

# Znanje i mišljenja studenata sestrinstva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice

---

**Horvat, Petra**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:119814>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

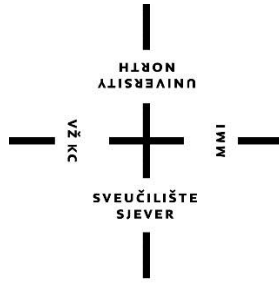
*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-28**



*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

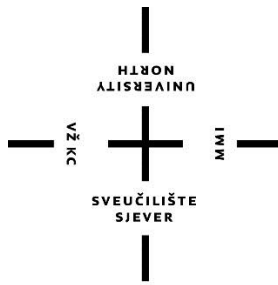
**Završni rad br. 1000/SS/2018**

**Znanje i mišljenje studenata sestrinstva i medicinskih  
sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata  
maternice**

**Petra Horvat, 0723/336**

Varaždin, rujan 2018. godine





# Sveučilište Sjever

Odjel za sestrinstvo

Završni rad br. 1000/SS/2018

## **Znanje i mišljenje studenata sestrinstva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice**

**Student**

Petra Horvat, 0723/336

**Mentor**

Dr. sc. Marijana Neuberg

Varaždin, rujan 2018. godine

# Prijava završnog rada

## Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestринство		
PRISTUPNIK	Petra Horvat	MATIČNI BROJ	0723/336
DATUM	13.7.2018.	KOLEGIJ	Zdravstvena njega odraslih II
NASLOV RADA	Znanje i mišljenja studenata sestринства i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Nursing students' and nurses' knowledge and opinions on HPV as a cause of cervical cancer		
MENTOR	dr. sc. Marijana Neuberg	ZVANJE	viši predavač
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc.dr.sc. Tomislav Meštrović, predsjednik 2. dr. sc. Marijana Neuberg, mentor 3. Melita Sajko, dipl.med.techn., član 4. doc.dr.sc. Rosana Ribić, zamjenski član 5. _____		

## Zadatak završnog rada

BROJ	1000/SS/2018
OPIS	

Humani papilomavirusi (HPV) pripadaju porodici Papovaviridae te je danas prema nekim autorima poznato oko 200 različitih tipova istog, od čega njih oko 40 zahvaća spolni sustav. Pripada skupini DNA virusa, a infekcija istim započinje u stanicama bazalnog sloja pločastog epitela. Umnožava se u jezgri stanice, uzrokujući propadanje istih što se mikroskopski očituje kolokitozom. Razdoblje inkubacije do pojave kondiloma može trajati od 3 tjedna do 6 mjeseci, a većina infekcija je asimptomatska. S obzirom na njegovu povezanost s anogenitalnim malignomima, mogu se razlikovati tipovi visokog i niskog rizika. Tipovi niskog rizika, od kojih su u Hrvatskoj najčešće izolirani 6 i 11, uzrokuju dobroćudne anogenitalne promjene i intraepitalne lezije vrata maternice niskog stupnja. Od visokorizičnih tipova u Hrvatskoj, ali i u svijetu najčešće izoliran je tip 16, a povezuju se s nastankom ekstragenitalnih i genitalnih karcinoma. Iako je unutar godinu do dvije moguće samoizliječenje, prežestirajuća infekcija koja traje više od dvije godine smatra se vodećim uzrokom karcinoma vrata maternice. Tipovi 16 i 18 pojavljuju se u 95-100% karcinoma vrata maternice, te je danas i bitno područje istraživanja. Još uvijek ne postoji antivirusni lijek za liječenje HPV-a, te je jedina mogućnost liječenje simptoma tj. kondiloma, koji se od kliničkih oblika najčešće javljaju. Primarnu prevenciju čini cjepivo dostupno u dva oblika - kvadrivalentno i bivalentno, te je odobreno za primjenu u ženskih osoba starost od 9 do 26 godina. Prema rezultatima osigurava dugotrajnu zaštitu, a primjenjuje se intramuskularno u tri doze. S obzirom da U radu je potrebno:

- \* opisati anatomiju i fiziologiju maternice
- \* opisati etiologiju i patofiziologiju karcinoma vrata maternice
- \* opisati HPV kao vodeći uzrok karcinoma vrata maternice
- \* navesti epidemiološke podatke vezane uz HPV
- \* napraviti pregled istraživanja na području HPV-a
- \* opisati kliničku sliku HPV-a
- \* opisati dijagnostiku i liječenje HPV-a
- \* opisati prevenciju HPV-a
- \* provesti istraživanje te opisati i analizirati dobivene podatke
- \* opisati sestriinske intervencije i dijagnoze vezane uz HPV
- \* opisati ulogu medicinske sestre kao edukatora zajednice o prevenciji HPV-a

ZADATAK URUČEN

24.08.2018



POTPIS MENTORA

*[Handwritten signature]*

## **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Marijani Neuberg na savjetima, usmjeravanju i podršci tijekom pisanja završnog rada.

Zahvaljujem se obitelji na podršci.

## Sažetak

Humani papiloma virusi pripadaju skupini DNA virusa koji se prenose kontaktom ili injekcijom. Danas postoji oko 200 tipova HPV-a, a njih četrdesetak zahvaća spolni sustav. Upravo je genitalna infekcija ovim virusom danas najčešća spolno prenosiva bolest. Tipovi niskog rizika uzrokuju dobroćudne anogenitalne promjene i intraepitalne lezije vrata maternice niskog stupnja, dok su visokorizični tipovi povezani s pojavom malignih promjena. Povezanost HPV-a i karcinoma materničnog vrata više nije upitna. Specifično protuvirusno liječenje još uvijek ne postoji zbog čega se liječiti mogu samo simptomi infekcije. S druge strane prevencija virusa je moguća putem bivalentnog i kvadrivalentnog cjepiva. Budući da se studenti sestrinstva i medicinske sestre/tehničari često susreću s HPV-om u svojoj službi prilikom brige za oboljele, ovo istraživanje bavilo se proučavanjem znanja i mišljenja istih o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice.

Cilj istraživanja je ispitati mišljenje i razinu znanja studenata sestrinstva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice. U SPSS 23 IBM programu za statističku obradu podataka napravljena je kvantitativna deskriptivna obrada podataka koja uključuje frekvenciju odgovora te deskriptivnih podataka upitnika znanja.

Istraživanje je provedeno na 342 ispitanika putem Interneta i Google obrasca s konstruiranim anketnim upitnikom u svrhu ovog istraživanja. Istraživanje je bilo anonimno i dobrovoljno.

Od 342 ispitanika njih 326 bilo je ženskog, 16 muškog spola, a 127 ispitanika bilo je između 18 i 25 godina, te je 126 njih imalo završeno srednjoškolsko obrazovanje. Njih 125 radi kao prvostupnik/ca sestrinstva. U upitniku znanja o HPV-u ispitanici su uglavnom dali točne odgovore. Od 15 pitanja, većina ispitanika točno je odgovorila na sva pitanja, osim na 10. i 13. pitanje gdje su odgovori uglavnom bili netočni. Njih 176 odgovorilo je kako bi se cijepili kad bi imali prilike, dok se je samo njih 31 cijepilo, a 334 ispitanika smatra kako populacija nije dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om te njih 173 smatra kako bi edukacija djece u osnovnim školama te radionice za srednjoškolce bila najbolja mjera za smanjenje incidencije HPV-a. Njih 321 smatra kako zdravstveno osoblje ne posvećuje dovoljno vremena edukaciji populacije o spolno prenosivim bolestima uključujući i HPV, iako njih 187 nikad nije zatražilo pojašnjenje o HPV-u.

Statistički nije pronađena nikakva razlika u znanju o HPV-u s obzirom na spol, dob i školovanje sudionika. Međutim, statistički značajna razlika u znanju o HPV-u postoji s obzirom

na mišljenje sudionika o cjepivu za isti. Oni ispitanici koji do istraživanja nisu bili upoznati s cjepivom, pokazuju najniže znanje o HPV-u. Takvi rezultati pokazuju važnost daljnjeg obrazovanja, prvenstveno zdravstvenih radnika, kako bi u budućnosti smanjila incidencija HPV-a.

**Ključne riječi:** humani papiloma virusi, cjepivo, karcinom vrata maternice, visokorizični tipovi, niskorizični tipovi, HPV-infekcija



## Summary

HPV belongs to a group of DNA viruses that transfer through contact or injection. Today there are about 200 types of HPV and about 40 of them affect genital system. Genital infection is the most common sexual transmitted disease. Low risk types of viruses cause benign anogenital changes and low risk intraepithelial lesions while high risk types cause malignant changes. Connection between HPV and cervical cancer is no longer questionable. Specific antiviral treatment is still not discovered wherefore only symptoms can be cured. On the other side, prevention is possible by means of bivalent and quadrivalent vaccine. Since that nursing students and nurses often encounter with it in their care for patients, this research wanted to show their knowledge and opinion of HPV as a cause of cervical cancer.

The purpose of this research was to question nurses' and students' knowledge and opinion on HPV as a cause of cervical cancer. Quantitative descriptive data processing including answer frequency and descriptive data of knowledge questionnaire was made in SPSS 23 IBM programme for statistical data processing.

Respondents and method: Research was carried out on 342 respondents through Internet and Google form with question poll. Research was anonymous and voluntarily.

Of 342 respondents, 324 were women, and 15 men. Most of them, 127, were between 18 and 25 years old. 126 graduated from high school, and 125 were nursing bachelor. In question poll most of them knew answers on every question, except on 10<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> question where they chose wrong answer. 176 respondents said they would get the vaccine if they have a chance, while only 31 of them got it. 334 of them think population isn't aware enough about consequences of the virus and 173 consider education in elementary and high schools as the best option for decreasing incidence of HPV. 321 respondents think health personnel don't dedicate enough time to educate population about sexual transmitted diseases, including HPV.

Statistically, there isn't found difference in knowledge about HPV considering sex, age and education of respondents. However difference in knowledge was found among people who knew about the vaccine and those who didn't. People who didn't know about the vaccine until this research showed lowest knowledge about it. These results show importance of further education, primarily health workers, so HPV incidence would reduce in future.

**Key words:** human papilloma viruses, vaccine, cervical cancer, high risk types, low risk types, HPV-infection

## **Popis korištenih kratica**

<b>HPV</b>	Humani papiloma virus
<b>LCR</b>	Long Controlling Region (duga kontrolna regija)
<b>DNA</b>	Deoksiribonukleinska kiselina
<b>pRB</b>	Protein retinoblastoma
<b>CIN</b>	Cervikalna intraepitalna neoplazija
<b>HSIL</b>	High Squamous Intraepithelial Lesion (skvamozna intraepitalna lezija visokog stupnja)
<b>ISH</b>	In Situ Hybridization
<b>STH</b>	Southern Transfer Hybridization
<b>HC</b>	Hybrid Capture
<b>DB</b>	Dot Blot
<b>fH</b>	Filter Hybridization
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>VAIN</b>	Vaginalna intraepitalna neoplazija
<b>VIN</b>	Vulvarna intraepitalna neoplazija
<b>PIN</b>	Penilna intraepitalna neoplazija
<b>AIN</b>	Analna intraepitalna neoplazija
<b>SIL</b>	Squamos Intraepithelial Lesion (skvamozna intraepitalna lezija)
<b>CIS</b>	Carcinoma Planocellulare In Situ
<b>LLETZ</b>	Large Loop Excision of the Transformation Zone
<b>SDS</b>	Sodium Dodecyl Sulfate

<b>VLP</b>	Virus-like particles
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>STD</b>	Sexual Transmitted Disease
<b>FIGO</b>	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
<b>TNM</b>	Klasifikacija malignih tumora
<b>RTG</b>	Rendgen
<b>CT</b>	Kompjuterska tomografija
<b>MR</b>	Magnetna rezonanca
<b>KKS</b>	Kompletna krvna slika
<b>DKS</b>	Diferencijalna krvna slika

