koče sintezu CRH putem receptora u PVN hipotalamusa, kao i otpuštanje ACTH iz hipofize (65).

Aktivnost HHN osi je regulirana putem binarnog sustava glukokortikoidnih receptora u hipotalamusu. Tako pod utjecajem ACTH iz hipofize, kora nadbubrežne žlijezde oslobođa

kortizol. Prema periferiji kortikoidi djeluju izravno, inhibirajući stanice imunološkog sustava. Autonomni sustav djeluje lučenjem citokina i kateholamina, modulirajući imunološki odgovor. Za vrijeme trajanja infekcije glavno djelovanje kortizola je imunosupresivno.

Glukokortikoidi djeluju putem unutarstaničnih receptora. Postoje dva podtipa unutarstaničnih receptora: tip I MCR koji ima visok afinitet (ima funkciju regulacije cirkadijanog ritma HHN osi), te tip II ili GCR koji ima manji afinitet za endogene kortikosteroide (važan je za reakciju u akutnom stresu) (66). U jezgri djeluje kao transkripcijski faktor i veže se za specifične sekvence DNA koje se nazivaju GRE (engl. *glukocorticoid response elements*). Ove sekvence, deoksiribonukleinske kiseline (*deoxyribonucleic acid* DNA) su označene kao GRE, moduliraju transkripciju gena. Glukokortikoidi ulaze u interakciju i s drugim transkripcijskim čimbenicima kao što su AP-1 (*activator protein 1*) i NF-κB (*nucleolar factor kappa B*) (67). Tijekom upalne reakcije glukokortikoidi smanjuju lučenje proupalnih citokina, a povećavaju lučenje protuupalnih citokina, smanjuje se sinteza i ekspresija citokinskih receptora, smanjuje se proliferacija limfocita i izražavanje adhezijskih molekula na stanicama te djeluju na redistribuciju leukocita (68).

1.7 Stres i infekcije

Postoje dokazi da stresni životni događaji mogu djelovati na imunološke funkcije. Tako npr. životni događaji kao gubitak partnera nakon njegove smrti i žalovanje, gubitak bliske osobe, stanje nakon velikih katastrofa, rastava i loš brak mogu dovesti do poremećaja imunoloških funkcija (slika 6.) (69).

Također je dokazana povezanost između psihičkog stresa i povećane osjetljivosti na respiratorne infekte (70-73). Tako je u bolesnika koji su razvili prehladu utvrđen statistički značajno veći prosječan zbroj većih životnih stresova u protekloj godini od onih koji nisu bili prehlađeni (74-77). Ipak, iako istraživanja pokazuju pozitivnu povezanost respiratornog infekta i stresa, pitanje je da li je to uzrokovano imunološkim deficitom ili povećanim izlaganjem virusima zbog promjena ponašanja (77). Također su Cohen i suradnici dokazali značajan utjecaj psihosocijalnog stresa i ograničene socijalne podrške na povećanje podložnosti virusnoj upali gornjih dišnih puteva (74-77).

U djece koja su bila pod stresom utvrđeno je da imaju nižu koncentraciju IgA i češću respiratornu infekciju (78). Dokazano je da ljudi koji su doživjeli veću razinu psihološkoga stresa imaju nižu učestalost serokonverzije prilikom cijepljenja protiv hepatitis B virusa. Također, studenti koji su imali značajnu socijalnu podršku imali su i veći titar antitijela za hepatitis B (nakon cijepljenja) i bolju proliferaciju limfocita od onih s manjom socijalnom podrškom (79). Kiecolt-Glaser navodi da kronični stres izravno predviđa pojavu infekcije rhinovirusina (79). Negativni dnevni događaji i kronični psihosocijalni stres u obitelji su povezani s povećanim rizikom respiratornih infekcija (80). To se objašnjava time što stres djeluje na smanjenu mogućnost uklanjanja autoreaktivnih limfocita te ujedno uzrokuje promjenu stanične regulacije i veću podložnost infekcijama (81). Također je kod akademskog stresa uočen poremećaj na razini lučenja IFN-γ, smanjenje lučenja IL-10 i pojava tipa Th2 citokinske reakcije, koja se pojavljuje za vrijeme ispitnih rokova (79).

Praćenjem pojavnosti humanog papiloma virusa (HPV) se pokazalo da je za progresiju HPV infekcije važan broj životnih stresora u zadnjih barem 6 mjeseci, socijalna podrška i osobni način nošenja s problemima (82-86). Analiza nekoliko studija je pronašla povezanost između psihološkog stresa i recidiva infekcije Epstein Barr virusom (EBV), a postoje i dokazi sličnog djelovanja i na pojavu infekcije kod HPV-a (83-86). Tako se pokazalo da HPV infekcija i stres kod žena dovode do poremećaja lučenja IL-6 i progresije promjena na genitalnoj sluznici u cervikalnu displaziju (86). Također je u žena s cervikalnom displazijom uočeno da je veći doživljeni stres bio povezan s poremećenim specifičnim imunološkim odgovorom (86). Uočeno

je da je akademski stres povezan sa značajnim promjenama u koncentraciji protutijela na herpes virus. Stres je povezan s povećanom ekspresijom IL-1, IL-6, TNF-α, smanjenom ekspresijom IL-2, IFN-γ i smanjenom NK aktivnosti.

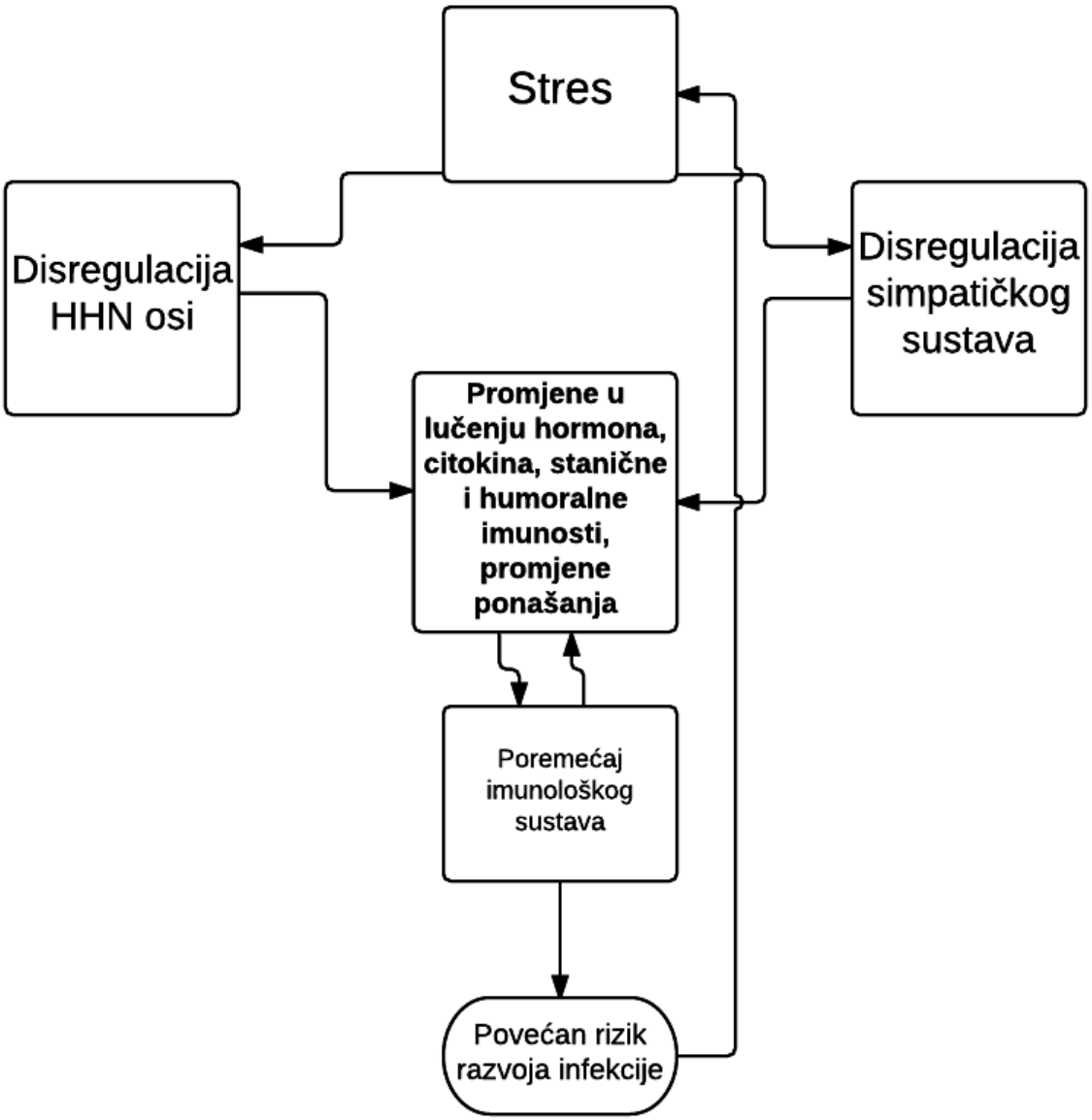
Postoje i razlike u odnosu na tip imunološke reakcije koji nastaje pod djelovanjem stresa. Tako se pri stresu imunološka reakcija mijenja prema Th2 tipu reakcije i prevladava humoralni tip reakcije, a potiskuje se stanični tip imunološke reakcije. Uočava se utjecaj stresa i na staničnu apoptozu. Naime, ispitanici koji su bili podvrgnuti akademskom stresu imali su učestalije blokiran proces apoptoze, koja je važna i u karcinogenezi i u djelovanju na imunološki sustav, gdje poremećaj apoptoze može dovesti od supresije imunosti (87).

Kod žena koje su osim HIV-om inficirane i HPV-om, pokazalo se da su negativni životni događaji i pesimizam bili povezani sa smanjenim brojem NK stanica i smanjenom aktivnošću citotoksičnih stanica i supresorskih stanica (CD8+). Pesimistički pogled na svijet može biti povezan s poremećajem imunološkog statusa, smanjenom kontrolom infekcije i povećanim rizikom za buduću progresiju neoplastičkih promjena na vratu maternice (88).

Pokazalo se da je razvoj HIV infekcije također povezan s povišenim stresom, ali i pojavom karcinoma, srčanog udara i astme (89-91). Kod HIV infekcije je psihološki stres povezan sa smanjenom poliferacijom limfocita, smanjenim brojem NK stanica i limfocita. Uz to, kod asimptomatskih bolesnika s HIV-om, povećani psihološki stres dovodi do smanjenja broja CD4+ limfocita. Pokazalo se da psihološke intervencije kod bolesnika s HIV-om koje smanjuju intenzitet stresa ujedno mogu dovesti do poboljšanja funkcija CD4+ limfocita. U osoba koje imaju HIV infekciju proživljeni negativni životni događaji povećavaju rizik razvoja bolesti HIV-a i do 50% (92). Proživljeni stres djeluje na povećanu podložnost bolesnika s HIV infekcijom virusnim bolestima (93). Kronično povišena aktivnost simpatičkog sustava smanjuje proliferaciju limfocita i mijenja odnos Th1/Th2 na način da suprimira Th1 citokine, što može dovesti do povećanog rizika veće replikacije HIV-a (94, 95).

Ujedno je zapaženo da su HIV-om inficirani bolesnici imali tijekom perioda žalovanja smanjeni proliferativni odgovor limfocita na fitohemaglutinin, te smanjenu citotoksičnost limfocita, dok je u osoba s HIV-om koje su imale socijalnu podršku utvrđen veći broj CD4+ pozitivnih limfocita i smanjena razina kortizola u plazmi (82). Depresivni sindrom i izraziti stres dovode do smanjenja NK stanica i manji broj CD4+ limfocita te je dokazano da je s većim stresom brži razvoj bolesti kod HIV-a (92). Pokazalo se da psihološka intervencija djeluje na te promjene u bolesnika, pa su bolesnici s HIV-om nakon kognitivno-bihevioralne intervencije imali niži noradrenalin i više CD8+ limfocita (96).

Dokazane su i imunološke promjene kod osoba izloženih stresu, npr. uslijed njege bolesnika. Tako npr. osobe koje njeguju bolesnike s Alzhemerovom bolesti imaju viši titar antitijela na herpes simplex virus i smanjenu limfocitarnu proliferaciju, što ukazuje na djelovanje psihološkog stresa na latentne viruse (97). Longitudinalna studija osoba koja su bile izložena stresu (vodeći brigu o rodbini s demencijom) dokazuje da je njihova koncentracija IL-6 rasla četverostruko godišnje (97). Također je dokazano da su i infekcije mokraćnog sustava češće kod osoba koje su bile izložene višem stupnju stresa (98, 99).



Slika 6. Shematski prikaz reakcije na stres i djelovanja na povećani rizik razvoja infekcije.
HHN hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

1.8 Koža i imunološka reakcija

Psihodermatogija kao dio dermatologije je kao pojam prvi puta spomenuta 1976. godine od strane Hermana Musapha i definira se kao dio dermatologije koja se bavi utjecajem psiholoških čimbenika na bolesti kože (100). Koža je dio i neuroendokrinog sustava i nije samo pasivna barijera od vanjskog svijeta. Keratinociti stvaraju citokine, predočavanju antigene T limfocitima pa se smatra da je koža sastavni dio imunološkog sustava. Stanične sastavnice kožnog sustava su keratinociti, Lagerhansove stanice, melanociti, mastociti, limfociti, dermalne dendritične stanice. Kemokini i citokini se izlučuju i iz keratinocita te imaju niz učinaka na migraciju upalnih stanica, proliferaciju limfocita i djeluju sistemski na čitav imunološki sustav (101). Epidermalni keratinociti i dermalni fibroblasti izlučuju neurotransmitore, hormone i neuropeptide kojima kontroliraju imunološke procese. Kontrola pomoću tih medijatora se događa ponajprije u koži, no tome se pridružuju i signali iz SŽS koji se aktiviraju putem aferentnih živčanih signala iz kože (102). Keratinociti mogu izlučivati citokine koji mogu djelovati kao stanice koje predočuju antigene. Osim keratinocita, u epidermisu i dermisu se nalaze i melanociti, T limfociti, dermalne dendritične stanice i Langerhansove stanice.

Citokini koji se izlučuju u koži mogu znatno utjecati na proliferaciju i diferencijaciju keratinocita, mogu regulirati upalnu reakciju lokalno, ali mogu imati i sustavni učinak na čitav imunološki sustav. Također je npr. supresija imunološke aktivnosti koja nastaje nakon izlaganja ultravioletnom (UV) zračenju vezana uz lučenje IL-10, koji pomiče djelovanje imunološkog sustava prema Th2 citokinskom profilu.

Živčane stanice u koži izlučuju kateholamine, serotonin, acetilkolin, glutamate i aspartat koji aktiviraju specifične receptora na stanica kože (tablica 2. i 3.) (103). U koži se nalaze aktivirana živčana vlakna, s povišenom razinom neuropeptida. Citokini koji se izlučuju u koži djeluju i na SŽS te mogu potaknuti emocionalnu razdražljivost, depresiju i anksioznost (104-106). Keratinociti imaju ulogu pomoćnih stanica prilikom procesa prezentacije antigena i pod utjecajem IFN-γ izražavaju MHC-II. Keratinociti produciraju IL-1 i IL-6 kao imunomodulatorne citokine te IL-10, IL-12 koji djeluju antagonistički. Djelovanjem IL-10 dolazi do pomaka Th1 u Th2 tip reakcije, a također keratinociti izlučuju IL-18 koji inducira Th1 tip reakcije (102, 107).

Postoje dokazi da koža ima svoju vlastitu HHN os (101-103). Postojanje osi CRH-POMC-ACTH u koži važno je u odgovoru kože na stresore. Poremećaj regulacije ove osi je u patogenezi niza bolesti kože. Stres djeluje tako da postoji periferni kožni odgovor koji odgovara središnjoj HHN osi. Normalna koža sadrži CRH, urokortin, proopiomelanocortin peptide i

omogućava regulaciju lokalne homeostaze. CRH djeluje preko CRH receptora. Pritom se CRH R1 nalazi u epidermisu i dermisu, a CRH R2 u adneksalnim strukturama. Epidermalni keratinociti i dermalni fibroblasti izlučuju kortikosteron i urokortin te utječu na proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu, a može djelovati i na regulaciju upale (108). Usklađeno djelovanje imunološkog i neuroendrokrinog sustava u koži omogućuje pravovremen i usklađen odgovor na okolišne stresore i omogućava homeostazu kako lokalno na koži tako i čitavog organizma. Poremećaj ovog mehanizma može dovesti do pojave niza bolesti kože. Tako emocionalni stres može dovesti do pogoršanja atopijskog dermatitisa i povišenog broja eozinofila, limfocita, IFN-γ i citokina (109). Kod atopijskog dermatitisa postoji dvosmjerna veza mozak-koža te emocionalni stres djeluje na alergijske manifestacije na koži, zatvarajući začarani krug (110). Utvrđeno je da je atopijski dermatitis povezan sa Th2 tipom reakcije i povišenom reaktivnosti simpatičkog adrenomedularnog sustava. Emocionalni stres može dovesti do pogoršanja atopijskog dermatitisa s povećenim brojem eozinofila, citotoksičnih limfocita te povišenom razinom IFN-γ i IL-5. Stres negativno djeluje na atopijski dermatitis, smanjujući staničnu imunost i povećavajući aktivnost humoralne imunosti, što je sve posredovano poremećajem CRH i POMC peptida i djelovanjem neuropeptida.

Kod bolesnika sa psorijazom se uočava Th1 tip citokinske reakcije te povišeni broj NK stanica i T limfocita. Također su i povišeni beta endorfini (111, 112). Ovi psihoneuroimunološki mehanizmi su poznati i u patogenezi vitiliga, urtikarije te alopecije (113).

Podloženost osobe zaraznim bolestima kože, kao što su HPV infekcija i infekcija herpes simplex virusom također je, u svojoj patogenezi, pod utjecajem psihoneuroimunoloških čimbenika (114-126).

Koža	Hormoni i neurotransmiteri
Epidermis	kateholamini, acetilkolin, serotonin, glutamat, aspartat, CRH (engl. *corticotropin releasing hormone)*, urokortin, α-MSH, β-MSH, γ-MSH, β-endorfini, enkefalini, vitamin D, androgeni
Dermis	Estrogeni, histamin, kateholamini, acetilkolin, serotonin, glutamiat, aspartat, CRH (engl. *corticotropin releasing hormone)*, urokortin, α, β i γ - MSH (engl. *melanocyte stimulating hormone*) β -endorfini, enkefalini, vitamin D, androgeni

Tablica 2. Hormoni i neurotransmiteri koji se stvaraju u koži, prilagođeno prema Slominski (103).

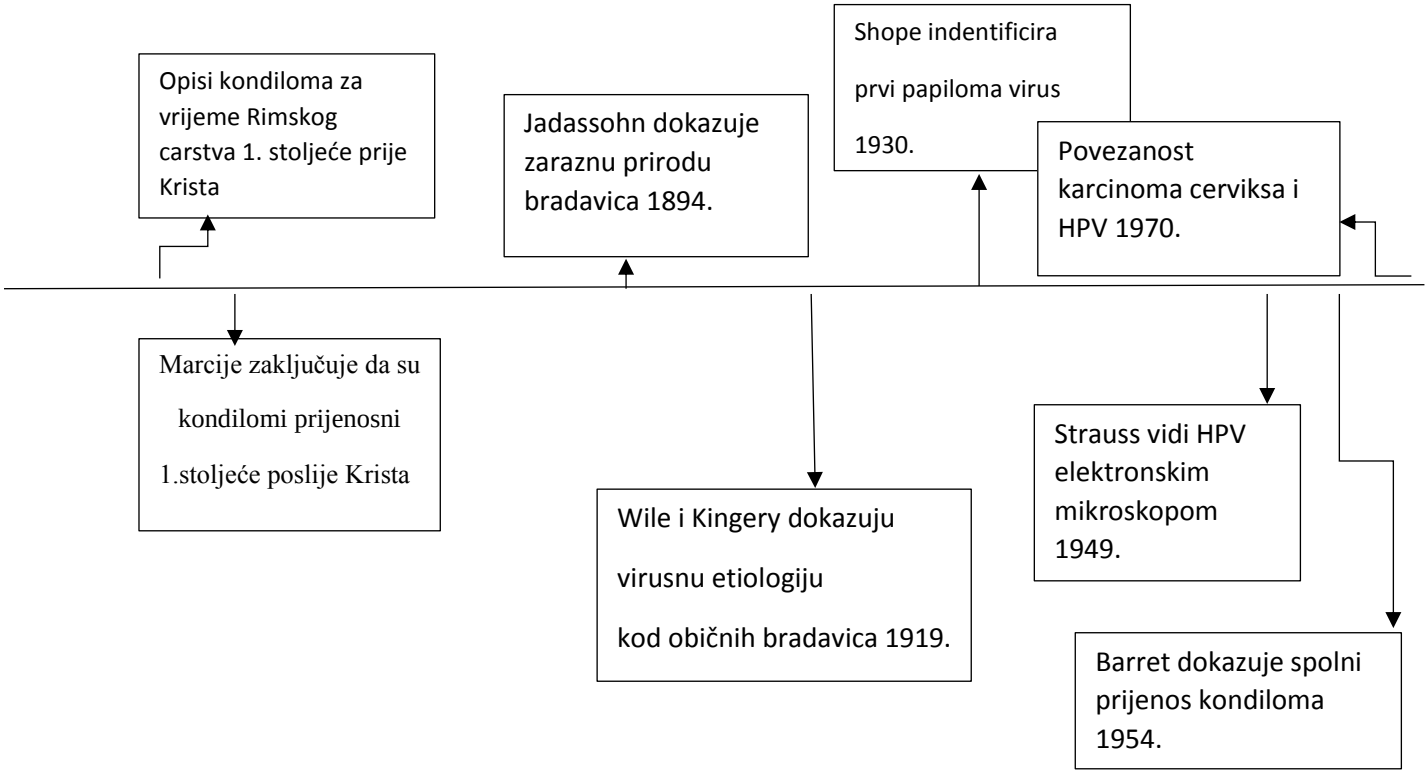
Stanice	Receptori za neurotransmitere	Receptori za hormone
keratinociti	muskarinski, adrenergički, nikotinski, neurokinin-R	androgen-R, estrogen-R, glukokortikoid-R
melanociti	muskarinski, adrenergički,	androgen-R, estrogen-R, glukokortikoid-R

Tablica 3. Receptori za hormone i neurotransmitere na keratinocitima i melanocitima prilagođeno prema Slominski (103).