# Sadržaj

1.	Uvod.....	1
2.	Anatomija i fiziologija maternice .....	3
2.1.	Gradivni slojevi maternice .....	3
2.2.	Sveze maternice.....	4
2.3.	Krvna opskrba maternice .....	5
2.4.	Limfna opskrba maternice.....	5
2.5.	Vrat maternice .....	6
2.5.1.	Patologija vrata maternice.....	6
3.	Humani papiloma virusi.....	7
3.1.	Osnovne karakteristike HPV-a .....	7
3.1.1.	Epidemiologija.....	9
3.1.2.	Čimbenici rizika.....	9
3.1.3.	Način prijenosa HPV-a .....	9
3.1.4.	Utjecaj HPV-a na razvoj prezloćudnih i zloćudnih lezija vrata maternice.....	10
3.1.5.	Dijagnostika HPV-a .....	11
3.1.6.	Klinička slika HPV-a .....	12
3.1.7.	Liječenje HPV-a.....	15
3.1.8.	Prevenција HPV-a.....	17
3.1.9.	Infekcija HPV-om u trudnoći.....	20
4.	Onkološki potencijal HPV-a .....	21
4.1.	Karcinom stidnice (ca. vulvae).....	21
4.2.	Karcinom rodnice (ca. vaginae) .....	22
4.3.	Karcinom vrata maternice (carcinoma cervicis, ca. cervicis) .....	22
4.3.1.	Epidemiologija.....	23
4.3.2.	Invazivni karcinom pločastog epitela .....	24
4.3.3.	Adenokarcinom.....	27
4.3.4.	Zloćudne novotvorine podrijetla mekih tkiva.....	28
4.3.5.	Putovi širenja bolesti.....	28
4.3.6.	Simptomi.....	28
4.3.7.	Dijagnoza .....	28
4.3.8.	Liječenje.....	29
4.3.9.	Prognoza i praćenje bolesnica.....	30
4.3.10.	Karcinom vrata maternice u trudnoći.....	31
5.	Nacionalni program probira .....	32

6.	Sestrinska skrb oboljelih od karcinoma vrata maternice .....	34
7.	Istraživački rad.....	35
7.1.	Cilj istraživanja i hipoteze.....	35
7.2.	Metode istraživanja .....	36
7.2.1.	Ispitanici.....	36
7.2.2.	Instrument istraživanja.....	36
7.2.3.	Statistička analiza.....	37
7.3.	Rezultati .....	37
7.3.1.	Sociodemografske karakteristike sudionika .....	37
7.3.2.	Upitnik znanja o HPV-u.....	39
7.3.3.	Mišljenje sudionika o nekim aspektima vezanih za HPV.....	44
7.4.	Rasprava .....	49
8.	Zaključak.....	52
9.	Literatura.....	53



## 1. Uvod

Iako vrlo čest predmet mnogobrojnih istraživanja, humani papiloma virus još uvijek nije dovoljno razjašnjen te predstavlja jedan od vodećih problema kad je riječ o spolno prenosivim bolestima. U ovom će se radu predstaviti teorijska podloga humanih papiloma virusa te njihova povezanost s nastankom mnogobrojnih malignoma genitalnog trakta, uključujući karcinom vrata maternice. Također, u svezi s tim, bit će razloženo i istraživanje provedeno na temu znanja i mišljenja kako studenata sestrištva, tako i medicinskih sestara/tehničara o istom kao vodećem uzroku karcinoma cerviksa. Iako je većina populacije upoznata s postojanjem tog virusa, mnogi zapravo ne znaju i nisu osviješteni o načinima prijenosa i posljedicama koje isti može uzrokovati. Također, mnogo njih nije ni upoznato s postojanjem cjepiva kao primarne prevencije i jedinog načina zaštite od virusa, pošto protuvirusno liječenje još uvijek nije otkriveno. Cijepljenje se preporučuje djevojčicama u pubertetu, prije stupanja u prvi spolni odnos. Studenti sestrištva, kao i oni zaposleni u medicinskoj struci, češće se susreću s virusom i promjenama koje izaziva zbog čega je prvenstvena namjera ovog rada bila ispitati i njihovu upućenost u aspekte istog. Pravovremeni posjeti ginekolozima te pregled i brisevi cerviksa mogu uvelike pomoći u prepoznavanju infekcije humanim papiloma virusom, a ono se provodi u sklopu ginekološkog screening ispitivanja i pokriveno je javnozdravstvenim programom za žene starije od 20 godina, što znači da svaka žena može besplatno voditi brigu o svom zdravlju i uputiti se te na vrijeme prevenirati i liječiti moguće probleme nastale u svezi s virusom. Nacionalni program probira dostupan je u svim javnozdravstvenim ginekološkim ambulantom, ali odaziv žena nije na željenoj razini. Još uvijek postoje žene koje nemaju izabranog ginekologa i ne obavljaju ginekološke preglede. Razlozi tome su mnogobrojni, od straha i različitih predrasuda, do nedostatka brige o vlastitom zdravlju. To i je jedan od uzročnika mnogobrojnih genitalnih infekcija i njihovog širenja, uključujući HPV. Neznanje i neupućenost glavni su uzrok masovnog širenja virusne infekcije. Ukoliko se na vrijeme ne otkrije infekcija humanim papiloma virusom, dugogodišnji razvoj iste može uzrokovati maligne promjene vrata maternice, što prvotno započinje razvojem prekanceroznih lezija, koje se razvojem pretvaraju u karcinom. Dođe li do nastanka istog, potrebno je što ranije započeti liječenje i kirurško odstranjenje maligne promjene ukoliko postoji takva indikacija [1]. S obzirom na topografske odnose maternice, vrat odnosno grlić maternice nalazi se sprijeda te je u korelaciji s vaginom. Nalazi se krajnje distalno, a sa svoja dva dijela, portio supravaginalis i portio vaginalis čini cjelinu koja fiziološki ima mnogo funkcija [2]. Jedna od značajnijih uloga cerviksa jest upravo ona tijekom porođaja. Naime, vjeruje se da su rastezanje ili nadraživanje cerviksa važni za poticanje jakih kontrakcija materničnog mišićja. Mehanizam koji je potreban da se nadraživanjem cerviksa stimulira tijelo



maternice još uvijek nije poznat, no postoji teorija koja objašnjava početak jakih kontrakcija za vrijeme porođaja. Prvo djetetova glava rasteže vrat maternice, zatim rastezanje vrata potiče kontrakciju fundusa, a kontrakcija fundusa potiskuje dijete dolje što dovodi do još jačeg rastezanja cerviksa. Taj se ciklus za vrijeme porođaja neprestano ponavlja, u čemu se vidi fiziološka važnost tog dijela maternice. Patološka oboljenja cerviksa mijenjaju tkivo tog dijela što najčešće dovodi do zadebljanja. Upravo zbog toga važno je pravovremeno otkrivanje takvih promjena. Edukacija populacije od velikog je značaja za smanjenje incidencije virusa, a kreće od zdravstvenih djelatnika čija je uloga prosvjećivanje javnosti o takvim problemima. Ovo je istraživanje također uključivalo ispitivanje sudionika o mišljenju prema obrazovanju cjelokupne populacije o virusu i karcinomu cerviksa, ali i istraživalo ima li mjesta za poboljšanje i kojim bi se mjerama to moglo provesti. Ključno je osim odraslih žena, educirati i muškarce koji također mogu biti zaraženi virusom, a da to i ne znaju. Asimptomatski oblik je čest pa infekcija može proći bez bilo kakvih pokazatelja oboljenja. Osim toga, sustavna bi edukacija od strane medicinskog osoblja, posebice medicinskih sestara/tehničara, trebala uključivati djecu, i to prije ulaska u pubertet i prvi spolni odnos. Važno je pravovremeno reagirati kako bi se nadalje incidencija istog počela smanjivati. Nove generacije na taj bi način bile uključene u taj javnozdravstveni problem, a i podigla bi im se svijest o zdravlju općenito, pa bi zasigurno s vremenom odaziv na probir bio veći. Na taj se problem mora gledati iz više aspekata, a tako i djelovati. Zdravstveni bi djelatnici svojom voljom mogli djelovati na osviještenost javnosti te tako smanjiti pojavnost i prijenos virusa. Pozitivno zdravstveno ponašanje imalo bi dobar učinak i na zdravlje, jer je financijski izdatak na liječenje takvih bolesti velik. Sve to, dakako ovisi o stavovima, razmišljanjima svake pojedine osobe kao i mogućnosti pronalaska informacija o prevenciji. Znanje i mišljenje o istom stoga je vrlo važno, kako od strane opće populacije, tako i od strane studenata i medicinskih djelatnika koji bi trebali znati odgovoriti na ključna pitanja [3].

## 2. Anatomija i fiziologija maternice

Maternica, uterus, jest 8 cm dugački, 5 cm široki i 2-3 cm debeli [1] neparni šuplji spolni ženski organ smješten u središnjem dijelu male zdjelice, [2] a veličinom i oblikom sličan spljoštenoj kruški [4]. Sastoji se od tijela, corpus uteri, s fundusom, fundus uteri u gornjem dijelu; i vrata, cervix uteri [1]. Corpus uteri čini najveći dio maternice, a nalazi se između fundusa i istmusa. Fundus jest najproksimalniji, dok isthmus uteri predstavlja prijelazni dio između tijela i grlića maternice. Cervix uteri jest krajnji distalni dio, sa svoja dva dijela. Portio supravaginalis jest proksimalni dio grlića maternice, [2] a krajnji distalni rodnični dio, portio vaginalis strši u rodnicu [4]. Na maternici se mogu razlikovati dvije strane, prednja – facies vesicalis te stražnja – facies intestinalis. Unutar maternice može se razlikovati cavitas uteri unutar tijela maternice, isthmus uteri i canalis cervicis uteri unutar vrata maternice [1].

### 2.1. Gradivni slojevi maternice

Od slojeva maternice mogu se razlikovati, od unutra prema van: [2]

- Endometrium, odnosno sluznica maternice, koja je glatka u podrčju šupljine tijela iste i istmusa, a u cervikalnom kanalu ima nabore, plicae palmatae [2]. Fiziološki jest najznačajniji u endometrijskom mjesečnom ciklusu koji se odvija kroz tri faze: proliferacija endometrija, razvoj sekrecijskih promjena u endometriju i ljuštenje endometrija, odnosno menstruacija. Sa svakim mjesečnim ciklusom, odljušti se veći dio endometrija, čija površina nakon 4-7 dana poslije početka mjesečnice epitelizira pod utjecajem estrogena. Zatim, za vrijeme ovulacije znatno odeblja, zahvaljujući povećanom broju stanica strome, te je debeo 3-5 mm. U drugom dijelu ciklusa, pod utjecajem progesterona dolazi do bubrenja i razvoja sekrecijskih svojstava endometrija. Debljina istog u tom periodu iznosi 5-6 mm. Za vrijeme menstruacije, ako nije došlo do oplodnje, endometrij involuira i to za oko 65% svoje debljine. Krvarenjem se izgubi oko 40 mL krvi koja se ne zgrušava zbog oslobađanja fibrinolizina. U suprotnom slučaju, dođe li do zgrušavanja i nastanka ugrušaka, može se posumnjati na postojanje patoloških promjena maternice [3]. Jedno istraživanje provedeno na području doma zdravlja Benkovec, dokazala je kako je karcinom endometrija češći u starijoj životnoj dobi i u bolesnica koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (V. Krpina, D. Krpina) [5]. Patološki nalaz endometrija može upućivati u na zdjeličnu upalnu bolest, gdje je endometritis jedan od glavnih simptoma, a jedno istraživanje je dokazalo kako je rizik manji kod uzimanja

peroralne hormonske terapije [6]. Endometrijski sekret, koji se naziva i materničnim mlijekom, glavna je hranjiva tvar blastociste prije implantacije, a koja je izazvana djelovanjem stanica trofoblasta koje nastaju na površini blastociste [3].

- Myometrium, odnosno središnji sloj maternice, sam se sastoji od tri sloja glatkog mišićja [2]. Najdeblji jest srednji mišićni sloj koji ima ulogu glavnog izgonskog mišića tijekom porođaja [7]. Mišićje na trupu maternice djelomično prelazi na proksimalne dijelove jajovoda, a u području isthmusa i vrata maternice mišićje se smanjuje na 15%. U tom području može se primarno naći kolageno vezivno tkivo, mukopolisaharidna temeljna tvar i elastično tkivo [8]. Pri porođaju, maternica postaje podražljivija, a njeno mišićje počinje se kontrahirati sve do istisnuća djeteta. Snažne kontrakcije uzrokovane su hormonskim i mehaničkim promjenama. Omjer estrogena koji za vrijeme trudnoće povećavaju kontraktilnost maternice, i progesterona koji sprječavaju kontraktilnost maternice, se mijenja, a sekrecija oksitocina se u vrijeme trudova povećava. Osim toga, dolazi do povećanog lučenja kortizola i fetalne membrane luče veće količine prostaglandina. Od mehaničkih čimbenika koji povećavaju kontraktilnost maternice ističu se rastezanja materničnog mišićja koja uzrokuju kontrakcije glatkih mišića, i rastezanje vrata maternice, uzrokovano podraživanjem živaca u cerviksu što pobuđuje reflekse u njenom tijelu [3]. Praćenje razvoja mehaničke aktivnosti miometrija može se poboljšati bilježenjem akcijskih potencijala s površine kože trbuha trudnice posebnim uređajem i kutanim elektrodama [9].
- Perimetrium, odnosno peritonealna presvlaka maternice [2] s mokraćnog se mjehura prebacuje na trup maternice i tako čini visceralni list. Prednji i stražnji list se spajaju bočno i tvore široku materničnu svezu [7].

## 2.2. Sveze maternice

Maternica ima mnogo sveza koje ju drže u anteverziji u odnosu na vaginu, i antefleksiji u odnosu na vrat maternice [1]. Takav položaj maternici odigurava potporno mišićje dna zdjelice, sakrouterini i okrugli ligamenti te plica lata [8]. Ligamentum latum uteri nalazi se između bočnih rubova maternice i lateralnih rubova male zdjelice. Ligamentum cardinale i ligamentum pubovesicale vezivni su tračci, i dok ligamentum cardinale povezuje dijelove supravaginalnog dijela maternice i lateralne stijenke vagine s laminom parietalis fascia pelvis i fasciom diaphragmatis pelvis superior, ligamentum pubovesicale širi svoje tračke na rubnu stranu

maternice gdje tijelo prelazi u grlić iste [2]. Ligamentum rectouterinum nalazi se između cerviksa i dorzalne zdjelične stijenke, [1] a ligamentum sacrouterinum nalazi se između visceralnog lista zdjelične fascije i obavija supravaginalni dio cerviksa [2]. Ligamentum teres uteri jest obla parna sveza maternice koja spaja njen rog s preponskim kanalom prednje trbušne stijenke, [7] te prolazi kroz njegov vanjski otvor u vezivno tkivo velikih usana [2].

### **2.3. Krvna opskrba maternice**

Arterijsku opskrbu maternice čini a. uterina, ogranak a. iliace inferior, koja se u visini vrata maternice dijeli na uzlaznu i silaznu granu [7]. Vensku vaskularizaciju maternice čini plexus venosus uterinus; vv. uterinae, koja prelazi u v. iliacu internu [2]. Parasimpatičku inervaciju maternice čini plexus uterovaginalis (plexus hypogastricus inferior; nn. splanchnici pelvini), a simpatičku plexus uterovaginalis (plexus hypogastricus inferior; nn. splanchnici lumbales). Žlijezde grlića maternice inervirane su putem parasimpatičkih vlakana koji sudjeluju u osjetu boli tog područja. Plexus ovaricus i plexus uterovaginalis (plexus hypogastricus inferior) sudjeluju u prijenosu visceralne boli fundusa i corpora maternice dok se prijenos visceralne boli grlića maternice odvija putem plexusa uterovaginalisa (plexus hypogastricus inferior; nn. splanchnici pelvini) [2].

### **2.4. Limfna opskrba maternice**

Limfna drenaža iz ženskih unutarnjih spolnih organa odvija se preko limfnih putova koji za razliku od muških nisu sasvim odvojeni za vanjske i unutarnje spolne organe pa se limfa iz unutarnjih spolnih organa dijelom drenira u ingvinalne limfne čvorove [1]. Limfna odvodnja fundusa maternice odvija se preko nodi ly. lumbales, trup maternice drenira se preko nodi ly. iliaci interni, nodi ly. interiliaci te nodi ly. iliaci communes. Nodi ly. inguinales superficiales odvodi limfu trupa maternice uz polazište lig. teres uteri dok se limfna odvodnja grlića maternice odvija preko nodi ly. parauterini, nodi ly. iliaci interni et externi, nodi ly. iliaci communes i nodi ly. sacrales [2]. „Zbog različitih puteva limfne drenaže primarno metastatski limfni čvorovi su: za karcinom stidnice, carcinoma vulvae su ingvinalni limfni čvorovi, za karcinom endometrija i cerviksa su limfni čvorovi male zdjelice i za karcinom jajnika su retroperitonealni limfni čvorovi“ [1]. Nodi ly. parauterini nalazi se unutar široke sveze maternice a služi za otjecanje limfe iz cerviksa uterusa [2].

## **2.5. Vrat maternice**

„Cerviks uterusa zajedno s tijelom i gornjom trećinom rodnice nastaje spajanjem Müllerovih cijevi pa su samim time anomalije istog udružene s anomalijama rodnice i tijela maternice [10].“ Za vrijeme menstruacijskog ciklusa na vrat maternice djeluju brojni spolni hormoni. Tako se zbog povećanog lučenja estradiola od 7. dana folikularne faze menstruacijskog ciklusa, glavnog estrogena, povećava stvaranje cervikalne sluzi. Ona je u 3 do 4 dana prije ovulacije obilna, prozirna i elastična, pa se metodom po Billingsu može utvrditi ovulacija. Insler (1972) je otkrio promjene vrata maternice u preovulacijskoj fazi putem bodovanja, čime se dobiva cervikalni indeks. Estradiol u toj fazi potiče otvaranje vanjskog ušća cervikalnog kanala koje pred ovulaciju zjapi što se naziva pupilarni fenomen [8]. Lučenje estrogena počinje se smanjivati dan prije ovulacije, a lučenje progesterona povećavati [3]. Zbog smjene hormona, ušće i cervikalni kanal se zatvaraju [8].

### **2.5.1. Patologija vrata maternice**

Patologija cerviksa uterusa jest mnogobrojna. Od upala najčešće se javlja cervicitis, što potvrđuje i oko 80% multipara koje pate od jednog oblika cervicitisa. S obzirom na uzrok, dijelimo ih na neinfekcijske i infekcijske. Cervicitis acuta može se razviti izravnom infekcijom različitih mikroorganizama ili sekundarno, prilikom širenja uzročnika iz drugih žarišta upale [10]. U kliničkoj slici može se primjetiti crvenkast, natečen i edematozan cerviks s gnojem koji izlazi iz vanjskog ušća [8]. Cervicitis chronica jest drugi oblik uz koji se često nalaze reaktivna atipija, parakeratoza ili hiperkeratoza [10]. Češći je od akutnog, a u kliničkoj slici pojavljuje se hiperemična sluznica, te prave erozije [8]. Uzrok neinfekcijskog cervicitisa obično je lokalna trauma i podražaj uzrokovan pri ispiranju ili djelovanju stranih tijela. S druge strane, infekcijski cervicitis je izazvan različitim mikroorganizmima, bakterijama, gljivicama, parazitima, protozoima, helmintima (rijetko) te virusima, od kojih je najznačajniji humani papilloma virus (HPV). Infekcija istim dovodi se u svezu s različitim genitalnim promjenama [10]. Takve promjene mogu s vremenom promijeniti oblik vrata maternice te dovesti do karcinoma [11].

### 3. Humani papiloma virusi

Ljudski papilomavirusi pripadaju porodici Papovaviridae i rodu Papillomavirus, a epidemiološki pripadaju onkogenim virusima koji se prenose kontaktom ili preko injekcija [12]. Riječ papova dolazi od prvih dvaju promjena uzrokovanih virusom: **papilom**, **poliom** i **vakuola**. „Naziv papilloma nastao je od latinske riječi papilla (bradavica) i grčke riječi oma (tumor). Virusno podrijetlo bradavica otkriveno je 1907., a prvi virus ove skupine identificiran je 1933. godine [7].“

#### 3.1. Osnovne karakteristike HPV-a

Danas je poznato oko 200 različitih tipova tog virusa, a njih oko 40 zahvaća spolni sustav. „Genitalna infekcija uzrokovana HPV-om je najčešća spolno prenosiva bolest [7].“ Ikozaedralna struktura promjera 55 do 60 nm čini virus jedinstvenim. Ima proteinsku kapsidu bez lipida koja je sastavljena od 72 kapsomere. Otpornost virusa je velika, ne reagira na eter, 70% etanol, kiseline i toplinu. Čini ga kružna DNA molekularne mase  $3-5 \times 10^6$  [13]. Sastoji se od 7 800 do 7 900 parova baza, a geni su podijeljeni na rano (engl. early), kasno (engl. late) i regulatorno (engl. regulatory) područje. „L područje kodira strukturu kapsidnih bjelančevina i to velikog L1 i malog L2 [7].“ L1 i L2 su strukturni geni, izraženi u stanicama gornjeg epitela u kojima se replicira virusna DNA i LCR (Long Controlling Region) - duga kontrolna regija [14]. „E područje pokriva nekoliko virusnih bjelančevina od kojih svaka ima svoju funkciju [7].“ E1 virusna bjelančevina odgovorna je za virusnu DNA-replikaciju, E2 za regulaciju virusne transkripcije, E3 je nepoznate funkcije, E4 se veže uz citokeratin, E5 služi za staničnu transformaciju i vezanje uz receptore za čimbenik rasta, E6 za onkogenezu i vezanje uz p53, E7 za staničnu transformaciju i vezanje uz Rb [7]. Virus inficira bazalni sloj epitelnih stanica, najvećim dijelom putem mikrotraume ili putem novootkrivenog receptora alfa-6 integrina. Genom virusa bude prenesen u jezgru gdje ostaje ekstrakromosomski, kao episom. Replikacija se odvija jednom po staničnoj diobi, a broj genomskih kopija se povećava na 50-100. U bazalnom sloju produkcija proteina je minimalna. Nadalje, E6 i E7 mijenjaju stanični okoliš kako bi bio pogodan daljnjoj replikaciji virusa. Pomoću E5 koji povisuje razinu mitogenih čimbenika povećava se proliferacija bazalnih stanica epitela u svrhu povećanja broja inficiranih stanica. Uz uspostavljenu infekciju, pomoću E1 i E2 na površini epitela formiraju se virioni koji se otpuštaju u okolinu. E2 smanjuje aktivnost E6 i E7, pa se proliferacija onemogućava, a potiče diferencijacija u keratinocite. E1 se veže na LCR čime se pobuđuje DNA replikacija, a genom virusa udvostručuje. Inficirani keratinociti dolaze do gornjih slojeva epitela, a HPV počinje

otpuštati E4, L1 i L2 potrebne za formiranje viriona. Tim činom virus se umnožava u tisuće kopija koje se šire na novog domaćina [14]. Tipovi virusa razlikuju se u području L1 prema redosljedu baza, ali samo kod razlike veće od 10% nukleotidnih nizova. Isti može inficirati epitel skrotuma, penisa, analnog kanala, cerviksa, vulve i perianalnog područja [7]. Vrlo bitna sposobnost samog virusa je sposobnost imortalizacije humanih stanica koje postaju neosjetljive na mehanizme ograničenja životnog vijeka. U tom procesu važna je interakcija proteina E6 i E7 s tumorskim supresorskim proteinima p53 i pRB (protein retinoblastoma). P53 jest središnji kontrolor procesa staničnog rasta i diobe, a njegovu aktivaciju potiču proesi stresni za stanicu kao što je oštećenje DNA. Njegova povećana ekspresija dovodi do zaustavljanja staničnog rasta u G1-fazi staničnog ciklusa i indukcije apoptoze, dok kod smanjene ekspresije humane stanice postaju neosjetljive na DNA oštećenja čime se izbjegava apoptoza. Tumori imaju mutiran p53 što dokazuje da promjena i gubitak funkcije p53 omogućuje replikaciju oštećene DNA. Protein 37 čini komplekse s pRB i ometa djelovanje istog. Predstavlja supresor gena koji regulira progresiju staničnog ciklusa, staničnu diferencijaciju i apoptozu. pRB blokira ekspresiju gena, a u kompleksu s E7 je inaktiviran čime stanice zaostaju u S-fazi staničnog ciklusa [14]. Stanično propadanje, koje se očituje koilocitozom može se vidjeti svjetlosnim mikroskopom. Različite tipove HPV-a karakterizira različit tkivni tropizam što znači da imaju preferencije prema različitim tkivima [7]. Tako tipovi 6, 11 i 42 uglavnom uzrokuju genitalne bradavice i papilome larinksa, tip 7 bradavice kod mesara i veterinarara, tipovi 5 i 8 epidermodysplasiu verruciformis, a tipovi 16, 18, 31 i 33 cervikalne malignome [15]. HPV tipovi dijele se na visokorizične (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82) tipove koji se povezuju s nastankom genitalnih i ekstragenitalnih karcinoma, i niskorizične (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108) tipove koji se povezuju s nastankom dobroćudnih anogenitalnih promjen i intraepitalnih lezija cerviksa maternice niskog stupnja [7]. Neki autori spominju i tipove „srednjeg rizika“: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61 itd. [16].

HPV infekcije danas predstavljaju glavni predmet istraživanja s obzirom na njihovu visoku učestalost. Osim toga, pojavljuju se u mladoj, generativno sposobnoj populaciji, a zbog sklonosti recidivima, dugotrajnog liječenja i povezanosti s pojavom zloćudnih bolesti, njihovo praćenje predstavlja obvezu modernog društva [16]. Infekcije koje uzrokuje HPV su ubikvitarnе i u stalnom porastu [15]. Od cjelokupne populacije, u oko 1% zaraženih razvija se karcinom cerviksa [14].