1.9 HPV povijest istraživanja

Prvi zapisi o kliničkim manifestacijama HPV infekcije se mogu pronaći u vremenu Rimskog carstva, gdje se spominju šiljasti kondilomi i bradavice na koži. Već je Marcius smatrao da postoji infektivna priroda kod kondiloma, kao i Jadassohn koji je 1894. godine govorio o mogućoj infektivnoj etiologiji pojave kožnih bradavica (126). Krajem 19. st. Payne je zapazio da su kožne bradavice prijenosne, a Heidingsfeld je 1901. godine opisao mogućnost prijenosa šiljastih kondiloma spolnim putem (126).

Godine 1907. Ciuffo je pretpostavio da se radi o virusu, nakon što je prethodno uspio prenijeti infekciju ekstraktom tkiva kondiloma iz kojeg su filtracijom bile uklonjene stanice (126, 127). Potom su Wile and Kingery 1919. godine dokazali da se radio o virusu (128). Strauss je elektronskim mikroskopom 1949. godine utvrdio virusne elemente HPV-a (129). Nekoliko godina kasnije, vojni liječnici su u veterana iz Korejskog rata utvrdili da je 94% imalo spolne kontakte s prostitukama u Koreji te je kod njih došlo do razvoja infekcije HPV-a i pojave šiljatih kondiloma, dok su njihove žene oboljele i imale šiljate kondilome (130). Zur Hausen je prvi dokazao etiološku vezu HPV infekcijom tipa 16 i 18 s karcinomom vrata maternice (slika 7.) (131). Frazer i Zhou su 2006. godine patentirali četverovalentno (HPV DNK 6, 11, 16, 18), a 2014. godine je registrirano deveterovaletno cjepivo (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.) (132).



Slika 7. Povijest istraživanja humanog papiloma virusa (126-131).

1.10 Epidemiologija HPV-a

Humani papiloma virus je uzrok jedne od najčešćih virusnih infekcija u ljudi. Većina osoba koje su seksualno aktivne bit će inficirana tijekom svog života. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je HPV zaraženo oko 6,2 milijuna ljudi (133). U zadnjih desetak godina je u SAD preko šest puta povećana učestalost HPV genitalnih infekcija (133).

U Hrvatskoj također HPV infekcija javlja kao najčešća virusna spolno prenosiva bolest. S obzirom na dob u kojoj se javlja, incidencija HPV infekcije je najveća u dobi od 20-40 godina (135). Usprkos visokoj prevalenciji HPV-a, većina onih koji su inficirani HPV-om neće razviti kliničku infekciju, no perzistencija HPV infekcije povećava rizik CIN-a i karcinoma. U žena prosječno vrijeme izlječenja od infekcije uzrokovane visoko rizičnim tipovima HPV-a iznosi za onkogene infekcije do 14 mjeseci, a 5-6 mjeseci za neonkogene infekcije (135).

HPV infekcija prenosi se izravnim kontaktom kože i sluznica. Mikrooštećenja pogoduju transmisiji, a da bi se infekcija razvila kompletni virus mora biti prenesen, a ne samo DNA fragmenti (135). U spolno aktivnoj populaciji virus je prisutan u oko 80% žena reproduktivne dobi, pri čemu je oko 80% infekcija prolaznog karaktera (unutar nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci) (135). Pritom su HPV 16 i 11 povezani sa oko 60% genitalnih bradavica (134-136). S obzirom na manifestaciju, HPV infekcija se može pojaviti u kliničkoj, supkliničkoj i u latentnoj formi (134-136).

U muškaraca postoji nešto manje podataka o samom razvoju bolesti. Analiza HPV u muškaraca je pokazala da je u heteroseksualaca između 18. i 34. godine prevalencija između 46-56%. Homoseksualni i biseksualni muškarci imaju nešto veću prevalenciju i češće tipove HPV 16, 31, 51 i 84 (134-136). Neliječene HPV promjene u muškaraca mogu prijeći u invazivni karcinom penisa, koji čini oko 1% svih maligniteta u muškaraca u razvijenim zemljama i oko 10-20% u nerazvijenim zemljama (134-136). Incidencija iznosi 0,32 na oko 100.000 muškaraca, najčešće se javlja u starijih osoba (60-70 godina), dok vrlo je rijedak u cirkumciziranih pacijenata (134-136).

U imunokompromitiranih osoba (npr. bolesnici nakon presađivanja bubrega), prevalencija HPV infekcije je iznosila i do 59%, pa čak i 90% (nakon 5 godina od presađivanja). Karcinomi kože osobito spinocelularni tip su česti kod transplantiranih bolesnika i uočena je povezanost s HPV infekcijom (134). U bolesnika s HIV infekcijom utvrđena je veća pojavnost virusnih bradavica i šiljastih kondiloma na koži te češće oralne i gastrointestinalne manifestacije HPV infekcije (134). HPV infekcija uzrokuje značajno opterećenje zdravstvenog sustava. U SAD-u se godišnje potroši preko 150 milijuna dolara za terapiju HPV infekcije (136). Uz to, u osoba

sa dokazanom HPV infekcijom postoji i psihološki teret, te je moguća pojava depresije, anksioznosti i poremećaja izražavanja emocija. Osobe sa dokazanim HPV često se osjećaju stigmatizirani, optužuju sebe, doživljavaju stres i osjećaj srama (136, 137). U osobe sa genitalnim bradavicama takav emocionalni i psihološki stres može uzrokovati strah od karcinoma i imati značajno djelovanje na emocionalni odnos u vezi (138).

1.11 Struktura HPV

Humani papiloma virusi pripadaju u porodicu papillomaviridae. HPV je dvolančani DNA virus, čiji je izgled ikozaedarski. Strukturno, DNA HPV-a oblaže dvoslojna kapsida sastavljena od 72 kapsomere. Značajno je da HPV nema lipidnu virusnu ovojnicu, zbog čega je otporna na aplikaciju etanola i otapala. Utvrđeno je da se DNA sastoji od oko 8000 parova baza, a molekularna masa HPV je 5200 kDa (139,140). Geni su podjeljeni na rane (E engl. *early*) i kasne (L engl. *late*). Rani geni koji se sastoje od sedam gena (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7) kodiraju proteine koji su potrebiti za replikaciju, transkripciju i za malignu transformaciju (139, 140). Geni L1, L2 kodiraju virusnu ovojnicu. Pritom L1 i L2 kodiraju strukturno i virusnu kapsidu proteina. Gen L1 je najstariji i koristi se za identifikaciju raznih HPV tipova. Razlika od 10% definira tip, dok razlika od 2-10% definira podtip, a ona manja od 2% varijantu (139, 140). Onkogeni potencijal HPV-a ovisi o genima E6 i E7. Pritom se E6 se veže na onkosupresor p53, dok se E7 veže na RB protein. Genomi visokorizičnih tipova su integrirani u DNA domaćina u slučajevima CIN-a. Integracija u DNA dovodi do poremećaja E2 gena r i pojačanog stvaranja E6 i E7. Bjelančevina E6 se veže s p53 i povećava degradaciju p53. Bjelančevina E7 djeluje na razgradnju RB bjelančevine tako da se odcjepljuje E2F bjelančevina od RB i dovodi do sprečavanja transkripcije gena koji reguliraju rast i diferencijaciju stanice (139, 140).
E6 i E7 djeluje i na smanjenje stvaranja IFN-γ te tako interferiraju s imunološkim odgovorom (141-145). Do sada je identificirano više od 200 tipova HPV-a (146). Pritom se novim genotipom smatra onaj čiji se nukleotidni raspored u L1 dijelu genoma razlikuje više od 10% od do tada poznatih HPV genotipova (147). HPV se može podijeliti i prema afinitetu za određena tkiva, što samo dijelom ovisi o genotipu (148). Tako je HPV genotip 1 karakterističan za plantarne veruke. Obične bradavice ili vulgarne veruke uglavnom su uzrokovane s HPV tipovima 2, 4, 49, dok su verrucae planae uzrokovane HPV tipovima 3, 10, 28, 49 (149-151). Keratoakantom je uzrokovan genotipom HPV 37, spinocelularni karcinom tipovima 38, 41, 48, a oralne promjene HPV-a genotipovima 13, 32, 57. *Epidermodisplasia veruciformis* (EV) je

uzrokovana tipom 15, *condyloma acuminata* tipovima 6, 11, 16, 18, 70, anogenitalna displazija i karcinomi najčešće tipovima HPV-a 16 i 18 (149-151).

S obzirom na rizik, genotipovi niskog rizika su: 6,11, 49, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, i 81, dok su visokog rizika 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. U nas je među visokorizičnim genotipovima najčešći tip 16 (149-151).

1.12 Patogeneza infekcije HPV

Nakon što HPV uđe u stanicu preko α6 integrina (koji funkcionira kao receptor) postoje tri moguća scenarija (152). Moguća je latentna infekcija (koja se može dokazati samo molekularnim dijagnostičkim metodama), subklinička infekcija (dokazuje se kolposkopijom, peniskopijom ili mikroskopskim pregledom) i klinički manifestna bolest.

Inkubacija traje od 1 do 8 mjeseci (153). Zbog umnožavanja HPV u diferenciranim epitelnim stanicama dolazi do morfološki citopatskih promjena u vidu koilocitoze, što se najbolje vidi kod kondiloma. Ipak, koilocitoza nije specifična za HPV (153). Infekcija se histološki očituje sa zadebljanjem epidermisa, hiperplazijom spinoznog sloja i hiperkeratozom. Prirodni tijek infekcije može biti različit, tj. može spontano nestati, trajati ili dovesti do pojave interepitelnih neoplastičnih lezija i konačno do pojave karcinoma. Za onkogenu transformaciju potrebna je integracija genoma virusa u genom domaćina. Pritom DNA na području regije E1 E2 puca, što dovodi do poremećaja transkripcije E6 i E7. Potreban je niz drugih čimbenika rizika da dođe do maligne transformacije: promiskuitet, niži socioekomski status, veći broj trudnoća i abortusa, uporaba oralnih kontraceptiva, pušenje, koinfekcije i stres (154-157).

Patogenetski životni ciklus HPV-a se može podijeliti na dva stupnja. Prvi stupanj je perzistencija, pri čemu se DNA HPV nalazi u bazalnim stanicama u trajanju od nekoliko tjedana do nekoliko godina , niska je razina replikacije virusa kroz mnoge generacije. Druga je faza produktivna i javlja se u terminalno diferenciranima suprabazalnim keratinocitima te sastoji od pojave amplifikacije virusne DNA, genske ekspresije kapside te stvaranja viriona (157-164).

Promjene stanične imunosti se povezuju s promjenama razine citokina, indukcijom staničnih adhezijskih molekula te promjenama u MHC molekulama tkivne histokompatibIlnosti. Tako IFN-γ i citokini djeluju na JAK put prijenosa signala. *In vitro* studije pokazuju da E dio HPV može se vezati na protein STAT obitelji te inhibirati IFN gene. Također E6 smanjuje ekspresiju gena IFN te se veže na Tyk2 kinazu, prevenirajući fosforilaciju STAT proteina i smanjen stanični odgovor na infekciju (158-161). Uz to je utvrđeno da do 60% HPV inficiranih bolesnika ima nizak titar protutijela koja su specifična za virusnu kapsidu (162, 163).

HPV je razvio niz načina kako da izbjegne imunološki odgovor domaćina, i to tako da skriva ekspresiju virusnih proteina, da smanjuje ekspresiju IFN-α gena u keratinocitima. Uspješan imunološki odgovor je karakteriziran jakom lokalnom stanično posredovanom imunološkom reakcijom (164). Psihosocijalni čimbenici mogu djelovati na razvoj i perzistenciju HPV-a, prvenstveno djelovanjem na imunološki odgovor (165).

Imunološki odgovor ovisi o tome koliko je trajao stresor. Kod kraćeg trajanja stresa dolazi do pomaka od specifične prema urođenoj imunosti, dok je kod kroničnih stresora utvrđen pomak od Th1 tipa reakcije na Th2 tip reakcije (166). Značajno je da Th1 stanice sudjeluju u staničnoj imunosti, izlučuju IL-2 i IFN-γ, TNF-β i aktiviraju makrofage. Th2 stanice potiču humoralnu imunost aktiviraju B stanični odgovor i stvaranje protutijela, kao i lučenje IL-3, IL-5, IL-10, IL-13 (166).

Promjene stanične imunosti se povezuju s promjenama razine citokina, indukcijom staničnih adhezijskih molekula te promjenama MHC molekulama tkivne histokompatibilnosti. Promjene mogu stvoriti lokalno područje slabijeg imunološkog odgovora (167-172). Regresija HPV infekcije je povezana s povećanim djelovanjem Th1 tipa reakcije (173, 174). Psihosocijalni stres je povezan sa smanjenjem Th1 tipa imunološkog odgovora i pomakom prema Th2 tipu imunološkog odgovora (175). Stres može produžiti trajanje, kao i težinu bolesti (173, 174). Stres može dovesti i djelovati negativno na imunološki odgovor nakon cijepljenja (176). Što se tiče regresije HPV infekcije, među čimbenicima koji su uključeni je i djelovanje stresa (177). Utvrđena je povezanost između psihosocijalnog stresa i razvoja CIN-a u žena (118, 121).

1.13 Kliničke manifestacije HPV-a

1.13.1 Klinička slika HPV infekcije na koži

Promjene kože uzrokovane HPV-om se mogu podijeliti na genitalne i izvangenitalne (tablica 4). HPV infekcija izvangenitalne lokalizacije uzrokuje pojavu kliničke slike: običnih bradavica (*verrucae vulgaris*), plantarnih bradavica (*verrucae plantaris*) i ravnih bradavica (*verrucae planae*). Histološki nalaz se mijenja s obzirom na klinički tip, no kod svih bradavica na koži postoji hiperplazija epidermisa s akantozom, naznačenom hiperkeratozom, a ponegdje i parakeratozom. U gornjim slojevima spinoznog sloja se mogu vidjeti intranuklearna virusna tjelešca i citoplazmatske eozinofilne inkluzije (153, 178).

U plantarnih veruka je naznačena jača hiperkeratoza i mnoštvo virusnih inkluzija, dok je kod *condyloma acuminata* izražena akantoza i papilomatoza. U ravnih bradavica i kod *epidermodysplasia veruciformis* nema parakeratoze, akantoze i papilomatoze.

Obične bradavice su karakterizirane hiperkeratotičkim, dobro ograničenim egzofitičkim promjenama te se najčešće javljaju na šakama i stopalima. U interdigitalnim prostorima mogu imati papilomatozni izgled. Obične bradavice mogu biti lokalizirane i periungvalno (gdje mogu uzrokovati oniholizu i bol), te na području ležišta nokta. Nešto rijeđe lokalizacije bradavica su na kapcima, gdje su obično tanke i filiformnog oblika. Na području brade mogu biti filiformnog oblika ili ravne bradavice i često se šire brijanjem. U području vlasišta su najčešće egzofitične i nešto veće.

Duboke plantarne bradavice mogu biti vrlo opsežne i bolne. Najčešće sijelo je na području metatarzalnih zglobova. Drugi oblik su mozaične plantarne bradavice, gdje multiple bradavice stvaraju mozaične strukture. Vrlo rijetka varijanta su gigantske bradavice na peti. Ravne bradavice se često nalaze u djece te imaju izgled lagano elevirane papule čija je površina glatka. Najčešće se ovaj tip bradavica javlja na čelu i licu (153, 178).

Epidermodysplasia veruciformis (Lewandowsky-Lutz sindrom) se očituje generaliziranom pojavom brojnih veruka. To je genetski determinirana bolest koja se manifestira pojavom mnoštva verukoznih promjena. Osjetljivost na HPV infekciju je posljedica deficita staničnog imuniteta. Javljaju se već u djetinjstvu, a lokalizacija je na trupu i okrajinama. U do 63% slučajeva promjene mogu maligno alterirati posebno na fotoeksponiranim područjima pritom HPV tipovi 5 i 8 imaju značajan onkogeni potencijal (178, 179). Postoje dva glavna tipa kliničke slike *Epidermodysplasia veruciformis*: široke, plosnate, dijelom i ljuskave promjene na licu i trupu koje naliče na *pitiriasis versicolor*, a drugi tip je lokaliziran akralno sa klinički

vidljivim lihenoidnim papulama s kofluiranjem lezija, dok je područje sluznica očuvano. Pokazalo se da oko 50% bolesnika nastupa maligna transformacija barem jedne od lezija (178, 179).

1.13.2. Ostale izvangenitalne infekcija HPV na sluznicama

Oralne *verrucae vulgaris* se klinički manifestiraju kao solitarne, bezbolne, egzofitične lezije u usnoj šupljini, najčešće bijele površine. U usnoj šupljini se orogenitalnim putem mogu prenijeti infekcije te javiti kondilomi koji izgledaju kao malene bjelkaste ili blijede papule. Na području oralne sluznice se klinički još može naći i diseminirana oralna papilomatoza s multiplim, sporo progredirajućim i terapijski vrlo rezistentnim bradavicama.

Fokalna epitelijalna hiperplazija ili Heckova bolest je karakterizirana s HPV infekcijom tipa HPV 13 i HPV 32. Javlja se prvenstveno kod američkih Indijanaca i Eskima (153, 178). Stotine malih papula boje kože do bijele boje prekrivaju usnice, gingivu, oralnu sluznicu, a histološki se uočava tipična slika za *condyloma acuminata* (153, 178). Također se infekcija HPV-om može dokazati i na sluznici usne šupljine, respiratornog trakta, jednjaka, sluznice i očiju. Tu se ubrajaju benigna papilomatoza larinksa, fokalna epitelijalna hiperplazija, leukoplakija, papilomi konjuktive (153,178). Od genotipova su kod karcinoma ždrijela, jednjaka, krajnika i očne spojnice najčešći tipovi HPV-a 16 i 18 (180).

1.13.3 Genitalne manifestacije HPV infekcije

Najčešća genitalna manifestacija HPV infekcije je šiljasti kondilom (*condyloma acuminata*), ravni kondilom (condyloma plana), te nešto rijeđe gigantski kondilomi (Buschke-Lowenstein) i bovenoidna papuloza. Šiljasti kondilomi su obično multiple izrasline papilomatoznog ili verukoidnog izgleda boje kože ili smeđe boje, a površina im je hrapava do glatka. Najčešća lokalizacija je na distalnom dijelu korpusa penisa i na prepuciju kod muškaraca, a kod žena na vulvi, te u oba spola na području analne regije.

Promjene često konfluiraju, napose u području intertriginoznih dijelova perigenitalne regije. Šiljasti kondilomi su najčešće uzrokovani genotipovima 6 i 11, dok su ravni kondilomi uzrokovani najčešće tipovima 16, 18, 31, 33 (tablica 4.) (178-183). Važan je njihov onkogeni potencijal. Gigantski kondilomi (Buschke Lowenstein) su uzrokovani genotipovima 6 i 11 i u patogenezi je važna supresija imunosti. Klinički su veoma veliki i mogu zahvatiti i dublje spužvasto tkivo penisa te dovesti do krvarenja. U svom razvoju mogu prijeći u verukozni karcinom, pa je potrebno takove promjene kirurški odstraniti (178-183).

Bovenoidna papuloza, čije je sijelo najčešće na vanjskom spolovilu, histološki ima sliku stanične atipije. Ovdje se najčešće izolira tip 16 HPV. Klinička značajnost bovenoidne papuloze je diferencijalna dijagnoza prema infekciji luesom (condyloma lata) i povezanost s pojavom malignih promjena, kao što su cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), vulvarne intraepitelne neoplazije (VIN), analne intraepitelne neoplazije (AIN) i penilne intraepitelne neoplazije (PIN) (178-183).