### **3.1.1. Epidemiologija**

HPV slovi kao najčešća spolno prenosiva bolest u svijetu te se njegova pojavnost procjenjuje na više od 290 milijuna žena. U prilog njegovoj učestalosti ubraja se činjenica da 80% žena dođe u kontakt s HPV-om do svoje navršene 50. godine života, a najviše pogođene su spolno aktivne žene u dobi od 20-24 godine. Kod 60% spolno aktivnih žena u Hrvatskoj pronađen je HPV u cervikalnom obrisku. Najzastupljeniji tip HPV-a u svijetu i u Hrvatskoj jest tip 16 (15,9%). Kožne bradavice karakteristične su za dob od 12-16 godina te se pojavljuju kod 10% djece. Veliki dio HPV-infekcija kod muškaraca je neprimjetan i asimptomatski, a molekularne dijagnostičke metode jedini su način njihova otkrića. Kod muškaraca prevalencija HPV-a, incidencija i trajanje infekcije nisu direktno povezani s dobi kao što je to slučaj kod žena. Najveća je pojavnost HPV-a kod muškaraca starosti od 30-34 godine za onkogene tipove, te od 45-70 godine za neonkogene tipove HPV-a. HPV-infekcija kod muškaraca kraćeg je trajanja nego kod žena te najčešće prolazi nakon godine dana. Također, istraživanje je pokazalo kako je muško-ženski prijenos (s penisa na cerviks) znatno rježi od žensko-muškog [7].

### **3.1.2. Čimbenici rizika**

„Od čimbenika rizika za obolijevanje od HPV-infekcije ističu se mlađa životna dob – do 25. godine, dob stupanja u prvi spolni odnos prije 16 godina, učestalo mijenjanje spolnih partnera, pušenje cigareta, dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva, prethodna infekcija klamidijom i/ili herpes simpleks virusom tipa 2, kronične upale donjeg dijela spolnog sustava i imunosupresivna stanja [7].“ Najvažniji čimbenik rizika za žene jest rizično spolno ponašanje, dok ostali čimbenici uključuju nekorištenje prezervativa, stupanje u spolne odnose s neobrezanim muškarcima te broj spolnih partnera u posljednje vrijeme. Kondom ne štiti u potpunosti od HPV-a budući da ne prekriva u potpunosti područje skrotuma i vulve koji mogu potencijalno biti kontaminirani virusom. Istraživanja pokazuju nižu prevalenciju HPV-a u području glansa penisa obrezanih muškaraca zbog zaštitnog učinka cirkumcizije [7].

### **3.1.3. Način prijenosa HPV-a**

Rezervoar i izvor zaraze jest isključivo čovjek. Neki tipovi virusa su pronađeni u vertebrata, no nije pronađen dokaz o ukriženim infekcijama čak ni u eksperimentalnim uvjetima [15]. Prijenos virusa ostvaruje se izravno putem kontakta kože spolnih partnera, kontaktom s inficiranim cerviksom, te neizravno putem kontaminiranih predmeta poput ručnika [7]. Kod



muškaraca virusom može biti zahvaćeno područje penisa koje ne prekriva kondom [15]. Osim toga, virus se može prenijeti autoinokulacijom iz okolnih područja kože te prilikom prolaska ploda kroz porođajni kanal. Isti se može prenijeti i bez penetracije s obzirom da je bilo kakav kontakt potreban za prijenos. Osim toga, HPV DNA nađena je u 5,2% žena koje nikad nisu imale spolni odnos. On je dokazan i na prstima i noktima osoba s genitalnim bradavicama, a moguć je i prijenos s ruku na genitalije što je potvrdio Hernandez (2008) [7]. Osim genitalnih infekcija i maligne alteracije u genitalnom području, isti može izazvati teške komplikacije oralne sluznice poput karcinoma stanica pločastog epitela usne šupljine i orofaringealnog karcinoma koji je uzrokovan visokorizičnim tipom 16. Osim istog tipa, niskorizični tipovi 6 i 11 odgovorni su za nastanak rekurentne respiratorne papilomatoze [17]. U osoba s anogenitalnim karcinomom uzrokovanim HPV-ov povećan je rizik obolijevanja od planocelularnog karcinoma tonzila što potvrđuje hipotezu o oralno-genitalnom putu prijenosa [7].

#### **3.1.4. Utjecaj HPV-a na razvoj prezloćudnih i zloćudnih lezija vrata maternice**

Povezanost HPV-a i karcinoma vrata maternice više nije upitna. U 95-100% slučajeva invazivnog raka cerviksa maternice izoliran je HPV, najčešće tip 16 [16]. To je potvrdio Harald zur Hausen koji je za svoje otkriće 2008. godine dobio Nobelovu nagradu [7]. Osim njega, znatan doprinos otkriću i liječenju HPV infekcija imali su radovi Ortha (1986) kod bolesti epidermodysplasia verruciformis zbog izolacije HPV tipa 5 i HPV tipa 8 [16]. Tipovi 16 i 18 čine glavne čimbenike karcinogeneze vrata maternice [15] koji je drugi najčešći karcinom u žena diljem svijeta [7]. Prezloćudne lezije vrata maternice, odnosno CIN – cervikalna intraepitalna neoplazija, razvijaju se sporo i moguće ih je uočiti na vrijeme i liječiti prije nego prerastu u karcinom. Zbog toga preventivni program i probir citološkom tehnikom po Papanicolau čine osnovnu preventivnu mjeru kojoj se može podvrgnuti svaka žena. Istraživanje je pokazalo kako je u zemljama u kojima postoji redovni program mjera zaštite incidencija i mortalitet od karcinoma vrata maternice znatno manja [7]. Kod 60% spolno aktivnih žena pronađen je HPV u obrisku vrata maternice, a znakovi HPV-a nađeni su u 40-60% muških partnera žena s virološki dokazanom infekcijom [15]. Spolno aktivne mlade žene osobito su podložne infekciji, a najveća je incidencija iste u dobi od 20 – 24 godine života. „Prisutnost i perzistencija infekcije HPV-om visokog rizika nužne su za razvoj skvamoznih intraepitalnih lezija visokog stupnja (engl. HSIL – high squamous intraepithelial lesion) i invazivnog raka vrata maternice“ [7]. U 99,7% slučajeva HPV je nužan uzrok razvoja karcinoma vrata maternice, ali još uvijek nedovoljan [7]. Naime, bez obzira na dokaze kako HPV tipovi 16 i 18 čine glavne etiološke čimbenike karcinogeneze, infekcija HPV-om jest nedovoljan preduvjet nastanka karcinoma cerviksa jer ista

nije proporcionalno praćena učestalošću karcinoma cerviksa [15]. Osjetljivost na virus je opća, a imunost se ne razvija [15].

### **3.1.5. Dijagnostika HPV-a**

Kod muškaraca i žena postoje različite manifestacije istog virusa. U muškaraca to mogu biti šiljasti kondilomi, ravni kondilomi, gigantski kondilomi Buschke-Loewenstein te papulosis Bowenoides. Ako u žena dođe do infekcije HPV određenim tipovima, dolazi do razvoja različitih stupnjeva cervikalnih epitelnih promjena, koje obuhvaćaju reaktivne i displastične promjene (CIN I – CIN III) [15]. CIN je pojam koji uključuje displaziju i carcinoma in situ. Prema tome, može se govoriti o cervikalnim novotvorinama niskog rizika – CIN I; i intraepitalnim novotvorinama visokog rizika – CIN II i III. Prema Behsada sustavu razlikuju se pločasta intraepitalna promjena niskog stupnja rizika (engl. L-SIL – Low squamous intraepithelial lesion) što uključuje koilocitnu atipiju i CIN I, pločaste intraepitalne promjene visokog stupnja rizika (H-SIL) gdje se mogu pronaći promjene s obilježjima CIN II i CIN III [10]. CIN kao i karcinom vrata maternice smatra se spolno prenosivim bolestima [7]. Prisutnost HPV DNA utvrđena je u 44-77% kod CIN I, 69-91% u CIN II, te 86-100% u CIN III [16]. Cervikalne intraepitalne neoplazije obično se ne mijenjaju makroskopski. Promjene koje nastaju su nespecifične i očituju se kao leukoplakija, erozija, cervicitis ili se makroskopske promjene ne uočavaju. Najveći broj takvih promjena događa se na granici između višeslojno pločastog u cilindrični epitel. Rana dijagnoza je ključna u liječenju ovakvih promjena, a modernom medicinom nastao je veliki broj jeftinih i svima dostupnih pretraga čime se može uvelike smanjiti broj invazivnih karcinoma primjenom eksfolijativne citologije. Koliko je važna u ranom otkrivanju pretkliničkih stupnjeva pločastog karcinoma cerviksa pokazuju istraživanja provedena u razdoblju 1978.-1994. Na početku istraživanja, citološka praksa nije bila uvelike razvijena pa je učestalost predkliničkih stadija karcinoma bila 30,1%, dok se razvojem moderne medicine taj postotak popeo na 75% dijagnosticiranih karcinoma vrata maternice u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo [10].

Kondilomi se uz dobru rasvjetu dijagnosticiraju inspekcijom. Osim toga, svima dostupan je i pegled uz spekulima. U Papa-testu mogu se naći promjene u obliku perinuklearne vakuolizacije citoplazme i uvećane jezgre. Takve stanice nazivaju se koilocitima a nastaju umnožavanjem HPV-a. No ako je isti dvojbjen, nastavlja se s kolposkopijom, a po potrebi i biopsijom. Pomoćne dijagnostičke metode uključuju uretroskopiju i proktoskopiju [7]. Vulvoskopijom se nakon premazivanja anogenitalnog područja 5%-om octenom kiselinom može posumnjati na subkliničku infekciju HPV-om bolje nego inspekcijom prostim okom. Također

istraživanje pokazuje veću prihvatljivost među adolescenticama bez uvođenja spekuluma [18]. „Najbolji izbor u dijagnostici HPV-a su molekularne mikrobiološke metode kao što su: In Situ Hybridization (ISH), Southern Transfer Hybridization (STH), Hybrid Capture (HC), Dot Blot (DB), Filter Hybridization (FH) i Polymerase Chain Reaction (PCR). Jedina metoda odobrena od strane FDA (engl. Food and Drug Administration), a kojom se otkriva HPV infekcija vrata maternice je test hibridizacije (HC) [7].“ Latentna HPV infekcija koju karakterizira prisustvo viralnog genoma u morfološki normalnim stanicama, može se dijagnosticirati samo testovima HPV DNA tipizacije. Kod latentne HPV infekcije cerviksa uterusa kao dobra metoda pokazala se kolposkopija. Znaci iste koji upućuju na infekciju su mikroskopski crtež, različito široki interkapilarni prostori i oskudno sitnokalibrirane krvne žile [19]. Patohistološkom pretragom bioptičkog materijala najbolje se odeđuje tip zloćudnog procesa uz histološki stupanj zrelosti. Najkvalitetnija biopsija dobije se klinastom ekscizijom, te ciljano pod kontrolom kolposkopa [10]. Indikacije za biopsiju genitalnih kondiloma uključuju nesigurnu dijagnozu, nemogućnost izlječenja unatoč postavljenoj dijagnozi i danoj terapiji, učestalost recidiva nakon liječenja, imunokompromitirani bolesnici i lezija veća od 1 cm i atipija. Iako je prema nekim autorima biopsija rutinska pretraga, većina njih se zalaže za rutinsku biopsiju tek u starijih od 35-40 godina [7].

Danas se velika važost pridaje proteinu P16<sup>INK4a</sup>, koji je postao dobrim pokazateljem cervikalne displazije. Prema rezultatima istraživanja bio je pozitivan u svim stupnjevima displazije i klinički evidentnog karcinoma, a HPV je dokazan u svi ispitanih bolesnica s citološkim CIN III [20]. Njegova učestalost pojavljivanja povećava se sa stupnjem displazije, a ne pojavljuje se u epitelu bez displastičnih promjena. Prema tome, imunohistokemijsko bojanje na protein P16<sup>INK4a</sup> pokazuje vrijednost u dijagnostici bioptičkih cervikalnih uzoraka [21].