Klinička manifestacija	**Tip HPV**
Obične bradavice	2, 7, 22
Plantarne bradavice	1, 2, 4, 63
Ravne bradavice	3, 10, 8
Anogenitalne bradavice	6, 11, 42, 44
Displazije u analnom području	6, 16, 18, 31, 53, 58
Genitalni karcinomi	Visoki rizik: 16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 5 Vjerojatni visoki rizik: 26, 53, 66, 68, 73, 82
Epidermodysplasia verruciformis	15
Fokalna oralna hiperplazija	13, 32
Oralni papilomi	6, 7, 11, 16, 32
Orofaringealni karcinomi	16
Verukozne ciste	60
Laringealna papilomatoza	6, 11

Tablica 4. Kliničke manifestacije i tip HPV-a (178).

1.14 Liječenje HPV-a

1.13.1. Suvremeno liječenje

Liječenje se najčešće zasniva na uklanjanju klinički manifestnih promjena na koži i sluznicama. Terapija je obično dugotrajna i višekratna. Lokalno destruktivne kirurške metode su: ekskohleacija, elektrokauterizacija, ekscizija, krioterapija tekućim dušikom, terapija CO_2 laserom (153, 178). Za liječenje se koristi i aplikacija podofilina, bikloroctene ili trikloroctene kiseline (153). Najpopularnija i najraširenija terapija je uporaba tekućeg dušika, pri čemu nastaje subepidermalni mjehur i krionekroza. Laser je terapija izbora kod perinungvalnih bradavica i kod uretralnih kondiloma. Osim kirurških metoda provodi se i liječenje imunomodulatorom imikvimodom, kao i antimetaboličko liječenje primjenom 5-fluorouracila (153, 178). Antivirusno liječenje je moguće i primjenom interferona i cidofovira. Izbor liječenja prvenstveno ovisi o vrsti i lokalizaciji promjena, kao i veličini lezije, dobi, spolu i komorbiditetnim stanjima.

1.13.2. Tradicijsko liječenje

Liječenje virusnih bradavica sugestijom je dobro poznato u tradicijskoj medicini, kod koje je uporaba različitih metoda (čaranja i magije, ali i aplikacije niza trava i uglavnom kaustičnih pripravaka) prilikom liječenja bradavica zabilježena gotovo u svim kulturama (181). Tako je 1893. godine Gilbert prvi objavio liječenje bradavica sugestijom, a zatim je Nourry 1913. godine zaključio da utjecaj sugestije djeluje na promjenu simpatičkog živčanog sustava i da zbog toga dolazi do izlječenja bradavica (182). Potom je Bloch 1927. godine utvrdio da je u liječenju bradavica važna psihološka okolina i sugestija (183). Vollmer je 1933. godine govorio o utjecaju psihogenih čimbenika u etiologiji nastanka bradavica (184). Nakon Drugog svjetskog rata se spominje i hipnoza u liječenju virusnih bradavica (184-186). Psihoterapija, ali i *stress management* mogu biti važni u liječenju virusnih bradavica (184-186).

2.0 HIPOTEZA

Temeljna znanstvena pretpostavka (hipoteza) je da postoji razlika u kliničkim manifestacijama HPV infekcije s obzirom na stupanj proživljenog stresa.

3.0 CILJEVI RADA

Opći cilj:

Ispitati postoji li razlika u kliničkim manifestacijama HPV infekcije s obzirom na stupanj proživljenog stresa.

Specifični ciljevi:

Ispitati utjecaj stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na genitalnu i ekstragenitalnu lokalizaciju.

Istražiti utjecaj stresa na broj kliničkih promjena uzrokovano HPV infekcijom

Istražiti utjecaj stresa na trajanje kliničkih manifestacija HPV infekcije do 6 mjeseci i više od 6 mjeseci.

Istražiti utjecaj stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na dob.

Istražiti utjecaj stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na spol.

4.0 MATERIJALI I METODE

4.1 Ispitanici

Ispitanici su bili bolesnici liječeni od HPV infekcije u Službi za kožne i spolne bolesti Opće bolnice Karlovac od 2014. do 2018. godine. Korištena je elektronska baza podataka Opće bolnice Karlovac za medicinske i demografske podatke.

Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe.

Prva grupa koju su činili bolesnici s manifestnom HPV infekcijom (*verrucae vulgaris* i *condylomata acuminata* i značajnim stresnim iskustvom definiranim s 500 ili više jedinica životnih promjena prema Upitniku nedavnih životnih promjena i maladaptivnom reakcijom prema Kratkom upitniku suočavanja.

Kontrolnu skupinu su činili bolesnici koji imaju manifestnu HPV infekciju i nisu imali značajno stresno iskustvo prema Upitniku nedavnih životnih promjena (0 - 499 jedinica životnih promjena) te su imali adaptivan način suočavanja.

Između grupe koja je imala značajno stresno iskustvo i grupe koja je bila kontrolna nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na dob, spol, mjesto stanovanja, školsku spremu i socioekonomski status.

Nitko od ispitanika nije uzimao psihotropne lijekove. Svi ispitanici su za ovo razdoblje negirali zlouporabu alkohola i drugih psihoaktivnih supstancija.

Medicinski pregledom i uvidom u bazu podataka Opće bolnice Karlovac potvrđeno je odsustvo simptoma i znakova drugih akutnih i kroničnih tjelesnih i psihijatrijskih bolesti.

Iz studije su isključeni bolesnici na imunosupresivnoj terapiji i s dijagnozom *epidermodisplasia veruciformis*, kao i svi bolesnici koji lokalno ili sistemski koriste lijekove koji djeluju imunosuprimirajuće ili su imali maligne bolesti te druge teže poremećaje imunosti. Za analizu reakcije na stres koristili smo: Upitnik nedavnih životnih promjena, Kratki test suočavanja i Ljestvicu percipiranog stresa PSS4.

4.2 Upitnik nedavnih životnih promjena

Upitnik nedavnih životnih promjena (engl. *Recent life change questionaire (RLCQ))* je definirao da je za razdoblje od godina dana za praćenje stresnih događaja potrebito imati 500 LCU (engl. *Life change unit* jedinica životnih promjena) da bi se postiglo 90% vjerojatnosti pojave oboljenja.

Pritom se bolest javlja uslijed smanjene otpornosti tijela koja je posljedica nastojanja pojedinca da se prilagodi.

Crombach alpha je bio 0,71 što je u skladu sa originalnim rezultatima autora ove ljestvice, ovaj upitnik je bio validiran i bio je primijenjen na našoj populaciji (21-23).

4.3 Ljestvica percipiranog stresa

PSS4 je modificirana i skraćena ljestvica percipiranog stresa (engl. *Perceived stress scale*) radi efikasnosti ispitivanja i ocjenjuje reakciju na stres u prošlih 6 mjeseci (22-25).
Rezultati su podijeljeni na visok stupanj stresa i nizak stupanj stresa na način da su rezultati od 0 do 6 smatrani niskim, a od 7 do 15 visokim stupnjem percipiranoga stresa.
Crombach alpha za ovaj upitnik je bio 0,65 što je u skladu sa originalnim autorima ove ljestvice, ovaj upitnik je bio validiran i bio je primijenjen na našoj populaciji (22-25).

4.4 Kratki test suočavanja

Kratki upitnik suočavanja (engl. *Brief COPE*) koji ima 14 dimenzija gdje svaka ima po dva pitanja. Primjenjena je Likertova ljestvica s vrijednostima od 1 do 5 gdje je 1 „nikad nisam to činio“, a 2 „malo samo to činio“, 3 „umjereno sam to činio“ i 4 „često sam to činio“. Pritom je za svaku dimezniju moguć rezultat od 2 do 8.
Postoje dvije skupine načina suočavanja sa stresom. Prva skupina je adaptivna, drugu skupinu čine neadaptivne metode suočavanja. Crombach alpha za ovaj upitnik je bio 0,68. Ovaj upitnik je bio validiran i primijenjen na našoj populaciji (22-26).

4.5 Laboratorijske metode

4.5.1 Leukociti

Broj leukocita je određivan optičkom metodom na hematološkom analizatoru Cell-Dyn Ruby (Abbott, SAD).

4.5.2 Ukupni proteini

Koncentracija ukupnih proteina u serumu bolesnika određivana je spektrofotometrijski (Biuret metoda) na biokemijskom analizatoru Olympus AU 400 (Beckman Coulter Tokyo, Japan) uz primjenu reagensa istog proizvođača (Beckman Coulter System Reagents, Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

4.5.3 Elektroforeza serumskih proteina

Elektroforetsko razdvajanje i kvantificiranje serumskih proteina (albumini, α-1-globulini, α-2-globulini, β-globulini i γ-globulini) učinjeno je elektroforezom na agaroznim gelovima Sebia Hydrasis System prema preporukama proizvođača (HYDRASYS®2, Sebia, USA).

4.5.4 Određivanje kortizola

Za kvantitativno prikazivanje prisutnosti kortizola u humanom serumu koristila se kemiluminiscentna mikroimunološka tehnologija (CMIA) na Abbott Architect analizatoru s fleksibilnim testnim protokolima (Chemiflex). Mjerni instrument Architect ci 4100
(REF 02P24-40, Abbot Labaratories, Abbott Park, IL, 60064 USA).

4.6 Statistička analiza

Za opis distribucija varijabli primijenjena je deskriptivna statistička analiza.
Za testiranje normalnosti distribucija kvantitativnih varijabli primijenjen je Kolmogorov-Smirnovljev test.
Za analizu razlika između dvije skupine ispitanika u distribucijama kvantitativnih varijabli primijenjeni su Studentov t-test odnosno Mann-Whitney U test ukoliko distribucija ne slijedi normalnu.
Za analizu razlika u distribucijama kvalitativnih varijabli primijenjen je $\chi 2$ –test ($p<0,05$).
Rezultati su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirala se normalnost raspodjele kvantitativnih vrijednosti te su se u daljnjoj analizi koristili neparametrijski testovi.
Kvantitativne vrijednosti prikazane su kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i pripadajuće interkvartilne raspone (razlike između 25. i 75. percentile), dok su kategorijske vrijednosti prikazane kroz apsolutne brojeve i pripadajuće učestalosti. Ispitivane skupine vezane za razinu stresa korištene u usporedbama dobivene su pomoću izvedene varijable u kombinaciji Holmes Rahe zbroja ≥500 i neadaptivnog načina suočavanja (Skupina 1) te Holmes Rahe zbroja <500 i adaptivnog načina suočavanja (Skupina 2).
Usporedbe između ispitivanih skupina u kvantitativnim vrijednostima analizirane su Mann-Whitney U testom. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ 2 testom.

Dodatno su načinjeni binarni logistički modeli predikcije skupini koja ima izvangenitalne i genitalne manifestacije infekcije HPV-om.

Sve p vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA verzija 12.0 (www.statsoft.com).

5.0 REZULTATI

U studiju je uključeno 213 ispitanika, od toga su 94 bile žene, 119 muškarci, prosječna dob je bila 41 godinu.

Tablice 5. i 6. prikazuju razlike u kategorijskim vrijednostima između ispitivanih skupina. Slike 8. do 10. grafički prikazuju značajne razlike između ispitivanih kategorijskih varijabli. U skupini bolesnika koja je imala značajno stresno iskustvo uočena je statistički značajno češća lokalizacija promjena na šaci (p=0,012) kao i percepcija stresa (p<0,001), dok je rjeđa lokalizacija promjena na analnoj regiji (p=0,012).

		Skupine			
		Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja		**Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja**	
		N	**%**	**N**	**%**
Spol	Muški	25	40,3%	22	53,7%
	Ženski	37	59,7%	19	46,3%
Trajanje od kliničke pojave	<6 mjeseci	46	79,3%	36	90,0%
	>=6 mjeseci	12	20,7%	4	10,0%
Genitalne manifestacije	Ne	48	80,0%	27	67,5%
	Da	12	20,0%	13	32,5%
Izvangenitalne manifestacije	Ne	6	10,5%	9	25,0%
	Da	51	89,5%	27	75,0%
Lokacija: korpus penisa	Ne	53	86,9%	30	75,0%
	Da	8	13,1%	10	25,0%
Lokacija: glans penisa	Ne	59	96,7%	38	95,0%
	Da	2	3,3%	2	5,0%
Lokacija: analno*	Ne	61	100,0%	36	90,0%
	Da	0	0,0%	4	10,0%
Lokacija: pubično	Ne	61	100,0%	40	100,0%
	Da	0	0,0%	0	0,0%
Lokacija: trup	Ne	61	100,0%	40	100,0%
	Da	0	0,0%	0	0,0%
Lokacija: potkoljenica	Ne	59	96,7%	38	95,0%
	Da	2	3,3%	2	5,0%
Lokacija: stopalo	Ne	55	90,2%	38	95,0%
	Da	6	9,8%	2	5,0%

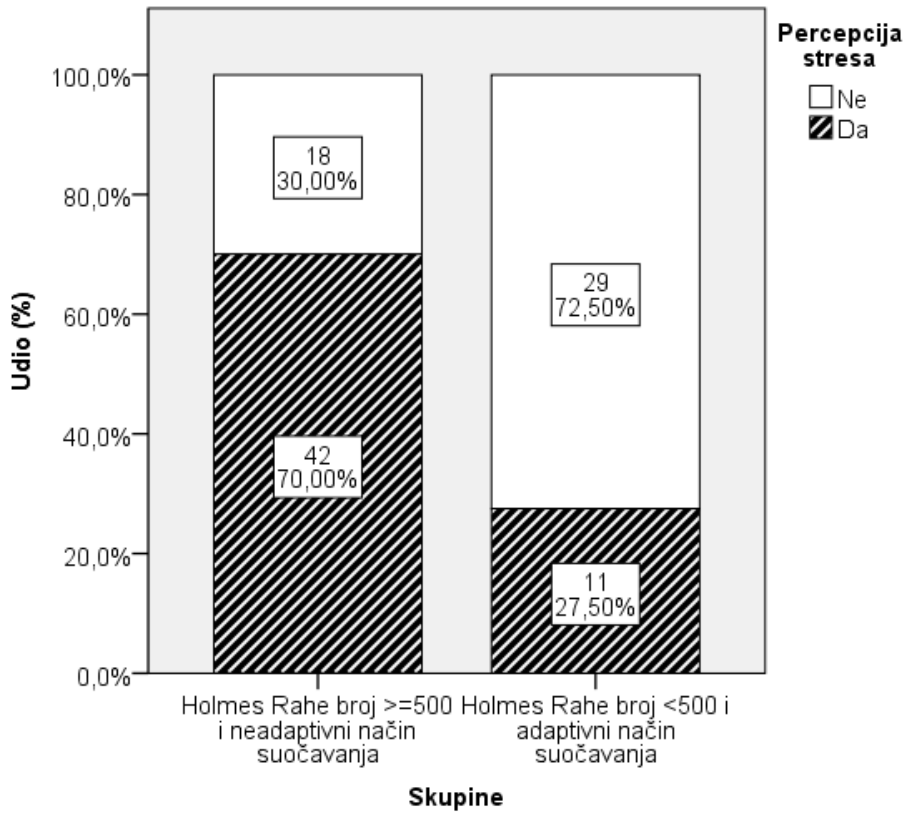
Lokacija: podlaktica	Ne	54	88,5%	34	85,0%
	Da	7	11,5%	6	15,0%
Lokacija: šaka*	Ne	22	36,1%	27	67,5%
	Da	39	63,9%	13	32,5%
Lokacija: lice	Ne	53	86,9%	36	90,0%
	Da	8	13,1%	4	10,0%
Recidiv	Ne	30	50,0%	26	65,0%
	Da	30	50,0%	14	35,0%
Pozitivna anamneza za kontakt	Ne	26	44,8%	25	62,5%
	Da	32	55,2%	15	37,5%
Percepcija stresa**	Ne	18	30,0%	29	72,5%
	Da	42	70,0%	11	27,5%

* χ^2 test; p<0,05 ** χ^2 test; p<0,001

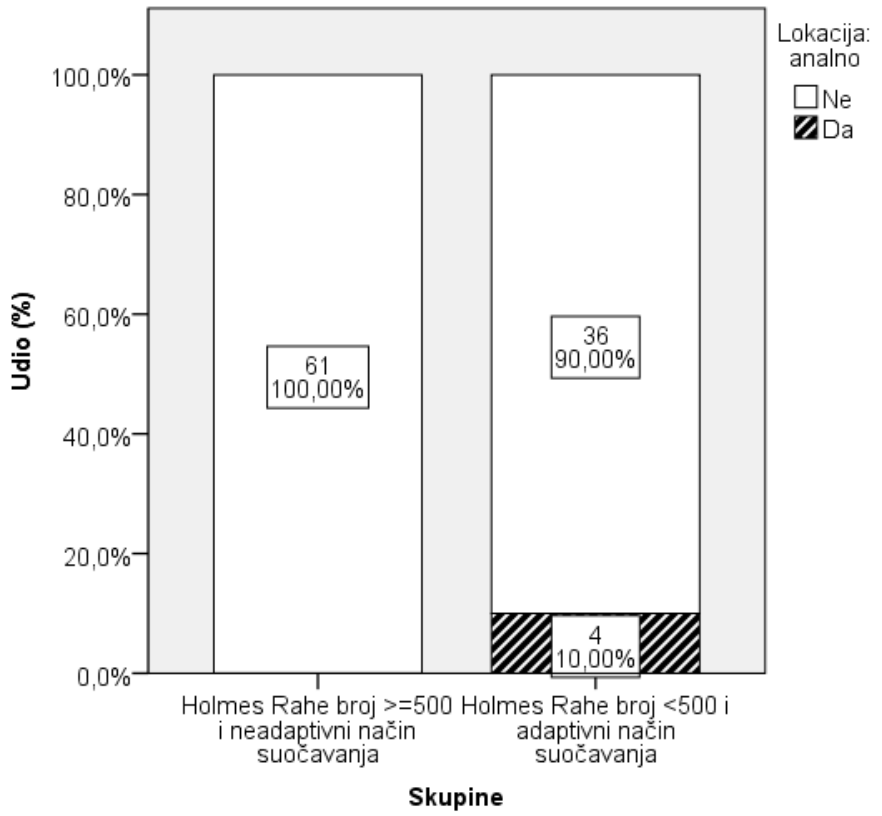
Tablica 5. Usporedba kategorijskih vrijednosti između ispitivanih skupina: χ^2 test.

		Skupine
Lokacija: analno	X^2 test	6,352
	df	1
	P	0,012
Lokacija: šaka	X^2 test	9,557
	df	1
	P	0,002
Percepcija stresa	X^2 test	17,403
	df	1
	P	<0,001

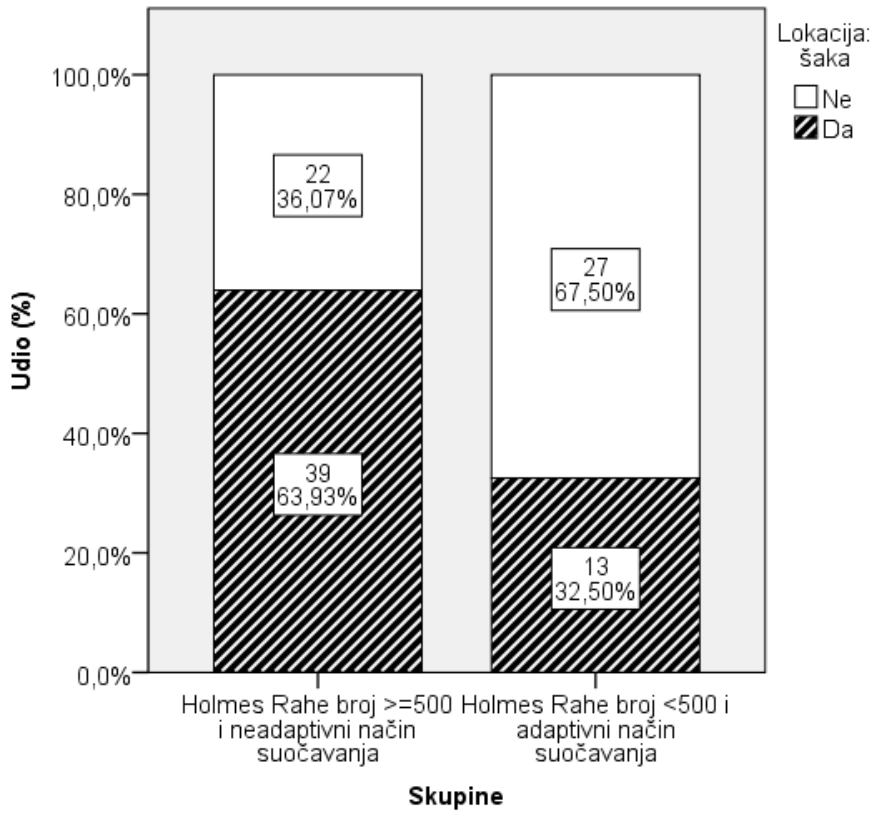
Tablica 6. Prikaz značajnih razlika dobivenim χ^2 testom između ispitivanih skupina.