### **3.1.6. Klinička slika HPV-a**

Virusne čestice uglavnom tijekom spolnog odnosa penetriraju kroz površinsko oštećenje sluznice ili kože čime nakon nekog vremena nastaje infekcija. Iste se mogu podijeliti u 3 skupine: kliničke, subkliničke i latentne. Kliničke su one koje se vide na liječnočkom pregledu, dok supkliničke nisu vidljive, ali mogu postati nakon premazivanja 3-5%-tnom octenom kiselinom uz kolposkopiju [22]. Razdoblje inkubacije, do pojave prvih promjena traje od 3 tjedna do 6 mjeseci, te je većina infekcija aspintomatska i potrebne su godine do zloćudne transformacije stanica. Kliničke manifestacije virusa ovise o njegovom tipu, lokalizaciji i imunološkom stanju osobe [7]. Unatoč tome, najčešći entiteti su: condylomata acuminata (šiljasti

kondilomi), condylomata plana (ravni kondilomi), gigantski kondilom Buschke-Lowenstein i papulosis bowenoides [16]. Condylomata acuminata tj. anogenitalne bradavice su najčešće od navedenih, a u SAD-u su najčešća spolno prenosiva bolest. Prema tamošnjim istraživanjima, 1% seksualno aktivnih odraslih osoba ima genitalne bradavice, a 15% je zahvaćeno supkliničkom infekcijom HPV-a [15]. Takve promjene, kao i condylomata plana, uzrokovane su HPV-tipovima niskog rizika. Na koži anogenitalne regije vidljive su papulozne, pendularne ili papulomatozne promjene sklone konfluiranju sa širenjem u mokraćnu cijev, analni kanal i rodnicu [7]. Condylomata acuminata specifično ipak zahvaća distalni dio korpusa penisa ili prepucij, odnosno vulvu kod žena, te analnu regiju oba spola. U unutrašnjosti vagine može zahvatiti intrauretralni, ingvinalni ili perinealni dio. Sve se više važnosti pridaje i intrauretralnim kondilomima zbog mogućnosti prijenosa HPV-a i u dijelove mokraćnog sustava, a samim time i povezanosti istih s pojavom karcinoma prostate i mokraćnog mjehura [16]. Najveći dio šiljastih kondiloma uzrokovan je HPV-tipovima 6 i 11, no osim njih izolirani mogu biti tipovi 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 i 54. Prema tome, bez obzira na njihovu "benignu" kliničku manifestaciju, mogu biti izvor infekcije visokorizičnim tipom te predstavljati onkogeni potencijal. Premda asimptomatski, mogu uzrokovati smetnje poput svrbeža, pečenja, bolnosti, krvarenja nakon spolnog odnosa te opstrukciju urinarnog trakta. Veličina im varira, obično 1-3 mm, no mogu biti izrasline veličine nekoliko kubičnih centimetara, u boji kože, bjelkasto ili tamno pigmentiranih [22]. Anogenitalnu regiju zahvaćaju i Buschke-Lowenstein tumor (Giant condyloma) tj. gigantski kondilomi [7]. Mogu narasti do veličine muške šake, no uglavnom su uzrokovani HPV tipovima 6 i 11, pa kod njih ne nalazimo znakove zloćudnosti [16]. Pripadaju grupi semimalignih verukoznih karcinoma i iako su lokalno invazivni, rijetko metastaziraju. Njihova invazivnost potencijalno može biti inicirana provociranom radioterapijom [22]. Prezloćudno-zloćudne promjene obuhvaćaju CIN (cervikalnu intraepitalnu neoplaziju), AIS (adenokarcinom in situ cerviksa), VAIN (vaginalna intraepitalna neoplazija), VIN ( vulvarna intraepitalna neoplazija), PIN (penilna intraepitalna neoplazija) i AIN (analna intraepitalna neoplazija). Karcinom vrata maternice uglavnom nastaje iz CIN III, no za razvoj prezloćudne u zloćudnu promjenu potrebno je 8-20 godina [22].

Histološkom klasifikacijom promjena stanica koje uključuju promjenu rasporeda, nejednakost u veličini stanica i jezgara, poremećaju sazrijevanja moguće je određenu promjenu prepoznati kao jedan od tri stupnja cervikalne intraepitalne neoplazije [10].

- CIN I (dysplasia gradus levioris, SIL niskog rizika) jest najblaži oblik promjene višeslojno pločastog epitela cerviksa, a mjereno od bazalne membrane ne zahvaća više od trećine epitela [10]. Predstavlja blagu displaziju epitela, a u 50% slučajeva dolazi do

spontanog povlačenja. U 30% slučajeva perzistira, dok se u 20% razvija u CIN II unutar 10 godina [8].

- CIN II (dysplasia gradus medii, SIL visokog stupnja) čini umjerenu displaziju, a obuhvaća srednje teške promjene koje zahvaćaju manje od dvije trećine višeslojno pločastog epitela. Karakterizirana je povećanim sadržajem kromatina i abnormalnim mitozama [10].
- CIN III (dysplasia gravis ili carcinoma in situ, SIL visokog rizika) označava tešku displaziju ili karcinom nultog stupnja. Zauzima cijelu debljinu višeslojno pločastog epitela ili više od dvije trećine debljine. Moguća je pojava koilocita u promijenjenu epitelu [10].
- Carcinoma planocellulare in situ (CIS) obuhvaća poremećaj duž cijele debljine epitela bez prelaska njegovih okvira odnosno bez probijanja bazalne membrane. Često se širi prema cervikalnom kanalu, a isti dijagnosticiran na bioptičkom materijalu odnosno „punch“ – biopsiji vrata maternice može označavati i samo periferni dio invazivnog karcinoma cerviksa [10].

Perzistirajuća infekcija koja traje dulje od 2 godine smatra se vodećim uzrokom pojave karcinoma vrata maternice. Pojavnost karcinoma vrata maternice znatno je viša od pojave karcinoma penisa. Razlog tome je tkivo penisa koje je manje podložno onkogenom potencijalu. Karcinomi in situ vanjskog genitalnog područja su: bowenoidna papuloza, erythroplasia querat, morbus Bowen, leukoplakija i planocelularni karcinom [22]. Bovenoidna papuloza tj. bowenoid papulosis često se, kao i erythroplasia querat, javlja u mlađih muškaraca [7]. Te se tvorbe sastoje od multiplih papula najčešće na valjskome spolovilu [16]. Kod bovenoidne papulose dominiraju promjene slične bradavicama, a u erythroplasii querat postoje eritematozna, ograničena područja baršunaste površine [7]. Histološki papuloze mogu nalikovati na morbus Bowen ili spinocelularni karcinom, a najčešće izoliran je HPV tip 16 [16]. Histološka slika erythroplasie querat odgovara HSIL-u [22]. Karcinomi anusa obično se razvijaju iz AIN-a te u 28% kod kroničnih, analnih i perianalnih kondiloma. Iako se pojavljuju kod oba spola, veća je incidencija pojave kod žena i homoseksualnih muškaraca. Osim toga, pojavnost je znatno veća kod HIV-pozitivnih muškaraca te se procjenjuje da obolijeva svaka 35 na 100 000 ljudi [22]. Od kožnih promjena izazvanih HPV tipovima, mogu se izdvojiti verrucae vulgares, plantarne veruke, ravne (juvenilne) i epidermodysplasia verruciformis koje se uglavnom razvijaju u djetinstvu, a maligno alteriraju u 50% slučajeva tijekom 30-ih ili 40-ih godina života [7]. Obične bradavice se uglavnom mogu pronaći kod djece s prevalencijom od 4-20%, plantarne bradavice kod

adelescenata, a juvenilne se javljaju najrjeđe i uglavnom kod djece [15]. Od ostalih manifestacija HPV-a mogu se pronaći papilomi grkljana, rekurentne respiracijske papilomatoze i Heckova bolest koju karakterizira fokalna epitelna hiperplazija oralne sluznice [7].

### 3.1.7. Liječenje HPV-a

Unatoč svakodnevnom napretku moderne medicine, još uvijek nije utvrđeno specifično protuvirusno liječenje HPV-a. Kožne bradavice bez liječenja mogu nestati nakon 3 do 24 mjeseca u 60-70% slučajeva [7]. Zbog toga se liječenje zasniva na uklanjanju aktivnih promjena HPV-a. Takvo liječenje omogućuje izbjegavanje progresije bolesti i zaraze drugih osoba [23]. Kondilomi su promjene koje zahtijevaju takve intervencije iako su rezultati često skromni zbog recidiva koji se javljaju u 25% slučajeva. Postoje različite metode uklanjanja istih, ali bez obzira na to, postotak vraćanja iznosi 30-70% tijekom 6 mjeseci od liječenja [7]. Terapija izbora ovisi o morfologiji, broju i distribuciji kondiloma. Oni mekani, bez keratina, mogu se ukloniti podofilinom, podofilotoksinom i trikloroocetnom kiselinom, dok s druge strane keratinizirani dobro reagiraju na fizikalne ablativne zahvate – krioterapiju, eksciziju ili elektrokauterizaciju. Oba tipa kondiloma dobro se liječe imikvimodom [7]. U novije vrijeme može se koristiti i laser (ultrapulsni CO<sub>2</sub>, Ar i Er: YAG laser), interferoni kao sistemska imunoterapija i lokalno. Kod liječenja šiljastih kondiloma u obzir treba uzeti stanje bolesnika, te lokalizaciju i proširenost istih [15].

Samo liječenje se prema vrsti može podijeliti na:

- Ablacijske zahvate koji uključuju krioterapiju tekućim dušikom koja uklanja kondilome u 63-88% slučajeva, gdje se pritom kondilomi vraćaju u 0-39% slučajeva; lasersku terapiju koja ih uklanja u 27-89% slučajeva, a u manje od 7-45% se vraćaju; te kiruršku eksciziju pri čemu kondilomi nestaju u 89-93% slučajeva, a pritom se vraćaju u 0-29% slučajeva [7].
- Imunomodulatore koji obuhvaćaju terapiju imikvimodom koja uništava kondilome u 50-62% slučajeva, pri čemu se isti vraćaju u 13-19% slučajeva, te terapiju interferonom intralezijski/sistemijski/lokalno. Terapija interferonom lokalno od navedenih ima najmanji postotak vraćanja kondiloma, a iznosi 6% [7].
- Sredstva s fizičkim ili kemijskim djelovanjem, koja uključuju podofilin koji uklanja kondilome u 32-79% slučajeva, a isti se vraćaju u 11-65% slučajeva; podofilotoksin s pragom uspješnosti uklanjanja kondiloma u 42-88% slučajeva, i vraćanjem istih u 10-

91% slučajeva; trikloroctenu kiselinu čiji je pozitivna učinak na uklanjanje kondiloma 50-81%, dok se vraćaju u 36% slučajeva; te 5-fluorouracil epinefrin gel koji ima uspješnost uklanjanja istih od 61% [7].

- Antimikrobne lijekove koji obuhvaćaju cidofovir i BCG. Cidofovir ima uspješnost uklanjanja kondiloma od 47% no njihov se učinak još uvijek ispituje [7].

Iako se o HPV-infekciji prvotno govori kod ženskog spola, aspekt liječenja istog često se zanemaruje kod muškaraca. Naime, bez obzira na liječenje infekcije kod žene, ako se ista zanemaruje i ostane neliječena kod muškaraca, recidivi su neizbježni [15].

Liječenje kod kuće moguće je primjenom podofilotoksina ili imikvimoda. Podofilotoksin djeluje otrovno na diobu stanice. Kod kondiloma penisa primjenjuje se 0.5%-tna otopina, dok se 0.15%-tna primjenjuje kod liječenja promjena vulve i anusa. Opcija liječenja je svaka dva dana, tijekom 3 tjedna ili dvaput na dan tijekom 3 dana nakon čega se nastavlja s 4 dana stanke i tako u 4 ciklusa. Isti je teratogen pa je u trudnoći kontrainciran. Druga opcija kućnog liječenja jest terapija imikvimodom. 5%-tna krema se koristi uvečer, dok se ujutro ispire. Nakon aplikacije treba proći najmanje 6-10% prije ispiranja iste. Koristi se 3 puta tjedno, najdulje 16 tjedana, a isti se ne koristi u trudnoći [7].

U medicinskoj ustanovi može se koristiti podofilin za destrukciju kondiloma, 15-25%-tna otopina, uz primjenu 1-2 puta tjedno, ispiranje nakon 4 sata od aplikacije i liječenje tijekom 4 tjedna. Teratogen je i kontraindiciran u trudnoći, a prema Kroghu, 20% manje učinkovitiji od podofilotoksina. 80-90%-tna trikloroctena kiselina primjenjuje se jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a 5-fluorouracil kao 5%-tna krema primjenjuje se 5-7 dana uz ispiranje nakon 3-10 sati od aplikacije. Kontraindiciran je u trudnoći. Interferon se primjenjuje kao krema ili se injicira u leziju (1 mil. i.j.), tri puta tjedno, u 4 tjedna. 1%-tna cidofovir krema upotrebljava se jednom svaki drugi dan tijekom 5 dana u najviše 6 ciklusa, a ispire se 4 sata od aplikacije. BCG jest cjepivo koje je pokazalo svoju učinkovitost u liječenju HPV-infekcije. Ispitivanja su pokazala učinkovitost lokalne primjene u 6 od 10 ispitanika, u 1 djelomično, a neuspješno u troje [7].

Ablativne metode zahtijevaju anesteziju, zahtjevnije su i ostavljaju ožiljak. Lokalni anestetik daje se bez adrenalina prilikom injiciranja u penis ili oko klitorisa. Krioterapija tekućim dušikom predstavlja prvu metodu izbora, a pokazuje veliku učinkovitost. Primjenjuje se svakih nekoliko tjedana, a može i tijekom trudnoće. Liječenje laserom je najskuplje, ali i najučinkovitije. Pokazuje uspješnost od čak 82% [7].

Ukoliko infekcija zahvaća kožu anogenitalnog područja liječenje se zasniva na lokalnoj terapiji ili kirurškoj eksciziji. Kod infekcije koja je zahvatila uretralni otvor, kao metoda liječenja koristi se krioterapija, elektrokirurgija, podofilotoksin ili imikvimod. Kod infekcije analnog područja koristi se trikloroctena kiselina, krioterapija, laser i elektrokirurgija. Međutim, ako je infekcija zahvatila cerviks maternice može se koristiti krioterapija ili trikloroctena kiselina ako nema znakova CIN-a. No, ako su promjene progredirale u CIN, preporučuje se elektroekscizija velikom omčom (engl. Large Loop Excision of the Transformation Zone – LLETZ) ili konizacija [7]. Monitoring i citologija cerviksa važan su faktor u dijagnostici i liječenju CIN-a, što potvrđuje i istraživanje učinjeno u 2006. (D. Verša Ostojić i sur.), na 251 slučaju, dvije godine nakon konizacija ili LLETZ-a. Histološki pozitivan CIN I nađen je u 234 (93,2%) žene, dok je abnormalna citologija nađena u 33 (6,5%) žene. Postoperativni tretman HPV-a učinjen je na 159 žena, od kojih je u 25 (15,7%) bio uspješan. Potpuni nastavak citološke kontrole s najmanje 3 Papa-testa u 2 godine, registriran je u samo 146 (58,2%) žena. Upravo to pokazuje kako je provođenje HPV testova od iznimne važnosti kod žena s rizikom neuspjeha liječenja [24]. Liječenje CIN-a nudi odličnu mogućnost prevencije nastanka cervikalnog karcinoma u velikoj populaciji žena s abnormalnim nalazima cerviksa (G. Grubišić i sur.) [25]. Prije ili kasnije, CIN prelazi u invazivni karcinom, stoga je praktično istu odstraniti, najčešće konizacijom. Međutim, zahvat podrazumijeva protokol prema kojem se određuje indikacija za isti. Prema tome, indikacije za zahvat uključuju sumnjivu, ali ne i dijagnosticiranu biopsiju cerviksa maternice na invazivni rak, neodgovarajuću kolposkopsku pretragu u smislu cervikalne ili vaginalne atrofije, vaginalnih suženja, stenoze endocervikalnog kanala te promjena materničnog vrata uslijed drugih bolesti; pozitivan ekskohleat što upućuje na visokorizični SIL ili invaziju, te potvrđenu SIL promjenu visokog stupnja u citološkom razmazu, ali nepotvrđenu biopsijom ili ekskohleacijom endocerviksa [10]. Kontraindikacija za konizaciju jest sumnjiva promjena na invazivni karcinom na cerviksu maternice. U tom slučaju biopsija je dovoljna kako bi se ista dijagnosticirala. Čak 30% pacijentica se prilikom ili nakon konizacije susreće s komplikacijama. Najčešće su obilnije krvarenje tijekom ili post-operativno, upala ili stenoza endocervikalnog kanala. Posljedice kod opsežnog konusa, ožiljkastog krvarenja i kratkog endocervikalnog kanala obuhvaćaju nedostatak cervikalne sluzi i neplodnost [8].

### **3.1.8. Prevencija HPV-a**

Prevencija virusa može se podijeliti u dvije skupine, primarnu i sekundarnu. Iako specifično protuvirusno liječenje još nije utvrđeno, kao primarna prevencija koristi se cjepivo [7]. Danas postoje dvije vrste vakcine: terapijska i profilaktička. Terapijsko cjepivo koristi se za



eliminaciju postojeće HPV-infekcije i za djelovanje na tumore povezane s HPV-om. U proizvodnji takvog cjepiva rabe se E6 i E7 bjelančevine, a za cilj ima uspostavu stanične imunosti. Ovo je cjepivo još uvijek u fazi ispitivanja i nije odobreno za upotrebu [22]. Profilaktična cjepiva su dostupna u dva oblika: kvadrivalentno i bivalentno. U Hrvatskoj su odobrena oba, kvadrivalentno – Gardasil i bivalentno – Cervarix. Međutim, ista se još uvijek ne nalaze u kalendaru obveznog cijepljenja jer djelujući na samo neke tipove ne pružaju potpunu zaštitu. Zbog toga programi probira, odgovorno spolno ponašanje i redovito testiranje na preinvazivne promjene cerviksa maternice još uvijek čine glavnu crtu obrane od HPV-infekcije i posljedica koje ista donosi [7]. Zbog sve niže dobi stupanja u prvi spolni kontakt, što na sebe povlači i više spolnih partnera tijekom aktivnog spolnog života, a time i povećan rizik obolijevanja od HPV-infekcije, svake godine od STD (Sexual Transmitted Disease) oboli više od 400 milijuna ljudi, a 60% ih je mlađe od 25 godina (J. Dabo, Đ. Malatestinić, S. Janković, M. Bolf Malović, V. Kosanović) [26]. Zbog toga se preporučuje cijepljenje osoba ženskog spola između 11. i 12. godine [7]. Cervarix je u upotrebu stavljen tek sredinom rujna 2008., dok je upotreba Gardasil-a odobrena u ožujku 2007. godine [27]. Osim cjepiva, kao zaštitni učinak na HPV-infekciju i prevenciju karcinoma vrata maternice, pokazalo se djelovanje mikrobicida. Spermicid nonoxymol-9 ne pruža zaštitu protiv HPV-a, no sodium dodecyl sulfates (SDS) inaktivira HPV [7].

Prema statističkim podacima, dosad je u svijetu primljeno preko 20 milijuna doza cjepiva [27]. Bivalentno cjepivo djeluje na HPV tipove 16 i 18, a kvadrivalentno uz tipove 16 i 18, djeluje i na HPV 6 i 11. Ista su odobrena za primjenu u osoba u dobi od 9 do 26 godina, no nisu za one mlađe od 9 i starije od 26 godina. [7]. Kvadrivalentno cjepivo Gardasil proizvodi tvrtka Merck & Co. Inc. (USA). Ono ne sadrži živi virus, nego djeluje putem L1 bjelančevina koja tvore VLP (virus-like particles) tipova 6, 11, 16 i 18. L1 bjelančevina spontano stvara prazne kaspide navedenih tipova virusa [27]. L1 bjelančevine potiču stvaranje zaštitnih protutijela, bez uzrokovanja infekcije. Samo je cjepivo napravljeno od kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) čime je tehnologijom rekombinantne DNA dobiven gen kojim se stvara L1 bjelančevina [7]. Cjepivo sadrži i aluminij, tj. aluminijev-hidroksifosfat-sulfat koji djeluje kao adjuvans i kao dodatno ubrzanje kojim se odvija reakcija. Bivalentno cjepivo Cervarix proizvodi tvrtka GlaxoSmithKline Biologicals (Belgija), a sadrži L1 bjelančevine VLP tipova 16 i 18 [27]. Kao dodatak, cjepivo sadrži i adjuvantni sustav ASO4 koji potiče imunski sustav domaćina i produljuje trajanje zaštite od infekcije [7].

#### □ **Doziranje i način primjene**

Cjepivo je namijenjeno za intramuskularnu primjenu, a daje se u tri doze po 0,5 ml. Prva doza daje se nulti dan, zatim druga nakon dva mjeseca od prve, a treća šest mjeseci nakon druge doze. Cjepivo je slično onom protiv virusa hepatitisa B, koje ima i amnestički odgovor, odnosno brz porast titra protutijela nakon docijepljenja [7]. Različita literatura navodi različito trajanje seropozitiviteta. On je prisutan 6 [27] ili 5 godina, [7] ali se još uvijek provode istraživanja. Još uvijek se ne zna hoće li se pokazati potreba da booster-dozom nakon šest godina od cijepjenja. Kod oba cjepiva spominje se i djelomična, križna zaštita (cross protection) na neke bliske tipove virusa [27]. Učinkovitost cjepiva na određene tipove virusa je velika. Za tipove 6, 11, 16 i 18 iznosi 89,5%. Njegovo djelovanje na CIN uzrokovan navedenim tipovima iznosi 100%, a na genitalne bradavice 98,9% [7].

Za razliku od primarne, sekundarna prevencija obuhvaća liječenje preinvazivnih lezija, što obuhvaća metode probira kojima se mogu podvrći žene [27]. Program prevencije obuhvaća redovito uzimanje citološkog razmaza po Papanicolauu (Papa-test) te HPV-testiranja koja su omogućena dvama testovima: HPV DNA (HYBRID CAPTURE 2 test) za utvrđivanje “grupne pozitivnosti” na HPV tipove visokog ili niskog rizika, i PCR-test za utvrđivanje genotiva HPV-a [7].

#### □ **Sigurnost i neželjeni učinci cjepiva**

Premda je cjepivo visoko učinkovito i odobreno za primjenu, kao i svako drugo, sadrži neke lokalne i sustavne neželjene učinke. Podaci o sigurnosti dostupni su iz nekoliko istraživanja i ukupno 11 778 ispitanika koji su primili cjepivo i 9 686 osoba koje su primile placebo. Najčešća nuspojava bila je bol na mjestu primjene, nakon čega je sljedilo crvenilo i lokalna otekline. Takve lokalne nuspojave bile su u najviše slučajeva blagog oblika. Od sustavnih nepoželjnih učinaka najčešća je bila povišena tjelesna temperatura, mučnina i nazofaringitis. Od ostalih mogu se istaknuti vrtoglavica, proljev, povraćanje, mialgija, kašalj, zubobolja, infekcija gornjeg dišnog sustava, malaksalost, artralgija, nesаница i nosna kongestija. Važno je napomenuti kako su sustavne nuspojeve češće bile prijavljivane nakon prve doze cjepiva. Teške nepoželjne nuspojave pojavile su se u manje od 0,1% ispitanika, od čega se mogu istaknuti: bronhospazam, gastroenteritis, glavobolja/hipertenzija, krvarenje iz rodnice i poremećaji pokretljivosti [7].

### 3.1.9. Infekcija HPV-om u trudnoći

Prilikom dijagnoze HPV-infekcije u trudnoći, kao lokalno liječenje koriste se neki oblici gelova i krema koji za to vrijeme nisu teratogeni. Međutim, kod preinvazivnih lezija nije indicirana nikakva terapija, pa čak ni ako se radi o carcinoma in situ. Bolesnica iznosi trudnoću do kraja, a ako je citološki nalaz nejasan, radi se kolposkopija kako bi se isključio invazivni karcinom. Ukoliko kolposkopija pokaže invaziju, sljedeći korak koji se radi jest klinasta biopsija. Ako ista bude pozitivna na invaziju, radi se konizacija [10]. Dva čimbenika povezana s nastankom karcinoma cerviksa uključuju visok paritet i mlađu dob iznošenja prve trudnoće. Nadalje, hormonske promjene u trudnoći (povećana razina estrogena i progesterona) mogu utjecati na imunost sustav rezultirajući perzistencijom HPV-a te progredacijom u CIN i cervikalni karcinom. Neka istraživanja nisu dokazala veću prevalenciju virusa tijekom trudnoće, dok druge jesu. Također, smatra se kako je veća prevalencija HPV-a u trudnoći povezana sa smanjenim imunostnim odgovorom protiv istog tijekom prva dva trimestra s nadoknadom u trećem trimestru. Za sada nije pronađena povećana HPV prevalencija kod trudnica u prvom i drugom trimestru uspoređenih s trećem trimestru i puerperiju (Channa E. Schmeink, Willem J.G. Melchers i sur.) [28]. Istraživanje pokazuje kako vrlo mali broj žena u godini nakon porođaja prima cjepivo protiv HPV-a, i to >2% ispitanica. Žene koje su cjepivo primile, imale su abnormalni nalaz Papa-testa (Kimberly A. Kilfoyle i sur.) [29]. Jedno je istraživanje (Mariusz Skoczyński, Anna Gofdzicka-Józefiak, Anna Kwavniewska) dokazalo povezanost između učestalosti bukalnog HPV-a kod majki i novorođenčadi, a dokazana je i transmisija s majke na dijete prije, tijekom i nakon porođaja [30].

## 4. Onkološki potencijal HPV-a

Postoji mnogo onkoloških stanja za koja se smatra kako su povezana s infekcijom, uključujući i karcinom cerviksa. Poznato je kako isti ne postoji bez infekcije HPV-om. Osim malignih promjena vrata maternice, HPV-infekcija odgovorna je i za nastanak karcinoma stidnice i rodnice [7].