Slika 8. Usporedba u percepciji stresa između ispitivanih skupina.



Slika 9. Usporedba prema u lokalizaciji između ispitivanih skupina.



Slika 10. Usporedba ispitivanih skupina prema lokalizaciji.

Tablice 7. i 8. prikazuju razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina dobivene Mann-Whitney U testom. Značajne razlike su dodatno prikazane Box i Whiskerovim plotovima na slikama 11-13.

Značajne razlike između ispitivanih skupina su utvrđene u ukupnoj razini stresa mjerenog Rache-Holmes ljestvicom (što je i očekivano obzirom na prethodnu podjelu skupina u kojoj je bio kriterij zbroj <=500 i >500). Međutim, značajno veće vrijednosti leukocita, alfa-2 i beta globulina zabilježene su u skupini s Holmes Rahe zbrojem >=500 i neadaptivnim načinom suočavanja.

	Skupine	**N**	**Aritmetička sredina**	**SD**	**Min**	**Max**	**PercentILe**		
							25.	**Medijan**	**75.**
Dob (godine)	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	62	40,06	14,45	21,00	77,00	29,75	35,00	48,75
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	37,07	12,59	21,00	67,00	23,50	37,00	44,50
Razina stresa Rache-Holmes*	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	62	742,77	222,99	502,00	1396,00	588,50	676,00	841,50
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	290,54	123,10	68,00	470,00	201,00	325,00	400,00
Trajanje od kliničke pojave (tjedni)	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	58	13,14	17,14	1,00	60,00	2,00	6,00	12,00
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	40	6,90	7,08	1,00	24,00	1,00	5,00	10,75
Trajanje terapije (tjedni)	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	44	6,75	5,34	2,00	22,00	3,00	4,50	8,00
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	23	6,09	4,33	2,00	14,00	3,00	3,00	10,00
Broj promjena	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	60	4,30	3,99	1,00	20,00	1,00	4,00	5,00
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	40	4,98	4,89	1,00	20,00	1,00	4,00	9,75
Leukociti*	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	58	6,68	1,75	2,90	10,50	5,38	6,40	7,68
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	5,89	1,21	4,00	8,10	4,85	5,60	7,00

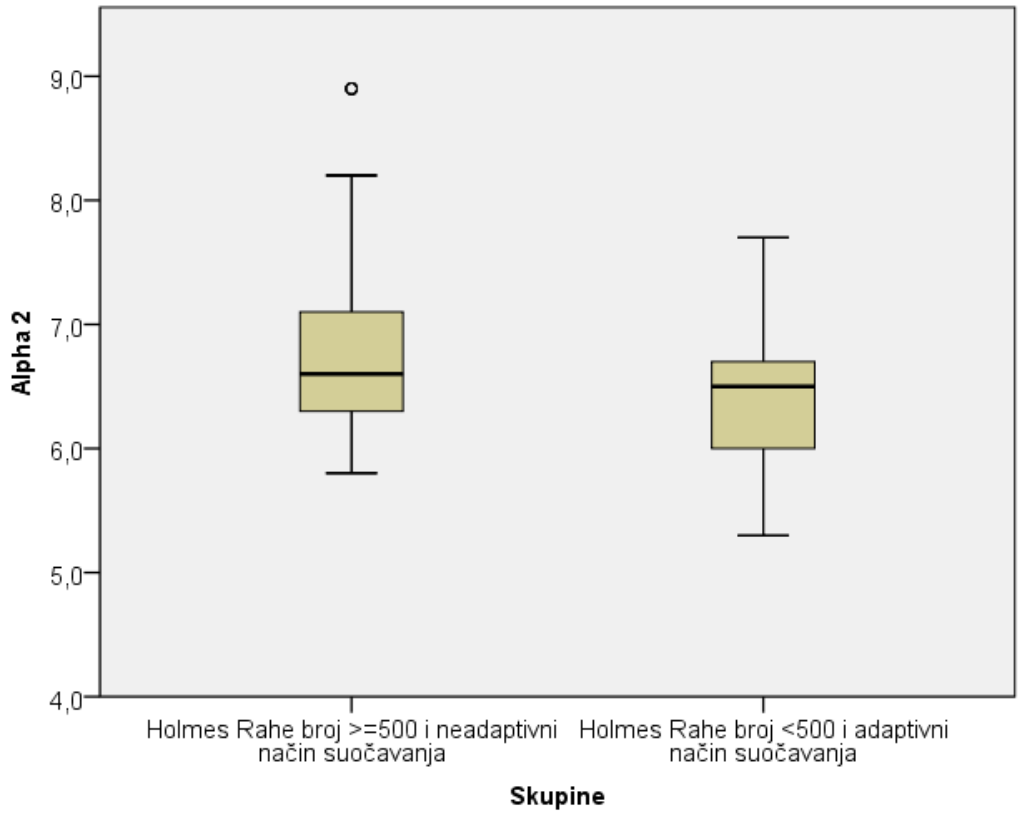
Ukupni proteini	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	61	74,54	3,75	64,00	82,00	73,00	75,00	76,00
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	73,41	4,12	66,00	83,00	71,00	73,00	76,00
Kortizol	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	56	377,32	162,38	96,00	789,00	281,50	384,00	434,50
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	319,93	104,17	175,00	500,00	219,00	299,00	420,00
Albumini	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	58	49,27	2,98	42,00	54,90	47,00	50,05	50,65
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	52,66	8,73	45,50	79,00	47,95	50,00	53,10
Alpha	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	58	1,49	0,18	1,20	1,90	1,38	1,50	1,60
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	1,42	0,24	0,90	1,90	1,20	1,50	1,60
Alpha 2*	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	58	6,85	0,79	5,80	8,90	6,30	6,60	7,10
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	6,39	0,58	5,30	7,70	5,90	6,50	6,75
Beta**	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	61	7,33	0,88	5,80	9,60	6,70	7,20	7,90
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	6,51	0,89	5,50	9,30	5,90	6,30	6,80
IgG	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	61	9,34	1,86	6,90	13,60	7,70	9,20	10,95
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	9,03	1,68	6,40	12,90	7,85	8,90	10,20
Omjer kortizol / leukociti	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	56	57,32	21,97	13,71	106,21	44,61	57,95	71,95
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	41	56,44	22,24	29,21	115,00	38,02	50,80	74,90

* Mann-Whitney U test; P<0,05 ** Mann-Whitney U test; P<0,001

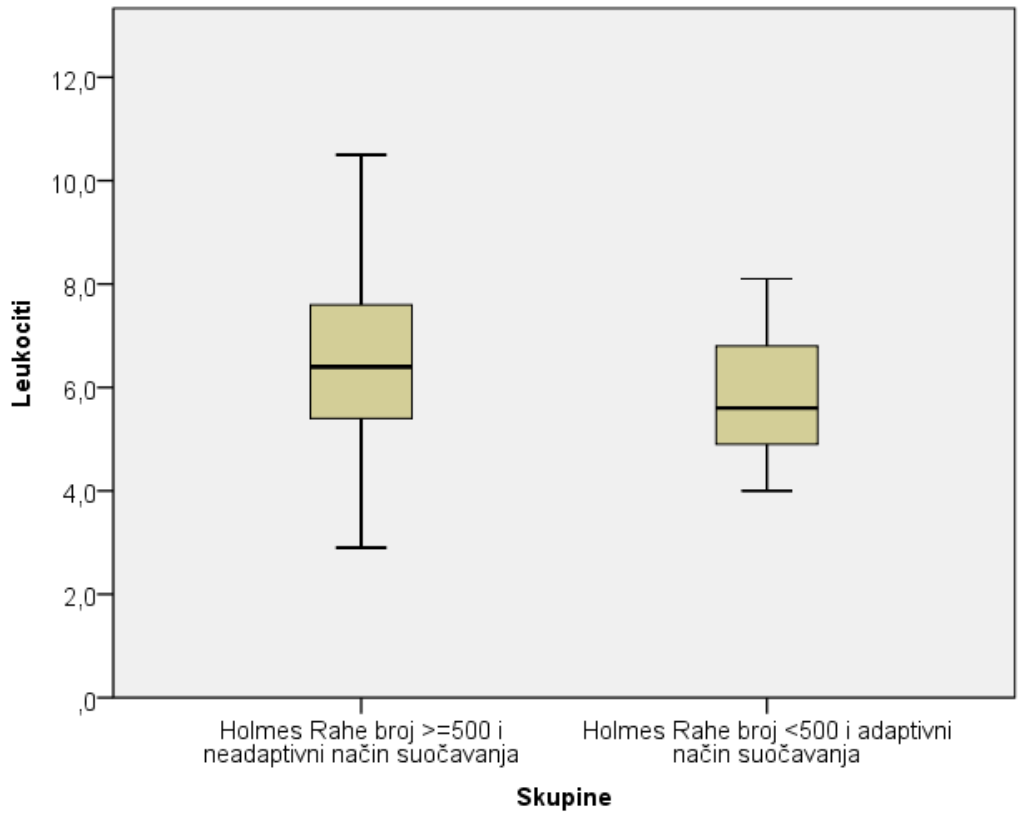
Tablica 7. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina: Mann-Whitney U test

	Mann-Whitney U	Z	P
Razina stresa Rache-Holmes	,000	-8,563	<0,001
Leukociti	873,000	-2,246	0,025
Alpha 2	845,000	-2,450	0,014
Beta	519,000	-4,999	<0,001

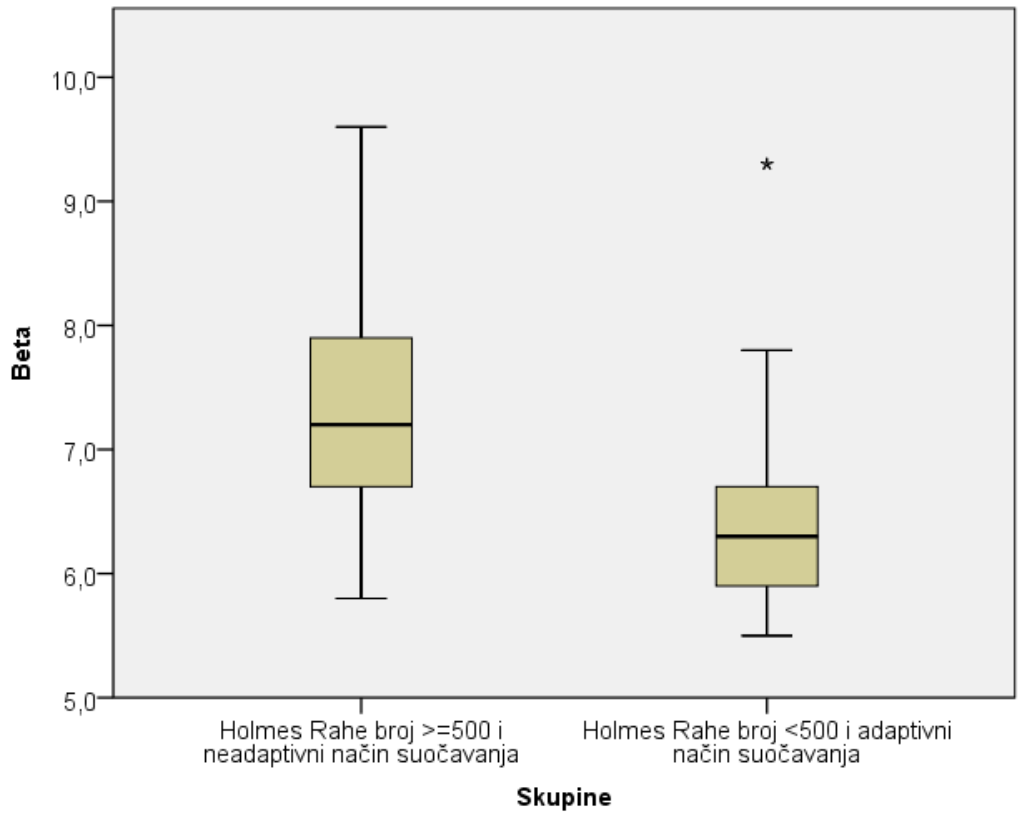
Tablica 8. Prikaz značajnih vrijednosti Mann-Whitney U testa.



Slika 11. Box i Whiskerov plot značajnih razlika u vrijednostima alfa-2 globulina između ispitivanih skupina.



Slika 12. Box i Whiskerov plot značajnih razlika u vrijednostima leukocita između ispitivanih skupina.



Slika 13. Box i Whiskerov plot značajnih razlika u vrijednostima beta globulina između ispitivanih skupina.

Uočene su statistički značajne razlike kod genitalnih lokalizacija u odnosu na izvangenitalne lokalizacije u trajanju kliničke manifestacije, tj. kod genitalnih promjena su se češće javljali recidivi i bio je veći broj promjena.

Statistički su značajne razlike uočene i kod pozitivne anamneze za kontakt i percepciju stresa kod genitalnih lokalizacija u odnosu na izvangenitalne lokalizacije (tablica 9.).

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na razliku između ispitanika sa značajnim stresnim iskustvom (Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja) i onih koji nisu imali značajno stresno iskustvo (Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja) s obzirom na genitalnu i izvangenitalnu lokalizaciju (tablica 9.).

		Izvangenitalne manifestacije		Genitalne manifestacije	
		N	**%**	**N**	**%**
Dob (skupine)	<=35 godina	87	52,7%	25	58,1%
	>35 godina	78	47,3%	18	41,9%
Spol	Muški	93	56,4%	25	58,1%
	Ženski	72	43,6%	18	41,9%
Rache-Holmes: više od 500	Ne	98	59,4%	27	62,8%
	Da	67	40,6%	16	37,2%
Adaptivno suočavanje	Ne	119	72,1%	26	60,5%
	Da	46	27,9%	17	39,5%
Skupine	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	48	64,0%	12	48,0%
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	27	36,0%	13	52,0%
Trajanje od kliničke pojave*	<6 mjeseci	131	81,4%	43	100,0%
	>=6 mjeseci	30	18,6%	0	0,0%
Trajanje terapije	Do mjesec dana (4 tjedna)	50	48,5%	12	48,0%
	Dulje od 4 tjedna	53	51,5%	13	52,0%
Recidiv*	Ne	93	59,6%	17	39,5%
	Da	63	40,4%	26	60,5%
Broj promjena**	Jedna promjena	50	30,3%	0	0,0%
	2-5 promjena	86	52,1%	33	76,7%
	6 i više promjena	29	17,6%	10	23,3%
Pozitivna anamneza za kontakt*	Ne	98	60,9%	14	32,6%
	Da	63	39,1%	29	67,4%
Percepcija stresa*	Ne	95	57,6%	16	37,2%
	Da	70	42,4%	27	62,8%

* χ^2 test; $p<0,05$ ** χ^2 test; $p<0,001$

Tablica 9. Parametri stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na genitalnu i izvangenitalnu lokalizaciju: χ^2 test.

Statistički su uočene značajne razlike u odnosu na spol. Više promjena su imali muškarci, a bolesnici s većim brojem promjena su imali dulje trajanje kliničkih pojava te je najviše promjena bilo na korpusu i anusu (tablica 10).

Nije bilo statistički značajne razlike u broju promjena između ispitanika sa značajnim stresnim iskustvom (Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja) i onih koji nisu imali značajno stresno iskustvo (Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja) (tablica 10).

		Broj promjena					
		Jedna promjena		**2-5 promjena**		**6 i više promjena**	
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Dob (skupine)	<=35 godina	21	42,0%	66	55,5%	25	64,1%
	>35 godina	29	58,0%	53	44,5%	14	35,9%
Spol*	Muški	20	40,0%	80	67,2%	18	46,2%
	Ženski	30	60,0%	39	32,8%	21	53,8%
Rache-Holmes: više od 500	Ne	29	58,0%	71	59,7%	25	64,1%
	Da	21	42,0%	48	40,3%	14	35,9%
Adaptivno suočavanje	Ne	31	62,0%	86	72,3%	28	71,8%
	Da	19	38,0%	33	27,7%	11	28,2%
Skupine	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	16	53,3%	30	66,7%	14	56,0%
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	14	46,7%	15	33,3%	11	44,0%
Izvangenitalne manifestacije*	Ne	0	0,0%	23	20,2%	5	14,7%
	Da	50	100,0%	91	79,8%	29	85,3%
Genitalne manifestacije**	Ne	50	100,0%	86	72,3%	29	74,4%
	Da	0	0,0%	33	27,7%	10	25,6%
Trajanje od kliničke pojave*	<6 mjeseci	40	87,0%	107	89,9%	27	69,2%
	>=6 mjeseci	6	13,0%	12	10,1%	12	30,8%
Trajanje terapije	Do mjesec dana (4 tjedna)	16	53,3%	33	44,6%	13	54,2%
	Dulje od 4 tjedna	14	46,7%	41	55,4%	11	45,8%
Lokacija: penis	Ne	50	100,0%	117	98,3%	39	100,0%
	Da	0	0,0%	2	1,7%	0	0,0%
Lokacija: korpus*	Ne	48	96,0%	103	86,6%	27	69,2%
	Da	2	4,0%	16	13,4%	12	30,8%
Lokacija: glans	Ne	50	100,0%	115	96,6%	37	94,9%
	Da	0	0,0%	4	3,4%	2	5,1%
Lokacija: analno*	Ne	50	100,0%	111	93,3%	39	100,0%
	Da	0	0,0%	8	6,7%	0	0,0%

Lokacija: pubično	Ne	50	100,0%	113	95,0%	39	100,0%
	Da	0	0,0%	6	5,0%	0	0,0%
Lokacija: potkoljenica	Ne	48	96,0%	117	98,3%	37	94,9%
	Da	2	4,0%	2	1,7%	2	5,1%
Lokacija: stopalo	Ne	43	86,0%	111	93,3%	39	100,0%
	Da	7	14,0%	8	6,7%	0	0,0%
Lokacija: podlaktica	Ne	42	84,0%	107	89,9%	35	89,7%
	Da	8	16,0%	12	10,1%	4	10,3%
Lokacija: šaka	Ne	19	38,0%	59	49,6%	19	48,7%
	Da	31	62,0%	60	50,4%	20	51,3%
Lokacija: lice	Ne	46	92,0%	105	88,2%	33	84,6%
	Da	4	8,0%	14	11,8%	6	15,4%
Recidiv	Ne	28	56,0%	59	53,6%	23	59,0%
	Da	22	44,0%	51	46,4%	16	41,0%
Pozitivna anamneza za kontakt	Ne	34	68,0%	57	49,6%	21	53,8%
	Da	16	32,0%	58	50,4%	18	46,2%
Percepcija stresa	Ne	33	66,0%	57	47,9%	21	53,8%
	Da	17	34,0%	62	52,1%	18	46,2%

* χ^2 test; P<0,05 ** χ^2 test; P<0,001

Tablica 10. Parametri stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na broj promjena: χ^2 test.

Uočene su statistički značajne razlike u odnosu na Rache-Holmes zbroj, tj. bolesnici koji su imali više doživljenog stresa imali su dulje trajanje promjena, a bolesnici s duljim trajanjem kliničkih manifestacija imali su veći broj promjena. Najdulje su trajale promjene na šakama, podlakticama i potkoljenicama (tablica 11).

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na trajanje promjena između ispitanika sa značajnim stresnim iskustvom (Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja) i onih koji nisu imali značajno stresno iskustvo (Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja) (tablica 11)..

		Trajanje od kliničke pojave			
		<6 mjeseci		**>=6 mjeseci**	
		N	**%**	**N**	**%**
Dob (skupine)	<=35 godina	90	51,7%	21	70,0%
	>35 godina	84	48,3%	9	30,0%
Spol	Muški	102	58,6%	16	53,3%
	Ženski	72	41,4%	14	46,7%
Rache-Holmes: više od 500*	Ne	111	63,8%	12	40,0%
	Da	63	36,2%	18	60,0%
Adaptivno suočavanje	Ne	121	69,5%	20	66,7%
	Da	53	30,5%	10	33,3%
Skupine	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	46	56,1%	12	75,0%
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	36	43,9%	4	25,0%
Izvangenitalne manifestacije*	Ne	28	17,1%	0	0,0%
	Da	136	82,9%	30	100,0%
Genitalne manifestacije*	Ne	131	75,3%	30	100,0%
	Da	43	24,7%	0	0,0%
Broj promjena*	Jedna promjena	40	23,0%	6	20,0%
	2-5 promjena	107	61,5%	12	40,0%
	6 i više promjena	27	15,5%	12	40,0%
Trajanje terapije	Do mjesec dana (4 tjedna)	53	50,5%	7	36,8%
	Dulje od 4 tjedna	52	49,5%	12	63,2%
Lokacija: penis	Ne	172	98,9%	30	100,0%
	Da	2	1,1%	0	0,0%
Lokacija: korpus	Ne	146	83,9%	28	93,3%
	Da	28	16,1%	2	6,7%
Lokacija: glans	Ne	168	96,6%	30	100,0%
	Da	6	3,4%	0	0,0%

Lokacija: analno	Ne	166	95,4%	30	100,0%
	Da	8	4,6%	0	0,0%
Lokacija: pubično	Ne	168	96,6%	30	100,0%
	Da	6	3,4%	0	0,0%
Lokacija: potkoljenica*	Ne	172	98,9%	26	86,7%
	Da	2	1,1%	4	13,3%
Lokacija: stopalo	Ne	159	91,4%	30	100,0%
	Da	15	8,6%	0	0,0%
Lokacija: podlaktica*	Ne	158	90,8%	22	73,3%
	Da	16	9,2%	8	26,7%
Lokacija: šaka*	Ne	89	51,1%	8	26,7%
	Da	85	48,9%	22	73,3%
Lokacija: lice	Ne	156	89,7%	24	80,0%
	Da	18	10,3%	6	20,0%
Recidiv	Ne	96	58,2%	12	40,0%
	Da	69	41,8%	18	60,0%
Pozitivna anamneza za kontakt	Ne	92	54,1%	20	66,7%
	Da	78	45,9%	10	33,3%
Percepcija stresa	Ne	93	53,4%	16	53,3%
	Da	81	46,6%	14	46,7%

* χ^2 test; $p<0,05$ ** χ^2 test; $p<0,001$

Tablica 11. Parametri stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije u odnosu na trajanje kliničkih promjena (χ^2 test).