### 4.1. Karcinom stidnice (ca. vulvae)

Karcinom stidnice nastaje iz pločastih stanica, a čini oko 5% zloćudnih tvorbi ženskog spolnog sustava. U Europskoj Uniji učestalost istog iznosi 2-3/100 000 žena. Petogodišnje preživljavanje bez limfnih metastaza je veće od 90%, a s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima iznosi 50-60% [7]. Preživljavanje kod karcinoma u 1. stadiju iznosi 90%, a učestalost regionalnih limfnih metastaza 5-10,5%, kod 2. Stadija 81%, a metastaze se pojavljuju u 18,5-29,8% slučajeva, u 3. stadiju preživljavanje iznosi 68%, a u 4. stadiju 20%. Omjer zahvaćenosti metastaza u 3. i 4. Stadiju jest 60-66% prema 84-100% [8]. Obično nastaje iz diferencirane intraepitelne neoplazije vulve, čime se stvara dobro diferencirani keratinizirajući pločasti karcinom. Starije žene oboljevaju češće te imaju lošiju prognozu. Preko jednostavne vulvarne intraepitelne neoplazije nastaje tip karcinoma koji je bazaloidno-kondilomatozan. Uglavnom zahvaća žene mlađe od 45 godina, a povezan je s infekcijom HPV-a visokorizičnih tipova. Taj tip karcinoma ima bolju prognozu [7]. U 70% slučajeva nalazi se na velikim i malim usnama, a najčešća je pojavnost na velikim. Moguća je pojava "kissing lesions", lezija koje se zbog anatomskih karakteristika dodiruju. Prvi subjektivni znak je peckanje i svrbež iako postoje i asimptomatski oblici bolesti. Dobro diferencirani oblik se širi minimalno, dok slabo diferenciran i anaplastični oblik zaziru u duboku invaziju. Karcinom se uglavnom širi limfnim putovima, a dijagnosticirana odsutnost metastaza u Cloquetovom limfnom čvoru predstavlja povoljnu dijagnozu. Limfne metastaze mogu se naći u 20-58% ingvinalnih i 4,6-16,1% zdjelčnih limfnih čvorova. Kao izuzetak, spominje se verukozni karcinom stidnice, koji nema sposobnost metastaziranja. Liječenje je kirurško te se uglavnom sastoji od radikalne vulvektomije s odstranjenjem površinskih i dubokih ingvinalnih limfnih čvorova za opsežne promjene, te ablativne metode i primjena topičke terapije za stadij 0 i karcinoma in situ. Tumor s invazijom manjom od 1 mm, koji nema distrofije, naziva se mikroinvazivni tumor stidnice, a u liječenju istog koristi se široka ekscizija kože i potkožja bez odstranjenja limfnih čvorova. Melanom stidnice je vrlo rijedak primjer zloćudnih tumora te čini svega 8% svih zloćudnih oboljenja stidnice, a vrh incidencije ima u osoba 55 godina starosti. Pigmentiran je, uzdignut i s mogućim

ulceracijama, pa se lako uoči kliničkim pregledom. Morbus Paget histološki je istovjetan Pagetovoj bolesti dojke, a građen je od skupine krupnih anaplastičnih stanica. Bolesnice kao najčešći simptom navode svrbež, a dijagnosticira se na temelju kliničkog pregleda i biopsije. Liječenje je kirurško, odnosno radi se ekscizija lezije [8].

## **4.2. Karcinom rodnice (ca. vaginae)**

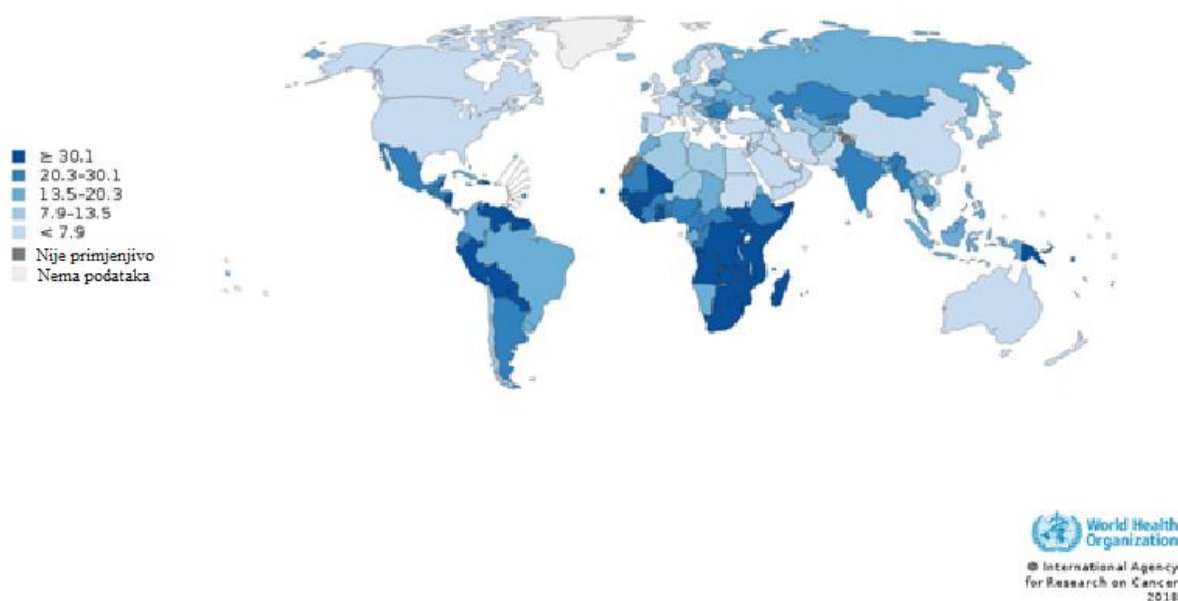
Karcinom rodnice jest rijedak primjer zloćudnih promjena genitalnog područja žena s pojavnosti u razvijenim zemljama od 0,5-0,7/100 000 žena [7]. Kao primarni karcinom pojavljuje se rijetko, obuhvaća 1-2% svih zloćudnih oboljenja, dok se sekundarno pojavljuje nešto češće. Najčešći je rak pločastih stanica u žena u 35-70 godin te se temelji na osobinama raka vrata maternice. Od subjektivnih simptoma javlja se pojačani iscjedak i povremena krvarenja, a često su isti i jedini simptomi. Prvotno se širi površinski, po rodničnoj stijenci, dok se udaljene metastaze mogu pronaći u jetri i plućima. Adenokarcinom se pojavljuje u oko 15% slučajeva zloćudnih bolesti rodnice, a najčešće se javlja između 17. i 21. godine života. Sarkomi i melanomi se javljaju najrjeđe. Rani stadiji karcinoma liječe se kirurški i zračenjem, a uznapredovali samo zračenjem. Adenokarcinom svijetlih stanica nađen je u žena čije su majke tijekom trudnoće konzumirale dietilstilbestrol. Liječi se radikalnom histerektomijom, te zdjeličnom limfadenektomijom, a petogodišnje preživljavanje iznosi 88% [8].

## **4.3. Karcinom vrata maternice (carcinoma cervicis, ca. cervicis)**

Karcinom vrata maternice je uglavnom bolest koja zahvaća žene mlađe dobi. Najveća incidencija je između 35. i 50. godine, a s obzirom da se sve veći broj žena odlučuje za reprodukciju nakon navršene 30. godine, može se reći kako bolest utječe na daljnji razvoj vrste [7]. Prosječna dob postavljanja dijagnoze invazivnog karcinoma vrata maternice jest od 45. do 47. godine, iako se sama bolest javlja znatno ranije [8]. Pretpostavka je da od trajne infekcije HPV-om do razvoja invazivnog karcinoma prođe 7-10 godina, pa se prema tome može zaključiti kako mjesta za prevenciju ima napretek. Međutim, razlog kasnog dijagnosticiranja bolesti leži u oportunističkom programu probira. Žene na pregled dolaze samoinicijativno, pa se pretpostavlja kako je svega 30-35% ženske populacije pokriveno ovom metodom probira [7].

### 4.3.1. Epidemiologija

Karcinom materničnog vrata prema najnovijim statističkim podacima zauzima 4 mjesto kao najčešći karcinom u žena i 7 mjesto kao najčešći karcinom općenito. U 2012. Godini zabilježeno je 528 000 novih slučajeva, i to najčešće u slabije razvijenim regijama svijeta (85%). Iste te godine u svijetu je zabilježeno 266 000 smrti od istog, odnosno 7,5% slučajeva smrti kod žena. 9 od 10 smrti zbog tog karcinoma zahvaća slabo razvijene dijelove svijeta, jugozapadnu Afriku, Južnu Ameriku i jugoistočnu Aziju. Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. International Agency for Research on Cancer –IARC) za 2012. godinu, karcinom cerviksa zauzeo je 3. mjesto po prevalenciji kod žena na svjetskoj razini, odmah nakon karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma, sa 406 210 slučajeva godišnje. Također zauzeo je 4. mjesto po smrtnosti između najčešćih karcinoma u žena, sa 265 672 smrtnih slučaja godišnje, i 4 mjesto po incidenciji u žena, sa 527 624 slučaja godišnje. Statistika za Hrvatsku pokazuje da je karcinom cerviksa na 9 mjestu po incidenciji za žene, a 325 slučaja godišnje, te na 8. Mjestu po prevalenciji, sa 275 slučajeva godišnje [30].



*Slika 4.3.1.1 Incidencija karcinoma materničnog vrata u žena standardizirana prema dobi (incidencija/100 000 žena) (engl. Estimated age-standardized rates (World) of incident cases, cervical cancer, worldwide in 2012)*

*Izvor: IARC*

### 4.3.2. Invazivni karcinom pločastog epitela

Karcinom pločastih stanica zauzima prvo mjesto kao najčešći tip karcinoma materničnog vrata, s učestalošću od 75-85%. Taj skvamozni karcinom se najčešće javlja nakon epitelne alteracije na zoni prelaska pločastog u cilindrični epitel. Jasna etiologija nastanka nije potpuno razjašnjena iako postoje pretpostavke za mogućnost obolijevanja. Tako su pod povećanim rizikom osobe s nižim socioekonomskim statusom, osobe koje imaju ili su preboljele neku spolno prenosivu bolest (engl. Sexual transmitted disease – STD), osobe koje su vrlo rano stupile u prvi spolni odnos te one s ranom dobi prve trudnoće (>20 godina starosti), one s većim brojem porođaja, promiskuitetnim navikama i konzumacijom duhana. Većina rizičnih faktora za obolijevanje od karcinoma vrata maternice poklapa se s onima za obolijevanje od infekcije HPV-om [8]. U posljednja tri desetljeća incidencija istog je znatno smanjena, i to za 50%. Također, smanjio se i broj smrtnih slučajeva što se može zahvaliti ranom otkrivanju i liječenju te držanju pod kontrolom prekanceroznih pojava koje još nisu progredirale u više stadije kod kojih je terapija i najuspješnija [10].

Kliničko stupnjevanje određuje se prije početka terapije. Važno je prema protokolu odrediti točni stadij bolesti, no ukoliko je on nejasan, odabire se manje napredovali [10]. Najčešće korištena je FIGO klasifikacija (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) koja se temelji na utvrđenoj lokalnoj proširenosti tumora kliničkim pregledom [32]. Tablica 3.2 pokazuje klasifikaciju karcinoma vrata maternice prema TNM i FIGO klasifikaciji.

TNM	FIGO	KIRURŠKO-PATOLOŠKI NALAZ
TX		Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti
T0		Nema dokaza primarnog tumora
Tis		Ca in situ (preinvazivni karcinom) <i>Carcinoma in situ</i>
T1	I	Invazivni rak vrata maternice ograničen na maternicu
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran samo mikroskopski sa maksimalnom invazijom strome u dubinu od 5 mm i maksimalnim horizontalnim širenjem od 7 mm
T1a1	IA1	Invazija strome $\leq$ 3 mm u dubinu, horizontalno širenje $\leq$ 7 mm
T1a2	IA2	Invazija strome $>$ 3 mm ali $\leq$ 5 mm, horizontalno širenje $\leq$ 7 mm
T1b	IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od stadija IA2
T1b1	IB1	Klinički vidljiva lezija $\leq$ 4 cm u najvećoj dimenziji
T1b2	IB2	Klinički vidljiva lezija $>$ 4 cm u najvećoj dimenziji
T2	II	Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu vagine
T2a	IIA	Tumor se ne širi na parametrije
T2a1	IIA1	Klinički vidljiva lezija $\leq$ 4 cm u najvećoj dimenziji
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija $>$ 4 cm u najvećoj dimenziji
T2b	IIB	Tumor se širi na parametrije
T3	III	Tumor vrata maternice se širi do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu vagine, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje Bubrega
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu vagine ali ne ide do zidova Zdjelice



T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega
T4	IVA	Tumor se širi na sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma i/ili se širi izvan male zdjelice
NX		Ne može se procijeniti status regionalnih limfnih čvorova
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima
N1		Prisutne su presadnice u regionalnim limfnim čvorovima
M0		Nema udaljenih presadnica
M1	IVB	Prisutne su udaljene presadnice

*Tablica 4.3.2.1 Klasifikacija karcinoma vrata maternice po TNM i FIGO klasifikaciji.*

*Izvor: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju,*

S obzirom na dubinu invazije strome razlikuje se carcinoma planocellulare cervicis uteri cum invasione minimali s invazijom strome do 1 mm, “pravi” mikrokarcinom za koji je karakteristična invazija strome do 5 mm, te poseban oblik carcinoma invasium occultum, budući da ga se rutinskim ispitivanjima ne može otkriti, iako doseže do 3 mm u dubinu ili zahvaća vaskularne prostore [10].