Zapažene su statistički značajne razlike u odnosu na lokalizaciju na korpusu i glansu penisa u dobnoj skupini 27-54 g. te na licu u dobnoj skupini starijoj od 55 godina (tablica 12).
Nije bilo statistički značajne razlike među dobnim skupinama između ispitanika sa značajnim stresnim iskustvom (Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja) i onih koji nisu imali značajno stresno iskustvo (Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja) (tablica 12).

.

		Dob (skupine)					
		<=27 godina		**27-54 godine**		**>=55 godina**	
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Spol	Muški	32	62,7%	76	56,3%	11	40,7%
	Ženski	19	37,3%	59	43,7%	16	59,3%
Rache-Holmes: više od 500	Ne	33	64,7%	80	59,3%	13	48,1%
	Da	18	35,3%	55	40,7%	14	51,9%
Adaptivno suočavanje	Ne	33	64,7%	94	69,6%	20	74,1%
	Da	18	35,3%	41	30,4%	7	25,9%
Skupine	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	12	50,0%	38	61,3%	12	70,6%
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	12	50,0%	24	38,7%	5	29,4%
Trajanje od kliničke pojave	<6 mjeseci	42	84,0%	109	83,2%	23	100,0%
	>=6 mjeseci	8	16,0%	22	16,8%	0	0,0%
Trajanje terapije	Do mjesec dana (4 tjedna)	19	63,3%	38	45,2%	5	35,7%
	Dulje od 4 tjedna	11	36,7%	46	54,8%	9	64,3%
Genitalne manifestacije	Ne	36	72,0%	108	81,2%	21	84,0%
	Da	14	28,0%	25	18,8%	4	16,0%
Izvangenitalne manifestacije	Ne	8	17,0%	17	13,4%	3	12,5%
	Da	39	83,0%	110	86,6%	21	87,5%
Lokacija: penis*	Ne	48	96,0%	133	100,0%	26	100,0%
	Da	2	4,0%	0	0,0%	0	0,0%
Lokacija: korpus	Ne	44	88,0%	114	85,7%	21	80,8%
	Da	6	12,0%	19	14,3%	5	19,2%
Lokacija: glans*	Ne	45	90,0%	132	99,2%	26	100,0%
	Da	5	10,0%	1	,8%	0	0,0%
Lokacija: analno	Ne	49	98,0%	126	94,7%	26	100,0%
	Da	1	2,0%	7	5,3%	0	0,0%

Lokacija: pubično	Ne	48	96,0%	129	97,0%	26	100,0%
	Da	2	4,0%	4	3,0%	0	0,0%
Lokacija: potkoljenica	Ne	48	96,0%	129	97,0%	26	100,0%
	Da	2	4,0%	4	3,0%	0	0,0%
Lokacija: stopalo	Ne	44	88,0%	127	95,5%	23	88,5%
	Da	6	12,0%	6	4,5%	3	11,5%
Lokacija: podlaktica	Ne	46	92,0%	116	87,2%	23	88,5%
	Da	4	8,0%	17	12,8%	3	11,5%
Lokacija: šaka	Ne	24	48,0%	63	47,4%	11	42,3%
	Da	26	52,0%	70	52,6%	15	57,7%
Lokacija: lice*	Ne	47	94,0%	112	84,2%	26	100,0%
	Da	3	6,0%	21	15,8%	0	0,0%
Recidiv	Ne	28	56,0%	67	54,0%	15	60,0%
	Da	22	44,0%	57	46,0%	10	40,0%
Broj promjena	Jedna promjena	13	26,0%	28	21,1%	9	36,0%
	2-5 promjena	33	66,0%	75	56,4%	11	44,0%
	6 i više promjena	4	8,0%	30	22,6%	5	20,0%
Pozitivna anamneza za kontakt	Ne	25	52,1%	73	55,7%	14	56,0%
	Da	23	47,9%	58	44,3%	11	44,0%
Percepcija stresa*	Ne	33	66,0%	70	52,6%	8	32,0%
	Da	17	34,0%	63	47,4%	17	68,0%

* χ^2 test; $p<0,05$ ** χ^2 test; $p<0,001$

Tablica 12. Parametri stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije u odnosu na dob: χ^2 test.

Uočene su statistički značajne razlike s obzirom da su muškarci u mlađoj dobnoj skupini imali veći broj promjena. Žene su imale veći Rache-Holmes zbroj i percepciju stresa, češće izvangenitalne manifestacije, češću lokalizaciju u pubičnoj regiji (tablica 13.).

Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na spol između ispitanika sa značajnim stresnim iskustvom (Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja) i onih koji nisu imali značajno stresno iskustvo (Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja) (tablica 13.).

		Spol			
		Muški		**Ženski**	
		N	**%**	**N**	**%**
Dob (skupine)*	<=35 godina	72	60,5%	41	43,6%
	>35 godina	47	39,5%	53	56,4%
Rache-Holmes: više od 500*	Ne	78	65,5%	48	51,1%
	Da	41	34,5%	46	48,9%
Adaptivno suočavanje	Ne	81	68,1%	66	70,2%
	Da	38	31,9%	28	29,8%
Skupine	Holmes Rahe broj >=500 i neadaptivni način suočavanja	25	53,2%	37	66,1%
	Holmes Rahe broj <500 i adaptivni način suočavanja	22	46,8%	19	33,9%
Izvangenitalne manifestacije*	Ne	21	18,4%	7	8,3%
	Da	93	81,6%	77	91,7%
Genitalne manifestacije	Ne	93	78,8%	72	80,0%
	Da	25	21,2%	18	20,0%
Broj promjena*	Jedna promjena	20	16,9%	30	33,3%
	2-5 promjena	80	67,8%	39	43,3%
	6 i više promjena	18	15,3%	21	23,3%
Trajanje od kliničke pojave	<6 mjeseci	102	86,4%	72	83,7%
	>=6 mjeseci	16	13,6%	14	16,3%
Trajanje terapije	Do mjesec dana (4 tjedna)	36	52,9%	26	43,3%
	Dulje od 4 tjedna	32	47,1%	34	56,7%
Lokacija: penis	Ne	116	98,3%	91	100,0%
	Da	2	1,7%	0	0,0%
Lokacija: korpus	Ne	102	86,4%	77	84,6%
	Da	16	13,6%	14	15,4%
Lokacija: glans	Ne	114	96,6%	89	97,8%
	Da	4	3,4%	2	2,2%
Lokacija: analno	Ne	112	94,9%	89	97,8%
	Da	6	5,1%	2	2,2%

Lokacija: pubično*	Ne	112	94,9%	91	100,0%
	Da	6	5,1%	0	0,0%
Lokacija: potkoljenica	Ne	114	96,6%	89	97,8%
	Da	4	3,4%	2	2,2%
Lokacija: stopalo	Ne	109	92,4%	85	93,4%
	Da	9	7,6%	6	6,6%
Lokacija: podlaktica	Ne	102	86,4%	83	91,2%
	Da	16	13,6%	8	8,8%
Lokacija: šaka*	Ne	66	55,9%	32	35,2%
	Da	52	44,1%	59	64,8%
Lokacija: lice	Ne	104	88,1%	81	89,0%
	Da	14	11,9%	10	11,0%
Recidiv	Ne	61	54,5%	49	56,3%
	Da	51	45,5%	38	43,7%
Pozitivna anamneza za kontakt	Ne	69	60,5%	43	47,8%
	Da	45	39,5%	47	52,2%
Percepcija stresa*	Ne	70	59,3%	41	45,6%
	Da	48	40,7%	49	54,4%

* χ^2 test; $p<0,05$ ** χ^2 test; $p<0,001$

Tablica 13. Parametri stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije u odnosu na spol (χ^2 test).

U tablici 14. i 15. prikazan je multivarijatni model predikcije pripadnosti skupini koja ima izvangenitalne (tablica 14.) i genitalne manifestacije infekcije HPV-om (tablica 15.). Identične prediktorske varijable korištene u oba modela pokazale su drugačije međuodnose u predikciji pripadnosti skupini s izvangenitalnim, odnosno genitalnim manifestacijama. Statistički, oba regresijska modela su značajna, objašnjavaju oko 11% varijance zavisne varijable te ispravno klasificiraju 86% ispitanika.

U tablici 14. je vidljivo da adaptivno ponašanje i percepcija stresa značajno smanjuju šanse za pripadnost skupini koja ima izvangenitalne manifestacije (OR ili omjer šansi je manji od 1) i to podjednako za 2,63 puta (1/0,38=2,63).

U tablici 15. se zapaža da percepcija stresa značajno povećava šansu genitalnih manifestacija, i to za 3,53 puta, kontrolirano za ostale varijable u modelu.

	B	**S.E.**	**Wald**	**df**	**OR**	**95% CI**		**P**
						Donji	**Gornji**	
Dob (godine)	0,02	0,02	0,68	1	1,02	0,98	1,05	0,411
Ženski spol	0,83	0,48	2,99	1	2,30	0,89	5,90	0,084
Stres više od 500	0,46	0,47	0,97	1	1,58	0,63	3,93	0,326
Adaptivno suočavanje	-0,96	0,44	4,79	1	0,38	0,16	0,90	0,029
Percepcija stresa	-0,98	0,47	4,39	1	0,38	0,15	0,94	0,036

Tablica 14. Binarni logistički model predikcije pripadnosti skupini s izvangenitalnim manifestacijama HPV infekcije.

	B	**S.E.**	**Wald**	**df**	**OR**	**95% CI**		**P**
						Donji	**Gornji**	
Dob (godine)	-0,03	0,02	3,25	1	0,97	0,94	1,00	0,071
Ženski spol	-0,02	0,37	0,00	1	0,98	0,48	2,01	0,948
Stres više od 500	-0,48	0,39	1,54	1	0,62	0,29	1,32	0,215
Adaptivno suočavanje	0,71	0,38	3,52	1	2,03	0,97	4,24	0,061
Percepcija stresa	1,26	0,40	9,92	1	3,53	1,61	7,74	0,002

Tablica 15. Binarni logističke model predikcije pripadnosti skupini s genitalnim manifestacijama HPV infekcije.

6.0 RASPRAVA

S obzirom da koža i SŽS imaju zajedničko embrionalno porijeklo, razumljivo je da imaju i zajedničke neuromodulatore, peptide i biokemijske sustave prenošenja unutarnjih informacija. Posljedica toga je da je koža organ koji pokazuje izrazitu reaktivnost na stres i emocije (185-202). Ipak, u mnogim slučajevima mozak može predvidjeti izazove, dok imunološki sustav ne može.Već od ranijeg vremena tijekom povijesti se došlo do spoznaja koje se odnose takva iskustva kod životinja. Tako se pokazalo da imunološki sustav životinje (npr. impale u savani) ne može predvidjeti opasnost druge životinje u blizini (npr. da lav vrijeba u blizini), ali njihov mozak može slati signale koji mogu rezultirati mobilizacijom leukocita i pojačanim lučenjem niza citokina, kako bi moglo doći do brze i učinkovite imunološke reakcije (6, 185-202).

Naše istraživanje provedeno je radi ispitivanja povezanosti HPV infekcija s čimbenicima stresa, pri čemu su ispitivane razlike između osoba s obzirom na stupanj proživljenoga stresa. Poznato je da stres utječe na imunološki sustav djelovanjem na preraspodjelu stanica imunološkog sustava, pri čemu broj leukocita raste, kao i broj neutrofila, dok se broj limfocita smanjuje (203, 204). Uzrok tih zbivanja je djelovanje kateholamina, kortizola, kemokina i adhezijskih molekula koji se luče tijekom reakcije na stres (205, 206). Odgovor na stres povezanog je s povišenim brojem leukocita kao i promjene broja i odnosa neutrofila i limfocita (207). Pritom je utvrđena značajna uloga leukocita koji luče citokine, djeluju na HHN os, imaju receptore za citokine, hormone, neurotransmitere, čimbenike rasta (208). Ujedno stresni životni događaji djeluju na promjenu aktivnosti niza gena koji dovode do modulacije imunoloških reakcija, uključujući broj i raspodjelu leukocita što je nađeno i u našem istraživanju (208). Također se pokazalo u animalnih modela da je odnos neutrofili/limfociti prediktor podložnosti infekciji (209).

Postoje niz zapažanja vezanih za kronični stres, kao što su promjene imunoloških parametara u krvi. U kroničnom stresu je uočeno značajno smanjenje broja cirkulirajućih limfocita, ali i smanjenje redistribucije imunoloških stanica (210). Posljedično je u kroničnom stresu suprimirana kasna kožna reakcija i smanjena osjetljivost na izlučivanje hormona stresa (210). Također je kod kronično povišene razine kortizola dokazan povišen broj neutrofila i snižen broj limfocita, što je karakteristično za osobe koje doživljavaju psihološki stres (211).

Postoji nekoliko zapaženih promjena razine proteina u plazmi i istraživanja njihovih vrijednosti kod bolesti i stresa. Istraživanja na animalnim modelima su dokazala da su nakon stresa uočene povišene vrijednosti proteina akutne faze. Alfa proteini su grupa globularnih proteina u plazmi koji pokazuju značajnu inhibitornu aktivnost i povišeni su kod upale i malignih bolesti.

Pokazalo se da je haptoglobin značajno povišen nakon stresa pa se koristi kao marker stresa prilikom transporta i procjene stanja životinja (212). Također je dokazano da su kod akademskog stresa povišene ukupne vrijednosti serumskih proteina i to alfa-2, beta i gama globulina (213, 214). Slične smo rezultate dobili i u naših ispitanika. Uz to je utvrđeno da stres i aleksitmija dovode do povišene razine proteina akutne faze (215, 216).

U našem istraživanju smo u skupini bolesnika s HPV-om i značajnim stresnim iskustvom dokazali promjene imunoloških čimbenika, tj. u njih su dokazane statistički značajno veće vrijednosti leukocita, alfa-2 i beta globulina. Ovi dokazi mogu biti doprinos daljnjem istraživanju vrijednosti imunoloških krvnih parametara tijekom stresa.

Značajne su i hormonske promjene kod stresa, prvenstveno promjene kortizola. Tako je hipokortizolemija opisana u osoba izloženih jakom stresu, u sindromu kroničnog umora, fibromijalgiji, reumatoidnom artritisu (217). S druge strane, povišena razina glukokortikoida je povezana s većim brojem leukocita, smanjenim brojem limfocita u cirkulaciji i smanjenim omjerom neutrofili/limfociti (218). Međutim, Cole je uočio značajnu korelaciju između broja cirkulirajućih leukocita i koncentracije kortizola samo u slučaju kada postoji osjetljivost glukokortikoidnih receptora (218).

Značajna su zapažanja o mogućem mehanizmu povezanosti kroničnog stresa i infekcije (218). Tako je uočeno da nakon izlaganja kroničnom stresu GCR može biti prediktor rizika virusnih infekcija (218-221). Kronični životni stresni događaji mogu dovesti do poremećaja HHN osovine i smanjenja citokinske reakcije na infekciju (218). U slučaju poremećene regulacije kortizola i lučenja citokina može doći do poremećaja ravnoteže Th1/Th2 imunološke reakcije te pojave kliničkih simptoma.

Postoje više istraživanja i zapažanja kod osoba sa PTSP-em u odnosu na razine kortizola (217-218). Za neurobiologiju PTSP-a je karakteristična povišena razina kateholamina i snižena razina kortizola (219). Ipak, ti rezultati nisu posve konzistentni. Postoje rezultati koji pokazuju povišenu razinu kortizola i snižen broj GCR (222). Predložen je model pri kojemu dolazi do povećanja broja GCR u hipokampusu, a djelovanjem negativne povratne sprege se snižava razina CRH i kortizola, te dolazi i do pada broja GCR u hipokampusu (222, 223). Tako se kod bolesnika koji su bili izloženi jakom kroničnom stresu uočava oslabljena HHN osovina (222, 223).

Postoje konkretni primjeri da vrijednosti kortizola mogu biti povezani s imunološkim promjenama (224). Praćenjem utjecaja radne aktivnosti neke osobe (npr. njegovatelja) se pokazalo da njegovanje bolesnika (s Alzheimerovom demencijom) dovodi do poremećaja imunološkog sustava u starijih njegovatelja u kojih je nađena povišena razina salivarnog

kortizola te više razina anksioznosti i depresivnosti (224). Uz to također je neuroticizam povezan s povišenom razinom izlučivanja kortizola (225).

U nekoliko istraživanja HPV infekcije je nađena negativna korelacija između razine kortizola i izloženesti kroničnom stresu, dok prema drugim istraživanjima nije bilo povezanosti (223). Imunokompromitirani bolesnici imaju veću podložnost za razvitak niza infekcija, pa tako i HPV-u. Postoji više rezultata koji upućuju da su viša koncentracija kortizola i viši stupanj proživljenog stresa povezani su progresijom CIN (cervikalne intraepitelne neoplazije) promjena (226-232).

Niti u našem istraživanju nije nađena povišena koncentracija kortizola u bolesnika s HPV-om koji su imali značajna stresna iskustva, što objašnjavamo prilagodbom imunološkog sustava i činjenicom da alostatsko opterećenje nije bilo dovoljno dugotrajno i intenzivno da bi djelovalo na brojčane vrijednosti parametara koje su ostale u fiziološkim granicama.

Prema nizu rezultata i studija, psihološki stres djeluje na imunološke parametre pa je ujedno utvrđena povezanost između psihološkog stresa i kliničkih manifestacija HPV. Ipak, rezultati studija koje su proučavale povezanost HPV infekcije i djelovanja psihičkog stresa nisu konzistentni (227-231). U jednoj novijoj studiji koju je provela Kolar, dokazano je da je doživljeni stres bio povezan s dužim trajanjem HPV infekcije u muškaraca starijih od 50 godina, no nije nađena povezanost doživljenog stresa i učestalosti HPV infekcije, slične rezultate što se tiče povezanosti i učestalosti HPV infekcije smo dobili i u našoj studiji (233).

U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na utjecaj stresa na genitalnu i izvangenitalnu lokalizaciju, spol, trajanje kliničkih promjena i recidiv promjena. Utvrđeno je povećanje enumerativnih pokazatelja (kao što je broj leukocita, te alfa i beta proteina), no ne i statistički značajna razlika u kliničkim manifestacijama HPV infekcije, objašnjavamo kompenzatornim djelovanjem i redundacijom imunološkog sustava naših ispitanika, koji su prije HPV infekcije bili zdravi i imunokompetentni.

U više studija je ispitivan utjecaj negativnih životnih događaja na kliničke manifestacije HPV infekcije (234-236). Tako Sharp nije našao značajnu povezanost djelovanja negativnih životnih događaja i promjena izazvanih HPV infekcijom (234). S druge strane, Cooker je proučavanjem djelovanja negativnih životnih događaja na pogoršanje kliničkih manifestacija HPV infekcije utvrdio povezanost samo kod žena bijele rase, kod kojih su negativni životni događaji utjecali na pogoršanje lezija, no ne i za Afroamerikanke, što objašnjavaju socioekonomskim razlozima (235). Također Pereira opisuje da je viši stupanj izloženosti stresu povezan s progresijom i perzistencijom premalignih promjena povezanih s HPV infekcijom (236).

Postoje i psihološki pristupi takvim bolesnicima čiji su rezultati opisani u pojedinim studijama (237-241). Tako je Antoni proveo kognitivno-bihevioralnu terapiju u bolesnica sa kliničkim manifestacijama HPV infekcije te utvrdio u bolesnica koje su bile u tretmanu statistički značajno rjeđu pojavu težih promjena sa višim stupnjem CIN-a (237). Ipak, postoje dokazi da je stupanj doživljenog stresa, ali ne i broj negativnih životnih događaja, povezan s nereaktivnosti na HPV 16, što se tumači pomakon Th1/Th2 ravnoteže prema Th2 tipu citokinske reakcije (238, 239). Uz to, Cooker je 2000. godine dokazao da je psihičko zlostavljanje povezano s patološkim nalazima brisa cerviksa po Papanikolau (240). S druge strane, Wilkerson 2009. godine nije našao povezanost patoloških nalaza kliničkih manifestacija HPV infekcije s doživljenim stresom i brojem negativnih životnih događaja (241).

Može se istaknuti da je ipak više istraživanja pokazalo da je stres potencijalni rizik za razvoj HPV infekcije (86, 236-238). Dodatni čimbenik kojeg treba uzeti u obzir je povezanost stresa i suradljivosti bolesnika sa razvojem promjena kože i sluznice. Postoje zapažanja da viši stupanj stresa može smanjiti suradljivost bolesnika i dovesti do pojave perzistencija i progresije intraepitelnih promjena (241-243).

Massada je proveo istraživanje povezanosti percipiranog stresa i kliničkih manifestacija HPV infekcije pri čemu nije nađena statistički značajne povezanosti (244). Prema istraživanju Cookera i suradnika, psihosocijalni stres utječe na tijek genitalne HPV infekcije (242) također i neka novija istraživanja pokazuju povezanost infakcija i stresa (245). S druge strane, Tierasma nije našao povezanost stresa i kliničkog tijeka HPV infekcije, uključujući pojavu patoloških citoloških nalaza vrata maternice (234, 242). Također prema istraživanju, kojeg su proveli Massad 2011. godine i Wilkerson 2009. godine, nije utvrđeno da stres i depresija utječu na prevalenciju promjena povezanih s HPV-om (241-245).

U našem istraživanju praćenjem kliničke manifestacije HPV infekcije, s obzirom na spol i značajni utjecaj stresa, nisu utvrđene statistički značajne razlike. To objašnjavamo kompenzatornim mehanizmima i činjenicom da alostatsko opterećenje nije bilo dovoljno jako da dovede do dekompenzacije sustava i promjena koje bi se mogle klinički dijagnosticirati.

Postoje i razlike u utjecaju stresa na bolest koje ovise o spolu. Tako Scanlan navodi da su nakon izlaganja psihičkom stresu muškarci nešto više podložni razvoju bolesti nego žene (246). Također je uočeno duže trajanje infekcije HPV-a u žena koje su bile starije i imale značajna stresna iskustva (247). Postoji razlika među spolovima i u kliničkim manifestacijama HPV infekcije prema lokalizaciji, pa su tako promjene izražene u žena češće u genitalnoj regiji, a u muškaraca u oralnoj regiji. Uočava se da je HPV prijenosnost veća kod žena. Pritom imunološki odgovor ovisi o anatomskoj lokalizaciji i jači je u žena, a postoji i viša protektivnost u žena

(248). Ujedno je u muškaraca utvrđena rjeđa (niža) serološka prevalencija HPV 6, 11, 16 i 18 u odnosu na žene (247).

Značajne razlike u psihološkoj reakciji na kliničku pojavu HPV-a mogu biti objašnjene postojanjem dvostrukih standarda koje postoje između žena i muškaraca glede njihove uloge u društvu, ali i spolnom životu. Spolna permisivnost je više socijalno prihvatljiva za muškarce nego za žene. S druge strane, u žena povećana osjetljivost te informiranost o HPV-u i karcinomu vrata maternice utječe na psihološku reakciju. Mnogo veća učestalost karcinoma u žena s dokazanom HPV infekcijom, u odnosu na muškarce s HPV infekcijom djeluje na razliku u percepciji važnosti HPV infekcije (249-251).

U našem istraživanju je kod višeg stupnja percepcije stresa značajno povećana vjerojatnost genitalnih manifestacija (za 3,53 puta), a slične rezultate su imali i McCaffery i Cooker koji su također uočili da pozitivni rezultat testiranja na HPV dovodi do povećane anksioznosti (242, 252). Također je u žene koja imaju HPV infekciju sa cervikalnom displazijom utvrđeno da imaju veću razinu doživljenog stresa (86, 253).

Uočava se da na kvalitetu života značajno utječu virusne bradavice, osobito one genitalne lokalizacije (254). Kod postojanja HPV anogenitalnih manifestacija u bolesnika se često javlja psihološki učinak koji je čak važniji nego sam klinički nalaz, pa ne smije biti zanemaren (255). Tako psihološki stres zbog dijagnosticirane HPV infekcije može biti veći problem nego sama klinička infekcija (245).

Psihosocijalni stres, neadaptivni način suočavanja i ograničena socijalna podrška su povezani s nizom zdravstvenih problema, uključujući i povećanu podložnost virusnim infekcijama (256-259). Stres i proces suočavanja mogu utjecati na smanjenje imunološke otpornosti u žena i tako povećati rizik razvoja kliničkih manifestacija HPV infekcije (260-263). Osobito je značajan utjecaj načina sučeljavanja neke osobe sa samom bolesti. Tako su Goodkin i Antoni utvrdili da žene s neadaptivnim načinima suočavanja češće imaju veći stupanj cervikalne displazije nego žene koje imaju adaptivne načine suočavanja (237, 260).

Postoji više zapažanja o povezanosti psiholoških promjena i karcinoma vrata maternice. Uočeno je da je postojanje stresnih događaja u neke osobe i prisutnost takvih stresova koji se malo mogu kontrolirati značajno povezano s patološkim nalazom SIL-a. Također je zlostavljanje u djetinjstvu ili od strane partnera povezano s patološkim nalazima SIL-a (261, 262). Psihološki stres i neadaptivan način suočavanja je povezan s povećanim rizikom SIL-a i invazivnog karcinoma vrata maternice, što se objašnjava smanjenjem imunološke funkcije (261).Promjene u vidu SIL-a su češće kod osoba koje imaju aleksitimiju u kojih je utvrđen i niži broj limfocita (264). Lalos je utvrdio da kod anksioznih žena je češći karcinom vrata

maternice nego endometrija (kod kojeg nema infektivne etiologije) (265). Kiecolt-Glaser je meta-analizom 64 studije zaključio da stres u bračnim odnosima djeluje neizravno na pojavu depresije i promjenjenog zdravstvenog ponašanja, ali i na poremećaj imunološke funkcije (266). Pritom je važno naglasiti da su kod osoba izloženih jakom stresu adaptivni načini suočavanja bili povezani s boljim zdravstvenim ishodima (267-273).

Ispitivan je i utjecaj socioekonomskog statusa na pojavu manifestne HPV infekcije . Tako žene nižeg socioekonomskog statusa nemaju značajno češće HPV infekcije, ali imaju češće karcinom uzrokovan HPV-om. To se objašnjava slabijom dostupnošću zdavstvenim resursima, ali i djelovanjem stresa, neadaptivnim načinima suočavanja te ograničenom socijalnom podrškom (273). Pereira zaključuje da je u HIV pozitivnih bolesnica životni stres nezavisan čimbenik rizika za razvoj intraepitelnih cervikalnih promjena (236). Ističu se dokazi korisnosti nekih postupaka, npr. u bolesnica s HIV infekcijom *stres-management* intervencije mogu smanjiti progresiju i perzistenciju CIN promjena (236, 274).

Stoga bi bolesnici s HPV genitalnom lokalizacijom trebali naučiti se odgovarajućem adaptivnom suočavanju. Postoji potreba za uključivanje stress-managementa u standardnu dermatološku praksu, posebice u bolesnika s anogenitalnom lokalizacijom HPV infekcije (275-277). Također Thomas-Aragones predlaže kontrolu stresa koja može značajno poboljšati mentalno zdravlje, ali i djelovati na imunološke procese (275). Tako su npr. studenti koji su se suočavali sa stresom potiskivanjem emocija imali viši titar na EBV, dok je aktivno suočavanje bilo povezano sa snažnijim proliferativnim odgovorom na fitohemaglutinin i konkavalin i dovodilo do sporijeg napretka infekcija (278). To ukazuje na korisnost aktivnog suočavanja s problemom.

Prema našim rezultatima, također je dokazana korist aktivnog pristupa i adaptivnog suočavanja neke osobe, pošto adaptivno suočavanje i manji stupanj percepcije stresa značajno smanjuje vjerojatnost pojave HPV kožnih (izvangenitalnih) manifestacije (za 2,63 puta).

Uz to, treba naglasiti da postoje metodološki problemi kod istraživanja stresa i bolesti. Testovi koji proučavaju utjecaj stresa na imunološke parametre su vrlo varijabilni i ovise o mnogim neimunološkim čimbenicima (kao što su dob, spol, hrana, pušenje, droge, drugi lijekovi, način života i socioekonomski status/položaj). U našoj studiji, kliničke manifestacije HPV infekcije s obzirom na dobne skupine (≤27 godina, 27-54 godine i ≥55 godina) i značajni utjecaj stresa, nisu se statistički značajne razlikovale. Također se ni kliničke manifestacije HPV infekcije s obzirom na spol i značajni utjecaj stresa nisu statistički značajno razlikovale. Takvi rezultati su vezani s činjenicom da nije došlo do iscrpljivanja alostatskih mehanizama.

Tako tu treba naglasiti da su rezultati dosadašnjih istraživanja nepodudarni, što se objašnjava različitim stresorima, njihovom trajanju i intenzitetu kao i različitim metodologijama i pristupima istraživanja utjecaja stresa na pojavu podložnosti razvoju bolesti (233-239).

Treba uzeti u obzir da su i ispitanici u dosad provedenim istraživanjima bili vrlo varijabilni po dobi, spolu, genetskim karakteristikama, socio-ekonomskom položaju. Većina istraživanja je transverzalna, pri čemu se ispituju oboljele osobe te ih se uspoređuje sa zdravom kontrolom skupinom. Kod prospektivnih istraživanja je, pak, teško definirati točan početak bolesti i kontrolirati sve čimbenike koji mogu dovesti do manifestacije bolesti. Jedna od poteškoća istraživanja utjecaja stresa na pojavnost bolesti je i uloga negativne afektivnosti, koja je naglašena kod metoda samoprocjene, zbog čega može doći do krivih rezultata (279, 280).

Mnoga istraživanja i studije su proučavale utjecaj životnih događaja na razvoj bolesti (233-239). Takva istraživanja uključuju ispitanike koji ispunjavanju upitnik stresnih životnih događaja te mogu interpretirati pitanja na različite načine i tako dovesti do lažnih utjecaja na ispitanika i rezultate (281). Uz to, osnovni problem istraživanja stresa je da li je stres uzrok ili je pak posljedica same bolesti. Pritom sama činjenica da postoje određene bolesti s povišenom razinom stresa ne znači ujedno da je stres i sam uzrok. Kada se neka osoba prisjeća stresnih događaja, pa makar i unazad samo 6 mjeseci ili godinu dana, treba uzeti u obzir da je prisjećanje podložno zaboravu, iskrivljavanju, pogreškama, utjecaju psiholoških obrambenih mehanizama. Uz to, bolest nakon stresnih događaja može biti uzrokovana i općenitom razinom stresa, a ne samo odgovorom na određeni broj negativnih životnih događaja (82).Također, stresori su definirani na osnovu vjerovanja ispitivača o tome što su negativni ili stresni životni događaji. No, percepcija životnog događaja kao stresnog ovisi o psihološkoj reakciji i individualnim značajkama svakog pojedinca (282). Sam stresni događaj je izvor stresa, a sam intenzitet stresa je subjektivno određen načinom na koji osoba percipira situaciju i kako se s njom suočava.

Glavni praktični problem transakcijske teorije je da nema dobrog načina mjerenja stresa kao procesa. Zbog toga se mjeri frekvencija i intenzitet stresora. Različiti pojedinci imaju različite subjektivne osjećaje stresa. Uz to, važno je naglasiti da je nakupljanje (zbrajanje) mnoštva manjih događaja često značajnije nego doživljenje nekog jako značajnog događaja. Također analiza i prisjećanje samo jedne godine unazad u određenim slučajevima može dovesti do lošijih rezultata, pošto velike traume mogu i tijekom nekoliko godina djelovati na osobu. Osim toga, ljudi koji su predisponirani za medicinske probleme imaju veću vjerojatnost češćeg doživljavanja stresa. Zato bi se u ispitivanja mogla uključiti i pitanja o ciljevima, vrijednostima i vjerovanjima osobe, kao i oblicima suočavanja i socijalne podrške.

Kronični stresni podražaji u osobe uključuju teškoće koje traju dulje vremena, a pokazalo se da takav stres više utječe na disfunkciju organizma nego kratkotrajni veći stresor (283). S obzirom da je stres složen proces, određivanje i mjerenje djelovanja psihološkog stresa (kao što su stilovi suočavanja, socijalna podrška i emocionalni odgovor) je također relevantno za istraživanje. Mnoge osobe koje su imale stresne događaje nisu razvile bolest. Stresne bolesti su uglavnom povremene i privremene, dok drugi čimbenici rizika mogu biti dugotrajni (npr. pušenje, alkohol, debljina, rizično životno ponašanje). Stoga, ukoliko uspoređujemo nekoliko životnih stresnih događaja s ovim dugotrajnim načinima života i čimbenicima rizika, oni će u svakom slučaju biti mnogo značajniji u razvoju bolesti. Također su sami negativni životni događaji povezani s modelima suočavanja i socijalne podrške koji zatim utječu na odnos i povezanost stresa i razvoja bolesti.

Stresni životni događaji djeluju na fiziološke promjene, mijenjajući reaktivnost imunološkog sustava, no djeluju i na pojavu rizičnog zdravstvenog ponašanja, kao što je pušenje, alkohol, poremećaj na spavanju, poremećaj prehrani. Pritom dolazi do pojave negativnih emocija sa mogućom konstantnom ruminacijom (okupiranost negativnim mislima), anksioznošću, pesimizmom i depresijom. Ipak, neće svatko razviti zdravstvene probleme ukoliko je izložen značajnim stresnim događajima. Treba imati u vidu da postoje razlike između pojedinaca, pogotovo po načinu suočavanja sa stresnim događajima.

Treba uzeti u obzir utjecaj razvijenog i suvremenog društva i sredine na psihu bolesnika. Tako postoji utjecaj suvremenog društva koje je prilagodilo fizičke čimbenike nepovoljnog okoliša (glad, hladnoća, neadekvatno stanovanje), dovodeći to stanja da većina osoba ima zadovoljavajuću kvalitetu života, pa psihološki stres postaje glavni izvor nepovoljnog okoliša.

Dosadašnje spoznaje upućuju da je stres važan čimbenik rizika u etiopatogenezi niza bolesti (1-12). Razumijevanje ključnih čimbenika i procesa otvara put za prevenciju ili terapijsku intervenciju. Iako su psihički čimbenici dugi niz godina bili zanemareni u epidemiološkim studijama, uvijek je potrebno te čimbenike uzeti u obzir. U okviru psiholoških intervencija, upotrebom adaptivnih metoda suočavanja sa stresom, kao i osvješćivanjem percepcije stresa, može se značajno popraviti kvaliteta života bolesnika i djelovati na smanjenje alostatskog opterećenja.

Istraživanje psihološkog stresa i kliničkih posljedica nam može pomoći u pronalaženju bolesnika kojima je pomoć potrebna. Identifikacija rizičnih skupina kojima se može pružiti psihološka podrška može imati značajan utjecaj na kvalitetu života, ali i na klinički tijek bolesti. Proučavanje i bolje razumijevanje patofizioloških procesa koji su rezultat alostatskog opterećenja kod kroničnog psihološkog stresa treba pružiti niz odgovora koji bi se upotrijebili

u stvaranje novih pristupa prevencije, dijagnostike i liječenja kroničnog stresa što uključuje i procjenu rizika. Pritom upoznavanje doživljenoga stresa i bioloških promjena kod stresa te mjerenje imunoloških parametara mogu pomoći utvrđivanju načina na koji stres djeluje na tijek HPV infekcije. Proučavanje djelovanja stresa je značajno i prilikom cijepljenja HPV cjepivom (283-285). Osobito je značajno utvrditi čimbenike koji mogu djelovati na tijek HPV infekcije i tako djelovati preventivno na druge bolesti i stanja koja su povezana sa infekcijom ovog virusa, uključujući premaligne i maligne promjene.

Nadamo se da će u budućnosti prospektivne i epidemiološke studije s većim brojem obuhvaćenih bolesnika odgovoriti na pitanje učestalosti pojavnosti zaraznih, malignih i autoimunih bolesti povezanih s kroničnim psihološkim stresom, koje u modernom svijetu postaju jedan od glavnih čimbenika koji djeluju na zdravstveno stanje stanovništva.

7.0 ZAKLJUČAK

- Istraživanje kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na utjecaj stresa nije pokazalo statistički značajne razlike s obzirom na genitalnu i izvangenitalnu lokalizaciju, dob, spol, trajanje kliničkih promjena i broj recidiva kliničkih promjena.

- U skupini bolesnika sa značajnim stresnim iskustvom zabilježene su statistički značajno više vrijednosti leukocita, alfa-2 i beta globulina. Također su u skupini bolesnika sa značajnim stresnim iskustvom učestalije HPV manifestacije na šakama, a rijeđe u analnoj regiji.

- Bolesnici s značajnim stresnim iskustvom prema Upitniku nedavnih životnih promjena imali su statistički značajno češću pozitivnu anamnezu za kontakt s HPV i statistički značajno viši stupanj percepcije stresa.

- Kliničke manifestacije HPV infekcije, s obzirom na genitalnu i izvangenitalnu lokalizaciju te značajni utjecaj stresa, nisu se statistički značajno razlikovale.

- Kod kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na broj kliničkih promjena i značajni utjecaj stresa, nisu utvrđene statistički značajne razlike.

- Kod kliničkih manifestacija HPV infekcije s obzirom na trajanje kliničkih promjena i značajni utjecaj stresa nisu utvrđene statistički značajne razlike.

- Kliničke manifestacije HPV infekcije s obzirom na dobne skupine i značajni utjecaj stresa, nisu se statistički značajno razlikovale.

- Kliničke manifestacije HPV infekcije s obzirom na spol i značajni utjecaj stresa nisu se statistički značajno razlikovale.

- Adaptivno suočavanje i manji stupanj percepcije stresa značajno smanjuje vjerojatnost za pripadnost skupini koja ima kožne (izvangenitalne) manifestacije.

- Viši stupanj percepcije stresa značajno povećava vjerojatnost genitalnih manifestacija.

8.0 KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Rezultati dosadašnjih studija koje su proučavale povezanost HPV infekcije i djelovanja psihičkog stresa nisu konzistentni.

Cilj istraživanja: Osnovni cilj naše studije je bio ispitati postoji li razlika u kliničkim manifestacijama HPV infekcije s obzirom na stupanj proživljenog stresa.

Metode i materijali: U studiju je bilo uključeno 213 ispitanika. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe. Prva grupa s manifestnom HPV infekcijom i značajnim stresnim iskustvom i maladaptivnom reakcijom dok su kontrolnu skupinu činili bolesnici koji imaju manifestnu HPV infekciju i nisu imali značajno stresno iskustvo.

Rezultati: Nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na utjecaj stresa na kliničke manifestacije infekcije humanim papiloma virusom. Statistički značajno više vrijednosti leukocita, alfa-2 i beta globulina zabilježene u skupini bolesnika sa značajnim stresnim iskustvom. U skupini koja ima izvangenitalne manifestacije utvrđeno je više adaptivnog suočavanja i manji stupanj percepcije stresa. Viši stupanj percepcije stresa značajno povećava vjerojatnost genitalnih manifestacija.

Zaključak: Stupanj proživljenih stresnih događaja ne utječe na kliničku pojavnost HPV infekcije. Uz to, postoji utjecaj stresa koji rezultira povišenim vrijednostima leukocita, alfa-2 i beta globulina, no alostatsko opterećenje nije bilo dovoljno jako da bi došlo pojave povećane podložnosti razvoju HPV infekcije.

Ključne riječi: stres, HPV infekcija, psihodermatologija

9.0 KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Influence of stress on clinical manifestations of human papilloma virus infection.

Hrvoje Cvitanović

2019

Background: Results of studies which have investigated the relationship between HPV infection and the effects of psychological stress are inconsistent.

Objectives: The aim of our study was to examine whether there are differences in the clinical manifestations of HPV infection due to the level of experienced stress.

Methods: The study included 213 subjects. The first group had manifested HPV infection and positive stress experience while the control group was patients who had manifested HPV infection with no significantly stressful experience.

Results: There were no statistically significant differences with respect to the impact of stress on clincal HPV infection. Significantly higher values of leukocytes, alpha-2 and beta globulins were observed in patients with significant stressful experience. Adaptive coping and lower perception of stress can significantly reduce the chances of belonging to a group that has the extragenital manifestations. The perception of stress significantly increases the likelihood of genital manifestations.

Conclusion: It can be concluded that a significant level of experienced stressful events do not influence the clinical incidence of HPV infection. There is impact on the increased value of leukocytes, alpha-2 and beta globulins but alostatic pressure was not strong enough to cause significant changes in susceptibility of HPV infection.

Keywords: stress, HPV infection, psychodermatology

10.0 POPIS LITERATURE

1. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. Stress. 2007;10(2):109-20.

2. Cannon, W.B. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. Am J Physiol. 1914;33:356–72.

3. Deter HC, Kruse J, Zipfel S. History, aims and present structure of psychosomatic medicine in Germany. Biopsychosoc Med. 2018;12:1.

4. Szabo S. Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis. Ann N Y Acad Sci. 1998; 851:19-27.

5. Lazarus RS, Folkman S. Stres, procjena i suočavanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2004. str. 1-441.

6. Lowallo WR. Stress and health: biological and psychological interactions. Thousand OAKS, Ca: Sage Publications, 1997. str. 221-29.

7. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. American Journal of Psychiatry. 1980;137:535-544.

8. Herbert T, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. Psychosom Med. 1993; 55:364–79.

9. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. J Psychosom Res. 1967;11:213-8.

10, Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. Lancet. 1995;345:99–103.

11. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev. 2000;21:55-89.

12. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol. 2003;463:235-72.

13. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. Eur J Pharmacol. 2008;583:194-203.

14. Montalban X, Rio J. Interferons and cognition. J Neurol Sci. 2006;245(1-2):137-40.

15. Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. Psychoneuroendocrinology. 2004;29:567-92.

16. Dhabhar FS, McEwen B. Bi-directional effects of stress on immune function: possible explanations for salubrious as well as harmful effects. U: Ader R, ur. Psychoneuroimmunology. Oxford, UK: Elsevier Academic Press; 2007, str. 723-60.

17. Van de Kar LD, Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. Front Neuroendocrinol. 1999;20:1-48.

18. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med. 1998;338:171-9.

19. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev. 2007;87:873-904.

20. Day TA. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: no help from allostasis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29:1195-200.

21. Rahe RH, Mahan JL Jr, Arthur RJ. Prediction of near-future health change from subjects' preceding life changes. J Psychosom Res. 1970;14(4):401-6.

22. Genc A, Pekić J, Matanović J. Mehanizmi suočavanja sa stresom, optimizam i generalna samoefikasnost kao prediktori psihofizičkog zdravlja. Primenjena psihologija. 2013;6(2):155-74.

23. Pavlović Ž, Sindik J. Situacijsko suočavanje sa stresom. Sigurnost. 2014;56.187 - 201.

24. Pbert L, Doerfler LA, DeCosimo D. An evaluation of the perceived stress scale in two clinical populations. J of Psychopathol and Behav Assess. 1992;14(4):363-75.

25. Scheier MF, Weintraub JK, Carver CS. Coping with stress: divergent strategies of optimists and pessimists. J Pers Soc Psychol. 1986;51(6):1257-64.

26. Monroe S, Kelley J. Measurement of Stress Appraisal. U: Cohen RK, Underwood GL. urednici. Measuring Stress. New York: Oxford University Press; 1995. str. 122-47.

27. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull. 2004;130(4):601-30.

28. Dekaris D, Sabioncello A, Mazuran R, Rabatić S, Svoboda-Beusan I, Racunica NL, i sur. Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. JAMA. 1993; 270:595-9.

29. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(7):3043-7.

30. Vidović A, Grubišić-Ilić M, Kozarić-Kovačić D, Gotovac K, Rakoš I, Markotić A, i sur. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology. 2011;36(2):161-72.

31. Vidović A. Međudjelovanje endokrinog sustava i imunosustava u osoba s posttraumatskim stresnim poremećajem: longitudinalno istraživanje (disertacija). Zagreb (HR): Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2010.

32. Johnson H, Thompson A. The development and maintenance of post-traumatic stress disorder (PTSD) in civilian adult survivors of war trauma and torture: a review. Clin Psychol Rev. 2008;28(1):36-47.

33. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. J Consult Clin Psychol. 2002;70(3):537-47.

34. Altemus M, Dhabhar FS, Yang R. Immune function in PTSD. Ann N Y Acad Sci. 2006 ;1071:167-83.

35. Boscarino JA, Chang J. Higher abnormal leukocyte and lymphocyte counts 20 years after exposure to severe stress: research and clinical implications. Psychosom Med. 1999 ;61(3):378-86.

36. Rozlog LA, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Sheridan JF, Glaser R. Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. J Periodontol. 1999;70(7):786-92.

37. Sabioncello A. Imunoreaktivnost osoba izloženih akutnom i kroničnom stresu. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Školska knjiga: Zagreb; 2008. str. 82-95.

38. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. Brain Behav Immun. 2003;17(2):69-85.

39. Wieseler-Frank J, Jekich BM, Mahoney JH, Bland ST, Maier SF, Watkins LR. A novel immune-to-CNS communication pathway: cells of the meninges surrounding the spinal cord CSF space produce proinflammatory cytokines in response to an inflammatory stimulus. Brain Behav Immun. 2007;21(5):711-8.

40. Agrawal SK, Marshall JR. Stress efects on immunity an its application to clinical immunology. Clin Exp Allergy. 2001;31:25-31.

41. Boranic M, Sabioncello A, Gabrilovac J. Psihoneuroimunologija – regulacija imunosti na razini organizma kao cjeline. Lijec Vjesn 2008;130:62.

42. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. Neurosci Biobehav Rev. 1988; 12:123-37.

43. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. Trends Pharmacol Sci. 1992;13(1):24-8.

44. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, i sur. Cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun. 2003;17(Suppl 1):S112-8.

45. Montalban X, Rio J. Interferons and cognition. J Neurol Sci. 2006;245(1-2):137-40.

46. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, i sur. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(5):445-52.

47. Hugh S, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirements for class I MHC in CNS developmenta and plasticity. Science. 2000;290:2155-9.

48. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. Science. 1996;274:1123-33.

49. Klein RS, Rubin JB. Immune and nervous system CXCL12 and CXCR4: parallel roles in pattering and plasticity. Trends Immunol. 2004;25:306-14.

50. Jemmott JB 3rd, Borysenko JZ, Borysenko M, McClelland DC, Chapman R, i sur. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. Lancet. 1983;251(8339):1400-2.

51. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. Psychological Bulletin. 1993;13:72-486.

52. Evans DL, Folds JD, Petitto JM, Golden RN, Pedersen CA, Corrigan M, i sur. Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. Relation to cytotoxic activity and severity of depression. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(5):388-95.

53. Solomon GF, Segerstrom SC, Grohr P, Kemeny M, Fahey J. Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster. Psychosom Med. 1997; 59(2):142-3.

54. Byrnes DM, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D, Simon T, i sur. Stressful events, pessimism, natural kIller cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ black women at risk for cervical cancer. Psychosom Med. 1998;60(6):714-22.

55. Todarello O, Casamassima A, Daniele S, Marinaccio M, Fanciullo F, Valentino L, i sur. Alexithymia, immunity and cervical intraepithelial neoplasia: replication. Psychother Psychosom. 1997;66(4):208-13.

56. Cohen N. Norman Cousins Lecture. The uses and abuses of psychoneuroimmunology: a global overview. Brain Behav Immun. 2006;20(2):99-112.

57. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29(2):247-64.

58. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: A review of current issues. Histol Histopathol. 2002;17:273-88.

59. Weigent DA, Blalock E. Associations between the neuroendocrine and immune systems. J Leukoc Biol. 1995;57:137-50.

60. Van Dam A-M, De Vries HE, Kuiper J, Zijlstra FJ, De Boer AG, Tilders FJH, i sur. Interleukin-1 receptors on rat brain endothelial cells: a role in neuroimmune interaction? FASEB J. 1996;10:351-6

61. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. Gut. 2000;47:861-9.

62. Imura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. Clin Endocrinol. 1991;35:107-15.

63. Corley PA. Acquired immune deficiency syndrome: the glucocorticoid solution. Med Hypotheses. 1996;47(1):49-54.

64. Davis A K, Maney D L, Maerz J C. The use of leukocyte profIles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. Functional Ecology. 2008;22 ;760–72.

65. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. J Clin Invest. 1997; 100(11):2641–7.

66. Funder JW Mineralocorticoid receptors and glucorticoid receptors. Clin Endocrinol. 1996; 45: 651-6.

67. Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. Mol Cell Biol. 1995;15:943-953.

68. Watkins RL, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain. 1995;63:289-302.

69. Stone AA, Bovbjerg DH, Neale JM, Napoli A, Valdimarsdottir H. Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. Behav Med. 1992;18(3):115-20.

70. Sheridan JF, Dobbs C, Jung J, Chu X, Konstantinos A, Padgett D, et al. Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity. Ann N Y Acad Sci. 1998; 840:803-8.

71. Kemeny C, Breytenbacha U, Clarka A, Lamprechtb J, Bouica P. Flow cytometric analysis of the Th1–Th2 balance in healthy individuals and patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) receiving a plant sterol/sterolin mixture. Cell Biology International. 25;2001:43-49.

72. Janicki-Deverts D, Cohen S, Turner RB, Doyle WJ. Basal salivary cortisol secretion and susceptibility to upper respiratory infection. Brain Behav Immun. 2016;53:255-61.

73. Dobbs CM, Feng N, Beck FM, Sheridan JF. Neuroendocrine regulation of cytokine production during experimental influenza viral infection: effects of restraint stress-induced elevation in endogenous corticosterone. J Immunol. 1996;157(5):1870-7.

74. Cohen S, Rabin B. Psychological stress, immunity and cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90;3-4.

75. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, i sur. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(16):5995-9.

76. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. N Engl J Med. 1991;325(9):606-12.

77. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibIlity to disease. Trends Endocrinol Metab. 1999;10(9):359-68.

78. Drummond PD, Hewson-Bower B. Increased psychosocial stress and decreased mucosal immunity in children with recurrent upper respiratory tract infections. J Psychosom Res. 1997; 43(3):271-8.

79. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. J Consult Clin Psychol. 2002; 70(3):537-47.

80. Meyer RJ, Haggerty RJ. Streptococcal infections in famIlies. Factors altering individual susceptibility. Pediatrics. 1962;29:539-49,

81. Rabin BS. Can stress participate in the pathogenesis of autoimmune disease? J Adolesc Health. 2002; 30(4 Suppl):71-5.

82. Lambley P. The role of psychological processes in the aetiology and treatment of cervical cancer: a biopsychological perspective. Br J Med Psychol. 1993;66:43-60.

83. Esterling BA, Antoni MH, Fletcher MA, Margulies S, Schneiderman N. Emotional disclosure through writing or speaking modulates latent Epstein-Barr virus antibody titers. Consult Clin Psychol. 1994;62(1):130-40.

84. Blondeau JM, Aoki FY, Glavin GB. Stress-induced reactivation of latent herpes simplex virus infection in rat lumbar dorsal root ganglia. J Psychosom Res. 1993;37(8):843-9.

85. Chida Y, Mao X. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. Brain Behav Immun. 2009;23(7):917-925.

86. Fang CY, Miller SM, Bovbjerg DH, Bergman C, Edelson MI, Rosenblum NG, i sur. Perceived stress is associated with impaired T-cell response to HPV16 in women with cervical dysplasia. Ann Behav Med. 2008;35(1):87-96.

87. Ucker DS. Cytotoxic T lymphocytes and glucocorticoids activate an endogenous suicide process in target cells. Nature. 1987;327(6117):62-4.

88. Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aroutcheva A, Simoes J, Faro S. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profIle in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2002;10(4):181-6.

89. Baldewicz TT, Leserman J, SIlva SG, Petitto JM, Golden RN, Perkins DO, i sur. Changes in neuropsychological functioning with progression of HIV-1 infection: results of an 8-year longitudinal investigation. AIDS Behav. 2004;8(3):345-55.

90. Chorot P, Sandín B. Life events and stress reactivity as predictors of cancer, coronary heart disease and anxiety disorders. Int J Psychosom. 1994;41(1-4):34-40.

91. Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, Martin RJ, Weiss ST, Parker SR. NHLBI Workshop summary. Stress and asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(1):249-52.

92. Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, Golden RN, i sur. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. Psychol Med. 2002;32(6):1059-73.

93. Pereira DB, Antoni MH, Danielson A, Simon T, Efantis-Potter J, Carver CS, i sur. Stress as a predictor of symptomatic genital herpes virus recurrence in women with human immunodeficiency virus. J Psychosom Res. 2003;54(3):237-44.

94. Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D, Blaney NT, Kumar M, Baldewicz T, i sur. A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits. Clin Diagn Lab Immunol. 1998;5(3):382-91.

95. Evans DL, Leserman J, Perkins DO, Stern RA, Murphy C, Tamul K, i sur. Stress-associated reductions of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in asymptomatic HIV infection. Am J Psychiatry. 1995;152(4):543-50.

96. Jensen SE, Pereira DB, Whitehead N, Buscher I, McCalla J, Andrasik M, Rose R, i sur. Cognitive-behavioral stress management and psychological well-being in HIV+ racial/ethnic minority women with human papillomavirus. Health Psychol. 2013;32(2):227-30.

97. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. J Consult Clin Psychol. 2002; 70(3):537-47

98. Koh D, Yong Y, Ng V, Chia S-E. Stress, mucosal immunity, upper respiratory tract infections, and sickness absence JOEM. 2002;44(11):987-88.

99. Cobb J, Steptoe A. Psychosocial stress and susceptibIlity to upper respiratory tract illness in an adult population sample. Psychosom Med. 1996;58(5):404-12.

100. Koturlja L, Šitum M. Psihodermatologija. Medix. 2004;10:53-5.

101. Lugović-Mihić L, Ljubesić L, Mihić J, Vuković-Cvetković V, Troskot N, Šitum M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. Acta Clin Croat. 2013; 52(3):337-42.

102. Gabrilovac J. Neuroendokrina regulacija imunosnog odgovara u koži. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 103-15.

103. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. Endocr Rev. 2000; 21(5):457-87.

104. Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6(5):335-9.

105. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med. 1998 ;60(3):362-5.

106. Boranić M, Sabioncello A, Gabrilovac J. Psihoneuroimunologija- regulacija imunosti na razini organizma kao cjeline. Lijec Vjesn. 2008;130:62-70.

107. Bakula A, Lugović-Mihić L, Šitum M, Turčin J, Šinković A. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. Acta Clin Croat. 2011;50(4):553-61.

108. O'Kane M, Murphy EP, Kirby B. The role of corticotropin- releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. Exp Dermatol. 2006;15(3):143-53.

109. Afsar FS, Isleten F, Sonmez N. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children. J Cutan Med Surg. 2010;14(1):13-8.

110. Glinski W, Brodecka H, Glinska -Ferenz M, Kowalski D. Increased concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. Exp Dermatol. 1995;75(1):9-11.

111. Kimata H. Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone. Eur J Clin Invest. 2003;3(6):513-7.

112. Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, i sur. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2010;90(6):582-8.

113. Schwartz R, Sepúlveda JE, Quintana T. Possible role of psychological and environmental factors in the genesis of childhood vitIligo. Rev Med Chil. 2009;137(1):53-62.

114. Dhabhar FS. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. Clin Dermatol. 2013;31(1):18-30.

115. Chida Y, Mao X. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. Brain Behav Immun. 2009;23(7):917-25.

116. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Zuckerman E, Viscoli CM, Horwitz RI, Cooper MR i sur. Social support as a buffer to the psychological impact of stressful life events in women with breast cancer. Cancer. 2001;91(2):443-54.

117. Fischer A, Ziogas A, Anton-Culver H. Perception matters: Stressful life events increase breast cancer risk. J Psychosom Res. 2018;110:46-53.

118. Penz M, Kirschbaum C, Buske-Kirschbaum A, Wekenborg MK, Miller R. Stressful life events predict one-year change of leukocyte composition in peripheral blood. Psychoneuroendocrinology. 2018;94:17-24.

119. Tiersma ES, van der Lee ML, Garssen B, Peters AA, Visser AP, i sur.. Psychosocial factors and the course of cervical intra-epithelial neoplasia: a prospective study. Gynecol Oncol. 2005;97(3):879-86.

120. Tiersma ES, van der Lee ML, Peters AA, Visser AP, Jan Fleuren G. Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: a semi-prospective study. Gynecol Oncol. 2004;92(2):603-10.

121. Coker AL, Bond SM, Pirisi LA. Life stressors are an important reason for women discontinuing follow-up care for cervical neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(2):321-9.

122. Bond E, Lu D, Herweijer E, Sundström K, Valdimarsdóttir U, Fall K, i sur. Sexually transmitted infections after bereavement - a population-based cohort study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):419.

123. Coker AL, Hopenhayn C, DeSimone CP, Bush HM, Crofford L. Violence against Women Raises Risk of Cervical Cancer. J Womens Health (Larchmt). 2009;18(8):1179-85.

124. Goodkin K, Antoni MH, Blaney PH. Stress and hopelessness in the promotion of cervical intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma of the cervix. J Psychosom Res. 1986;30(1):67-76.

125. Wilkerson JE, Bailey JM, Bieniasz ME, Murray SI, Ruffin MT. Psychosocial factors in risk of cervical intraepithelial lesions. J Womens Health (Larchmt). 2009;18(4):513-8.

126. Syrjanen K, Syrjanen S. Historical overview of papillomavirus research: papillomavirus infections in human pathology. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2000. str. 201-5.

127. Omeljcenko-Pasini V. Condylomata acuminata. U: Kogoj F, ur. Spolne bolesti: Zagreb: JAZU; 1966. str. 323-7.

128. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med. 2002;346:108-14.

129. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, i sur. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1993;85:958-64.

130. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology; epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. U: Gross G, Barrasso, ur. Human papIllomavirus infection. A Clinical Atlas. Berlin, Wiesbaden:Ullstein Mosby; 1997. str. 1-16.

131. Zur Hausen H, De Villers EM. Human papillomaviruses. Ann Rev Microbiol. 1994;48:427-47.

132. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006;24 (Supplement 1):4-15.

133. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses". J Virol. 2000;74 (24):11636–41.

134. Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papiloma virusom, muškarci i HPV vakcina: novi obzori. Medicus. 2009;18.49-53.

135. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine. 2006;24:S16-S22.

136. Graziottin A, Serafini A. HPV Infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. J Sex Med. 2009;6(3):633-45.

137. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Rayko HL, Packing-Ebuen JL, i sur. The Psychosocial Burden of HPV. Journal of Health Psychology. 2010;15(2):279-290.

138. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001;9(3):149-154.

139. Tjiong MY, Out TA, Schegget JT, Burger MPM, Vange NVD. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: A . 2001;11:9-17.

140. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.

141. Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Nees M, Geoghegan JM, Hyman T. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon – associated and NF kappa B-responsive genes in cervical keratinocytes. J Virol. 2001;75:4283-96.

142. Severson J, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK Human papillomavirus infections:epidemiology, pathogenesis, and therapy. J Cutan Med Surg. 20015:43-60.

143. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med. 1997;102:9-15.

144. Sanja Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetič V. Human papillomavirus (HPV): Prevention – vaccination treatment. Medicina Fluminensis. 2009;45 :49-55.

145. Shanley, JD. Papilloma virus. [pristupljeno 15. 9. 2016 .]. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/224516

146. Gharizadeh B, Kalantari M, Garcia CA, Johansson B, Nyrén P. Typing of human papIllomavirus by pyrosequencing. Lab Invest. 2001;81:673-9.

147. Brentjens MH, Kimberly A, Yeung-Yue A, Tyring SK. Human papillomavirus: a review. Dermatol Clin. 2000;20:315-331.

148. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. J Am Acad Dermatol. 2000;43:18-26.

149. Svoboda DJ, Kirchner FR, Provd GO. Electron microscopic study of human laryngeal papillomatosis. Cancer Res. 1963;23:1084-9.

150. Poljak M, Seme K, Gale N. Detection of human papillomaviruses in tissue specimens. Adv Anatomic Pathol. 1998;5:216-234.

151. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL. Interlaboratory reliability of hybrid capture. Am J Clin Pathol. 2004;22:238-45.

152. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16(1):1-17.

153 Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Winkelman HH. Dermatology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. str. 13-21.

154. Wile UJ, Kingery LB. The etiology of common warts. JAMA. 1919; 73:970–3.

155. Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer–current status: A review. Am J Epidemiol. 1990;131:945-57.

156. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D. Effects of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? Lancet. 1988;2(8612):652-4.

157. Simmons AM, PhIllips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. Br Med J. 1993;306:1444-8.

158. Stark GR, Kerr IM. Interferon-dependent signaling pathways: DNA elements, transcription factors, mutations, and effects of viral proteins. J Interferon Res. 1992;12:147-51.

159. Bluyssen AR, Durbin JE, Levy DE. ISGF3 gamma p48, a specificity switch for interferon activated transcription factors. Cytokine Growth Factor Rev. 1996;7:11-7.

160. Barnard P, McMIllan NA. The human papillomavirus E7 oncoprotein abrogates signaling mediated by interferon-alpha.Virology. 1999;259:305-13.

161. Frazer IH, Thomas R, Zhou J. Potential strategies utIlised by papillomavirus to evade host immunity. Immunol Rev 1999;168:131-42.

162. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology--cross-talk between the immune and nervous systems. J Neurol. 2007;254(Suppl 2):8-11.

163. Alford L. Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology. Manual Therapy. 2007;12(2):176-80.

164. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. Virology. 2009 ;384(2):410-4.

165. Waller J, McCaffery KJ, Forrest S, Wardle J. Human papillomavirus and cervical cancer: issues for biobehavioral and psychosocial research. Ann Behav Med. 2004;27(1):68-79.

166. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology the immune system in health and disease. New York: Garland Science Publishing; 2005. str. 140-240.

167. Einstein MH, SchIller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, i sur. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. Lancet Infect Dis. 2009;9(6):347-356.

168. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, i sur. Immunological events in regressing genital warts. Am J Clin Pathol. 1994;102(6):768-74.

169. Kadish AS, Timmins P, Wang Y, Ho GY, Burk RD, Ketz J, i sur. Regression of cervical intraepithelial Neoplasia and Loss of Human Papillomavirus (HPV) Infection Is Associated with Cell-mediated Immune Responses to an HPV Type 16 E7 Peptide. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(5):483-8.

170. Dillon S, Sasagawa T, Crawford A, Prestidge J, Inder MK, i sur. Resolution of cervical dysplasia isassociated with T-cell proliferative responses to human papillomavirus type 16 E2. J Gen Virol. 2007;88(3):803-13.

171. Höpfl R, Heim K, Christensen N, Zumbach K, Wieland U, Volgger B, i sur. Spontaneous regression of CIN anddelayed-type hypersensitivity to HPV-16 oncoprotein E7. Lancet. 2000;356(9246):1985-6.

172. Woo YL, van den Hende M, Sterling JC, Coleman N, Crawford RA, Kwappenberg KM. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses. Int J Cancer. 2010;126(1):133-41.

173. Kjaer SK, Munk C, Falck Winther J, Jorgensen HO, Meijer CJLM, van den Brule AJC. Acquisition and Persistence of Human Papillomavirus Infection in Younger Men: A Prospective Follow-up Study among Danish Soldiers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(6):1528-33.

174. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S Hernández-Avila M. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1710-16.

175. Picardi A, Tarolla E, Tarsitani L, Biondi M.
Links between immunity and conditions leading to psychotherapy. Riv Psichiatr. 2009;44(3):149-63.

176. Godbout J, Glaser R. Stress-Induced Immune Dysregulation: Implications for Wound Healing, Infectious Disease and Cancer. J Neuroimmune Pharmacol. 2006;1(4):421-7.

177. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. Lancet. 2011;377(9769):932-40.

178. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. U: Mandell GL, Bennett JE, Douglas R, ur. Principles and Practice of Infectious Disease. New York: Churchill Livingstone: 2000. str. 1630-44.

179. Majewski S, Jablonska S. Epidermodyplasia verruciformis as a model of human papillomavirus – induced genetic cancer of the skin. Arch Dermatol. 1995;131:1312 -18.

180. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. Head Neck Oncol. 2009;1(1):22.

181. Ullman M. On the psyche and warts. Psychosom Med. 1959;21:473-88.

182. Bloch B. Uber die heIlung der warzen durch suggestion. Klin Wchnschr. 1927;48:2271-2320.

183. Vollmer H. Suggestive wartzenbehandlung in kindersalter. Praxis. 1933;4:64-68.

184. Allington HV. Review of psychotherapy of warts. Arch Derm Syph. 1952;66:316.

185. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. Clin Exp Allergy. 2001;31(1):25-31.

186. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 1999; 896:30-47.

187. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003;43(1):2-15.

188. Marts DF, Murray M, Evans B, Estacio EV. Health psychology: Theory, research and practice. 3rd ed. London: Sage; 2011.

189. Spector NH. Old and new strategies in the conditioning of immune responses. Ann N Y Acad Sci. 1987;496:522-31.

190. Solomon GF, Moss RH. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. Arch Gen Psychiatry. 1964;11:657-74.

191. Ader R. Psychoneuroimmunology. U: Surwit RS, Williams RBJ, Shapiro D, ur. Orlando, Florida: Academic Press; 1981. str. 86-91.

192. Edwards JP, Walsh NP, Diment PC, Roberts R.
Anxiety and perceived psychological stress play an important role in the immune response after exercise. Exerc Immunol Rev. 2018;24:26-34.

193. Vegas O, Poligone B, Blackcloud P, Gilmore ES, VanBuskirk J, Ritchlin CT i sur.
Chronic social stress Ameliorates psoriasiform dermatitis through upregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis.
Brain Behav Immun. 2018;68:238-247.

194. Peters EMJ, Müller Y, Snaga W, Fliege H, Reißhauer A, Schmidt-Rose T. i sur.
Hair and stress: A pilot study of hair and cytokine balance alteration in healthy young women under major exam stress.
PLoS One. 2017;12(4):e0175904.

195. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski M, Żurawski J, Kaczmarek M, Michalak M. i sur. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients.
Ann Dermatol. 2016;28(4):464-9.

196. Caraffa A, Spinas E, Kritas SK, Lessiani G, Ronconi G, Saggini A. i sur.
Endocrinology of the skin: intradermal neuroimmune network, a new frontier.
J Biol Regul Homeost Agents. 2016;30(2):339-43.

197. Theoharides TC, Stewart JM, Taracanova A, Conti P, Zouboulis CC.
Neuroendocrinology of the skin.
Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(3):287-294.

198. Trapp EM, Trapp M, Avian A, Rohrer PM, Weissenböck T, Kapfhammer HP i sur.
Association of Stress Coping Strategies with Immunological Parameters in Melanoma Patients. Acta Derm Venereol. 2016;96(217):74-7.

199. Richtig E, Trapp M, Kapfhammer HP, Jenull B, Richtig G, Trapp EM.
The Importance of a Biopsychosocial Approach in Melanoma ResearchExperiences from a Single-center Multidisciplinary Melanoma Working Group in Middle-Europe.
Acta Derm Venereol. 2016;96(217):51-4.

200. Peters EM. Stressed skin?--a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases.
J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(3):233-52.

201. Koschwanez H, Vurnek M, Weinman J, Tarlton J, Whiting C, Amirapu S. i sur.Stress-related changes to immune cells in the skin prior to wounding may impair subsequent healing.
Brain Behav Immun. 2015;50:47-51.

202. Hunter HJ, Momen SE, Kleyn CE.
The impact of psychosocial stress on healthy skin.
Clin Exp Dermatol. 2015;40(5):540-6.

203. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells--from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(9):1345-68.

204. Stefanski V. Social stress affects migration of blood T cells into lymphoid organs. J Neuroimmunology. 2003;138:17–24.

205. Redwine L, Snow S, Mills P, Irwin M. Acute psychological stress: effects on chemotaxis and cellular adhesion molecule expression. Psychosom Med. 2003;65:598–603.

206. Goebel MU, Mills PJ. Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. Psychosom Med. 2000;62(5):664-70.

207. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Stress induced changes in blood leukocyte distribution – role of adrenal steroid hormones. J Immunol. 1996 ;157:1638–1644.

208. Ohta M, Ohmori T, Kawai K, Teshima-Kondo S, Rokutan K. Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukociti. Neurosci Lett. 2005;381(1-2):57-62.

209. Moreno J, Merino S, Martinez J, Sanz JJ, Arriero E. Heterophil/lymphocyte ratios and heat-shock protein levels are related to growth in nestling birds. Ecoscience. 2002; 92: 434–9.

210. Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses immune function invivo: A potential role for leukocyte trafficking. Brain Behav & Immun. 1997;11:286–306.

211. Kołacz R, Grudnik T, Stefaniak T, Bodak E. Haptoglobin in the blood serum of pigs exposed to transportation stress. ISAH, Mexico 2003. [pristupljeno 15. 9. 2016 .]. Dostupno na: http://www.isahsoc.org/userfiles/downloads/proceedings/2003/speakers/S25KolaczPoland.pdf

212. Van Hunsel F, Van Gastel A, Neels H, Wauters A, Demedts P, Bruyland K, i sur. The influence of psychological stress on total serum protein and patterns obtained in serum protein electrophoresis. Psychol Med. 1998;28(2):301-9.

213.Maes M, Van Der Planken M, Van Gastel A, Bruyland K, Van Hunsel F, Neels H, i sur. Influence of academic examination stress on hematological measurements in subjectively healthy volunteers. Psychiatry Res. 1998;80(3):201-12.

214. Maes M, Hendriks D, Van Gastel A, Demedts P, Wauters A, Neels H, i sur. Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers. Psychoneuroendocrinology. 1997 ;22(6):397-409.

215. De Berardis D, Conti C, Iasevoli F, Valchera A, Fornaro M, Cavuto M, i sur. Alexithymia and its relationships with acute phase proteins and cytokine release: an updated review. J Biol Regul Homeost Agents. 2014;28(4):795-9.

216. Dhabhar FS, Saul AN, Holmes TH, Daugherty C, Neri E, Tillie JM, i sur. High anxiety is associated with higher chronic stress burden, lower protective immunity, and increased cancer progression. PLoS ONE. 2012;7(4):e33069

217. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders Psychoneuroendocrinology. 2000;25(1):1-35.

218. Cole SW, Mendoza SP, Capitanio JP. Social stress desensitizes lymphocytes to regulation by endogenous glucocorticoids: Insights from in vivo cell trafficking dynamics in rhesus macaques. Psychosom Med. 2009;71:591–7.

219. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. Psychol Bull. 2007;133:25–45.

220. Van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. Front Cell Neurosci. 2017;11:87.

221. Šimić N. Promjene aktivnosti sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde i sustava hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u ljudi izloženih psihogenim stresorima i utjecaj na imunoreaktivnost. Acta Med Croat. 2010;64:273-82.

222. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden W.
Editorial: Stress and Immunity. Front Immunol. 2019;10:245.

223. Irwin M, Daniels M, Smith TL, Bloom E, Weiner H. Impaired natural killer activity during bereavement. Brain Behav Immun. 1987;1:98-104.

224. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, WILcock GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. J Neuroimmunol. 2000;103:84-92.

225. Malarkey WB, Wu H, Cacioppo JT Malarkey KL, Poehlmann KM, Glaser R, i sur. Cronic stress down-regulates growth hormone gene expression in peripheral blood mononuclear cells of older adults. Endocrine. 1996;5:33-9.

226. Whitesman S, Booth R. Psychoneuroimmunology--mind-brain-immune interactions. S Afr Med J. 2004;94(4):259-61.

227. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, Butt K, Boyce JG, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. Obstet Gynecol. 1986;68:251–8.

228. Benton CSH, Hunter JAA. Human papillomavirus in the immunosuppressed. Papillomavirus Rep. 1992;3:23–6.

229. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997;102:3–8.

230. Gentile G, Formelli G, Orsoni G, Rinaldi AM, Busacchi P. Immunosuppression and human genital papillomavirus infection. Eur J Gynaecol Oncol. 1991;12:79–81.

231. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1500-10.

232. DePunzio C, Salvestroni C, Guazzelli G, Papa MC, Freschi G, Ferdeghini M, Masoni S. Stress and cervical dysplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19:287–90.

233. Kolar SK. Associations of perceived stress, sleep, and human papillomavirus in a prospective cohort of men (dissertation). Tampa (FL): University of South Florida; 2013.

234. Sharp L, Cotton S, Carsin AE, Gray N, Thornton A, Cruickshank M, Little J.
Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears (TOMBOLA). Psychooncology. 2013;22(2):368-80.

235. Coker AL, Bond SB, Pirisi LA. Life stressors are an important reason for women discontinuing follow-up care for cervical neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:321–5.

236. Pereira DB, Antoni MH, Danielson A, Simon T, Efantis-Potter J, Carver CS, i sur. Life stress and cervical squamous intraepithelial lesions in women with human papillomavirus and human immunodeficiency virus. Psychosom Med. 2003;65(3):427-34.

237. Antoni MH, Pereira DB, Marion I, Ennis N, Andrasik MP, Rose R, i sur. Stress management effects on perceived stress and cervical neoplasia in low-income HIV-infected women. JPsychosom Res. 2008;65(4):389-401.

238. Paik IH, Toh KY, Lee C, Kim JJ, Lee SJ. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. Behav Med. 2000;26:139–141,

239. Kola S, Walsh JC, Hughes BM, Howard S. Matching intra-procedural information with coping style reduces psychophysiological arousal in women undergoing colposcopy. J Behav Med. 2013;36:401.

240. Coker AL, Sanderson M, Fadden MK, Pirisi L. Intimate partner violence and cervical neoplasia. J Womens Health Gend Based Med. 2000;9(9):1015-23.

241. Wilkerson JE, Bailey JM, Bieniasz ME, Murray SI, Mack T. Ruffin. Psychosocial Factors in Risk of Cervical Intraepithelial Lesions. Int J Women Health. 2009, 18(4): 513-18.

242. Coker AL, Bond S, Madeleine MM, Luchok K, Pirisi L. Psychosocial stress and cervical neoplasia risk. Psychosom Med. 2003;65:644–51.

243. Byrnes DM1, Antoni MH, Goodkin K, Efantis-Potter J, Asthana D.
Stressful events, pessimism, natural killer cell cytotoxicity, and cytotoxic/suppressor T cells in HIV+ blackwomen at risk for cervical cancer. Psychosom Med. 1998;60(6):714-22.

244. Massad LS, Agniel D, Minkoff H, Watts DH, D'Souza G, Levine AM. Effect of stress and depression on the frequency of squamous intraepithelial lesions. J Low Genit Tract Dis. 2011; 15(1):42-7.

245. Ojard C, Donnelly JP, Safford MM, Griffin R, Wang HE. Psychosocial stress as a risk factor for sepsis: a population-based cohort study. Psychosom Med. 2015;77(1):93-100.

246. Scanlan J, Vitaliano P, Ochs H, Savage M, Borson S. CD4 and CD8 counts are associated with interactions of gender and psychosocial stress. Psychosom Med. 1998 1998;60(5):644-53.

247. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL. i sur. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. Int J Cancer. 2015;136(12):2752-60.

248. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, i sur. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. J Infect Dis. 2008 15;198(6):827-35.

249. Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, i sur. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. J Infect Dis. 2008;197(10):1436-47.

250. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, i sur. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. Clin Infect Dis. 2009; 48(5):536-46.

251. Thappa DM, Senthilkumar M, Laxmisha C. Anogenital warts: an overview. Indian J Sex Transm Dis. 2004;25:55-66.

252. 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):1437-43.

253. Lu D, Sundström K, Sparén P, Fall K, Sjölander A, Dillner J, Helm NY. Bereavement Is Associated with an Increased Risk of HPV Infection and Cervical Cancer: An Epidemiological Study in Sweden. Cancer Res. 2016;76(3):643-51.

254. Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, GILet H, Tristram A, Fiander A: Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. BMC Public Health. 2013;13:1065-6.

255. Dediol I, Buljan M, Vurnek-Živkovic, Bulat V, Šitum M, Ubrilović A. Psychological burden of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23(9):1035-8.

256. Berkman L. Assessing the physical health effects of social networks and social support. Annu Rev Public Health. 1985;5:413–32.

257. Cohen S. Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. Health Psychol 1988;7:269–97.

258. Levenstein S, Smith MW, Kaplan GA. Psychosocial predictors of hypertension in men and women. Arch Intern Med. 2001;161:1341–6.

259. Parkerson GR, Jr, Broadhead WE, Tse CK. Perceived family stress as a predictor of health-related outcomes. Arch Fam Med. 1995;4:253–60.

260. Goodkin K, Antoni MH, Helder L, Sevin B. Psychoneuroimmunological aspects of disease progression among women with human papillomavirus-associated cervical dysplasia and human immunodeficiency virus type 1 co-infection. Int J Psychiatr Med. 1993;23:119–48.

261. Goodkin K, Antoni MH, Helder L, Sevin B. Psychosocial factors in the progression of cervical intraepithelial neoplasia–CIN. J Psychosom Res. 1993;37:554–7.

262. Coker AL, Patel N, Krishnaswami S, Schmidt W, Richter DL. Childhood forced sex and cervical dysplasia among women prison inmates. Violence Against Women. 1998;4:595–608.

263. Antoni MH, Goodkin K. Host moderator variables in the promotion of cervical neoplasia–I. Personality facets. J Psychosom Res. 1988;32: 327–38.

264. Todarello O, Casamassima A, Daniele S, Marinaccio M, Fanciullo F, Valentino L, i sur. Alexithymia, immunity and cervical intraepithelial neoplasia: replication. Psychother Psychosom. 1997;66:208–13.

265. Lalos A, Eisenmann M, Lalos O. Personality differences between endometrial and cervical cancer patients in relation to sexual behavior. J Psychosom Obstetrics Gynaecol. 1997;18:53–8.

266. Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Chee M, Newton T, Cacioppo JT, Mao HY, i sur. Negative behavior during marital conflict is associated with immunological down-regulation. Psychosom Med. 1993;55: 395–409.

267. Coker AL, Smith PH, Thompson MP, McKeown RE, Bethea L, Davis K. Social support protects against the negative effects of partner violence on mental health. J Womens Health Gender Based Med. 2002;11:465-76.

268. Kaslow NJ, Thompson MP, Meadows LA, Jacobs D, Chance S, Gibb B, i sur. Factors that mediate and moderate the link between partner abuse and suicidal behavior in African American women. J Consult Clin Psychol. 1998;66:533–40.

269. Blazer DG. Social support and mortality in an elderly community population. Am J Epidemiol. 1982;115:684–94.

270. Chou KL, Chi I. Stressful life events and depressive symptoms: social support and sense of control as mediators or moderators? Int J Aging Hum Dev. 2001;52:155–71.

271. Leserman J, Perkins DO, Evans DL. Coping with the threat of AIDS: the role of social support. Am J Psychiatry. 1992;149:1514–20.

272. Thompson MS, Peebles-Wilkins W. The impact of formal, informal, and societal support networks on the psychological well-being of black adolescent mothers. Soc Work. 1992;37:322–8.

273. de Sanjose S, Bosch FX, Munoz N, Tafur L, GIli M, Izarzugaza I, i sur. Socioeconomic differences in cervical cancer: two case-control studies in Colombia and Spain. Am J Public Health. 1996;86:1532–8.

274. Lovejoy NC, Roche N, McLean D.Life stress and risk of precancerous cervical lesions: a pretest directed by the life stress model. Oncol Nurs Forum. 1997;24(1):63-70.

275. Tomás-Aragonés L, Castillo-Amores AB, Rodríguez-Cerdeira C, Marrón-Moya SE. Psychological aspects associated with the acquisition and development of HPV infection and its repercussion on quality of life. Open Dermatol J. 2009;3:133-136

276. Dienstbier RA. Arousal and physiological toughness: implications for mental and physical health. Psychol Rev. 1989;96(1):84-100.

277. O'Leary VE, Ickovics JR. ResIlience and thriving in response to challenge: an opportunity for a paradigm shift in women's health. Womens Health. 1995;1(2):121-42.

278. Esterling BA, Antoni MH, Kumar M, Schneiderman N. Emotional repression, stress disclosure responses, and Epstein-Barr viral capsid antigen titers. Psychosom Med. 1990; 52;397-410.

279. Mulder CL, Antoni MH, Duivevoorden HJ, Kauffmann RH, Goodkin K. Active confrontational coping predicts decreased clinical progression over one-year period in HIV-infected homosexual men. J Psychosom Res. 1995;38:957-965.

280. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, Immunity, and Behavior:Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. Neuropsychopharmacology. 2017;42:178-192

281. Thornton LM, Andersen BL. Psychoneuroimmunology examined: The role of subjective stress. J Cell Sci. 2006;2(4):66-91.

282. Moos RH, Svindle RW. Stressful life circumstances: concepts and measures. Stress Medicine. 1990;6:172-178.

283. The Effect of Perceived Psychological Stress on the Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males. Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep 28:0. [Epub ahead of print] DOI: 10.1080/21645515.2016.1236880 [pristupljeno 04. 10. 2016.]. Dostupno na: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1236880

284. American Academy of Pediatrics. "Stress and depression is linked to HPV-related health problems: Study links stress levels of adolescents to health complications from human papillomavirus, which can include cervical cancer." ScienceDaily. [pristupljeno 04. 12. 2018.]. Dostupno na www.sciencedaily.com/releases/2016/04/160430100243.htm

285. Wu RF, Zimmerman RK, Lin CJ. The effect of perceived psychological stress on the immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in males. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(3):676-679.

11.0 KRATKA BIOGRAFIJA

Prim. mr. sc. Hrvoje Cvitanović, dr. med.

Rođen sam 26. srpnja 1967. u Karlovcu. Osnovnu i srednju školu sam završio u Karlovcu.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam završio 1993. Specijalizaciju iz dermatologije i venerologije sam započeo 1994.
Specijalistički ispit iz dermatologije i venerologije sam položio 1998.
Nakon završetka specijalizacije 1998. radim kao odjelni liječnik u općoj dermatološkoj ambulanti te u ambulanti za dermatološku onkologiju. Voditelj sam ambulante za dermatološku onkologiju od 2000.
Bio sam na usavršavanju na Klinici za dermatovenerologiju Sveučilišta u Grazu gdje sam završio osposobljavanje za postupak dermatoskopije te uveo tu metodu dijagnostike u Opću bolnicu Karlovac. Stekao sam stupanj magistra znanosti 2004. s radom: Etiopatogenetski čimbenici u razvoju karcinoma kože na karlovačkom području s osvrtom na razodoblje Domovinskog rata.
Naslov primarijus mi je dodijeljen 2010. Od 2011. obnašam dužnost šefa Odjela za kožne i spolne bolesti Opće bolnice Karlovac.