Zbog progresije karcinoma, isti nakon nekog vremena postaje vidljivim golim okom kao tamnija granularna zona, a može biti sklona i kontaktnom krvarenju. 2 osnovna makroskopska izgleda su egzofitično/papilomi koje karakteriziraju krhke papilarne mase koje imaju tendenciju krvarenja i nekroze i rjeđi endofitični oblik kod kojeg novotvorina urasta u cervikalni kanal. Prema histološkoj slici mogu se razlikovati tri osnovna tipa karcinoma: keratinizirajući, nekeratinizirajući velikih stanica i sitno stanični tip (sitnostanični nekeratinizirajući). Keratinizirani tip sadrži krupne, dobro diferencirane stanice na žarištima orožnjavanja. Velikostanični nekeratinizirani tip najčešći je tip karcinoma pločastog epitela, a sastoji se od umjereno diferenciranih stanica s krupnim, okruglastim jezgrama te ne sadrži znakove orožnjavanja. Verukozni karcinom može se češće pronaći na stidnici nego li na vratu maternice, papilarno je strukturiran, raste egzofitično i nema metastaza pa se kirurški odstranjuje. Kondilomatozni karcinom sličan je pločastom karcinomu, ali ima jasne kondilomatozne promjene. Papilarni karcinom predstavlja rijetku inačicu pločastog karcinoma te nema kondilomatoznih promjena. Izgledom podsjeća na karcinom sluznice mokraćnog mjehura.

Karcinom koji podsjeća na limfoepiteliom građen je od nediferenciranih stanica okruženih stromom, a može biti prožet mononuklearnim stanicama u upali [10].

### 4.3.3. Adenokarcinom

Adenokarcinom, tj. karcinom žljezdanih stanica čini 15-25% svih karcinoma vrata maternice [8]. Učestalost je istog u zadnjih 20 godina porasla na području Hrvatske za 27,1% [10]. Nastaje iz žljezdanih stanica koje proizvode endocervikalnu sluz, a nastaje postupno iz žljezdane endocervikalne lezije - GIL (glandularna intraepitelna lezija) [8]. Najviše pogađa žene u dobi od 55 godina, a očituje se gljivastim, polipodnim ili papilarnim masama [10]. Budući da raste u cervikalnom kanalu, na početku ga nije moguće klinički uočiti. Svojim rastom utječe na izgled vrata maternice koji postaje veći, zdepastiji i poprima oblik bačve. (engl. barrel shaped), a često raste multicentrično [8]. Patogenetski se može podijeliti u dvije skupine od koje je prva podrijetla endocervikalnog cilindričnog epitela, a druga podrijetla endocervikalnog subcilindričnog epitela. Druga je ujedno i lošije prognoze. Najčešći tip adenokarcinoma jest tipični endocervikalni koji se javlja u tri čista ili miješana oblika: endocervikalni tip koji je ujedno i najčešći, građen od cilindričnog epitela; intestinalni tip koji histološki podsjeća na adenokarcinom debelog crijeva; i karcinom sa stanicama prstena pečatnjaka koji se uglavnom miješa s gore navedenim oblicima. Endometriodni tip čini do 30% adenokarcinoma endocerviksa. U tom se području javlja i karcinom svijetlih stanica, tj. adenocarcinoma clarocellulare koji se može javiti kao posljedica prenatalne konzumacije diethylstilbestrola. Adenoma malignum ili adenokarcinom s minimalnom devijacijom jest ima vrlo dobru diferencijaciju, a javlja se vrlo rijetko, te čini svega 1-3% svih cervikalnih adenokarcinoma. Mucinozni tip u svojim stanicama sadrži citoplazmu ispunjenu mucinom, a može biti udružen s tumorskim stanicama koje izgledaju poput prstena pečatnjaka. U rijetku skupinu pripada i serozni adenokarcinom koji je uglavnom loše prognoze. Za razliku od njega, dobro diferencirani viloglandularni tip ima dobru prognozu. Adenokvamozni karcinom obuhvaća 25% svih adenokarcinoma endocerviksa, a histološki se dijeli u zreli, miješani i tip sa stanicama prstena pečatnjaka. Slabije diferencirani oblik istog jest karcinom staklastih stanica, tj. "glassy cell" karcinom. Mukoepidermoidni karcinom sastoji se od zloćudnih pločastih stanica, te je nađen kod mlađih osoba izrazito agresivan. Carcinoma adenoides cysticum (cylindroma) slični tumoru žlijezda slinovnica, a može biti udružen s adenoskvamoznim karcinomom endocerviksa, s kojim izaziva zbrku carcinoma adenoides basalis. U cerviksu se mogu pronaći i karcinoidni tumor i karcinom malih stanica koji su podrijetla neuroendokrinih stanica [10].

#### **4.3.4. Zloćudne novotvorine podrijetla mekih tkiva**

Sarkomi vrata maternice izrazito su rijetki i obuhvaćaju svega 0,5% svih zloćudnih tumora vrata maternice [8]. Obično nastaju od 40-60 godine života a poprimaju oblik cervikalnih masa. Histološki, razlikuju se stromalni sarkom koji je i najčešći, leiomiosarkom te maligni miješani mezodermalni tumor. Drugi tipovi sarkoma obuhvaćaju rhabdomyosarcoma embrionalne dječje dobi – sarcoma botryoides, Wilmsov tumor te adenosarkom. Vrlo rijetko može se pojaviti i maligni limfom [10].

#### **4.3.5. Putovi širenja bolesti**

Karcinom materničnog vrata širi se urastanjem u susjedno tkivo, limfogeno i hematogeno, uglavnom u uznapredovaloj fazi bolesti. Limfogeno se širi u regionalne limfne čvorove, parametrijske, opturatorne, presakralne i limfne čvorove uz unutarnju ilijačnu arteriju. Uz “prvu barijeru” limfnih čvorova, drugu zapreku predstavljaju preponski, paraaortalni i limfni čvorovi uz zajedničku ilijačnu arteriju. Hematogene metastaze mogu se pronaći u plućima i mozgu [8].

#### **4.3.6. Simptomi**

Kao prvi subjektivni znak često se javlja sukrvavi iscjedak, nakon čega slijedi povremeno, bezbolno krvarenje ili prljanje (spotting) nakon kupanja ili spolnog odnosa. Kako bolest napreduje, krvarenja su sve češća, obilnija i dužeg trajanja. Javljaju se bolovi u kralježnici, kukovima i u natkoljenicama zbog pritisk na opturatorni i ishijatični živac. Mogu se javiti dizurične smetnje, edemi donjih udova zbog bloka limfne drenaže te opstruktivna uropatija sa znakovima hidronefroze uz povećane nalaze ureje i kreatinina u uznapredovalim fazama bolesti. U preterminalnoj fazi javlja se hematurija i krvarenje iz rektuma, a krvarenja iz rodnice su vrlo obilna [8].

#### **4.3.7. Dijagnoza**

Bolest se može utvrditi na temelju različite skupine pregleda i pretraga. Prvotno se radi ginekološki pregled u spekulima i retrovaginani palpacijski pregled, a zatim niz drugih kako bi se utvrdio točan stadij bolesti [8]. Kliničkim ginekološkim pregledom moguće je utvrditi veličina tumora i njegovo širenje na vaginu i parametrije te eventualna zahvaćenost mokraćnog mjehura i

rektuma. Klinički pregled nadopunjuje se RTG snimkom torakalnih organa, intravenskom pijelografijom te po potrebi cistoskopijom i rektoskopijom [32]. Kao dijagnostička metoda koristi se i kolposkopija i biopsija, endocervikalna kiretaža, ultrazvučni pregled zdjelice i trbuha, infuzijska urografija, rektosigmoidoskopija, CT, MR, te scintigrafija skeleta [8]. Od ostalih dijagnostičkih metoda radi se KKS, DKS, kompletna biokemijska pretraga krvi, sediment urina i kreatinin-klirens [32].

#### **4.3.8. Liječenje**

Liječenje uglavnom ovisi o progresiji i stadiju bolesti, a može biti: kirurško, zračenje, kemoterapija i kombinirano. Odluka o načinu liječenja uglavnom se donosi timski, ali ovisi i o stavu institucije gdje se liječenje provodi. Povijest kirurškog pristupa karcinoma vrata maternice seže još u 16. I 17. Stoljeće kad se izvodila amputacija cervikalnog tumora. Danas je u kirurškom pristupu liječenja većina liječnika slaže s Rutledgeovom klasifikacijom proširene histerektomije [8].

U mlađih bolesnica koje boluju od mikroinvazivnog tumora stadija IA1, a imaju namjeru rađanja, izvodi se konizacija. Kod invazivnog karcinoma kliničkog stadija IB liječenje je kirurško, kod stadija II liječenje zahtijeva kirurški pristup i zračenje, a u četvrtom stadiju liječenje se izvodi samo zračenjem [10]. Radikalni kirurški pristup sa sobom nose i određene komplikacije kao što su disfunkcija mokraćnog mjehura što se javlja u 1-5% bolesnica, uterovaginalna ili vezikovaginalna fistula zabilježena kod 1-2% bolesnica, zdjelična limfocista koja obuhvaća 1-20% operiranih bolesnica te tromboza zdjeličnih vena sa edemima donjih udova što je zabilježeno u 0,5-4% bolesnica [8].

Liječenje zračenjem prihvatljivo je u stadijima IIB i više te se u istim uglavnom koristi kao jedini oblik liječenja posebice zbog srednje osjetljivosti karcinoma materničnog vrata na isto. Opseg, vrsta i redoslijed primjene zračenja ovisi o progredaciji bolesti. U stadijima gdje je zračenje glavni oblik liječenja, terapija se započinje perkutanom zračenjem, a osim njega može se koristiti intrakavitarno zračenje (brahiterapija), izrada posebnih odljeva rodnice (mulaža) te intersticijsko zračenje. Kao i kirurški pristup, i zračenje ima svoje komplikacije. Kao rane ističu se mučnina, umor, gubitak teka, proljev i cistitis, a nastaju kao posljedica propadanja stanica koje se brzo množe. Kasne komplikacije obuhvaćaju nekrotizirajuće procese u crijevima i mokraćnom mjehuru, infarkte crijeva, obliterirajuće procese te adhezije između crijeva što rezultira subileusom ili ileusom, opstruktivske uropatije te oštećenje živaca zdjelice, a nastaju

zbog poremećene opskrbe krvlju nastale zbog endarteritisa malih arterija pa tkivo propada i zamjenjuje ga vezivno tkivo [8].

Postoperacijsko zračenje preporuča se u slučajevima kad kod bolesnica nisu utvrđene metastaze u limfne čvorove, a tumor je veći od 4 cm, limfokapilarni prostori su ispunjeni karcinomom, karcinom je slabije diferenciran, karcinom je aneuploidni te je u tumoru izražena ekspresija HER-2/neuantigena u stanicama. Liječenje kemoterapeuticima preporučuje se samo u uznapredovalim stadijima (stadij III I viši), a kemoterapija i terapija zračenjem uglavnom se koriste kod bolesnica kod kojih se ne predviđa dugo trajanje života zbog mogućnosti nastanka sekundarnih tumora u ozračenom području [8].

Liječenje recidivirajuće bolesti ovisi o samoj lokaciji recidiva kao i o prije korištenim modalitetima bolesti. Tako se centralni zdjelični recidivi mogu operirati ako su se prije toga zračili. Lokalni recidivi koji nisu zračeni mogu se liječiti radioterapijom sa ili bez kemoterapije. Palijativna kemoterapija najčešće se koristi kao metoda liječenja lokalnih i udaljenih recidivirajućih bolesti [32].

#### **4.3.9. Prognoza i praćenje bolesnica**

Preživljavanje je najvećim postotkom uvjetovano kliničkim stadijem bolesti. Petogodišnje preživljavanje za bolesnice u Ia stadiju iznosi 95-99%, u Ib stadiju 84-91%, u IIa stadiju 75-83%, IIb stadiju 58-67%, u III stadiju 34-45% te u IV stadiju 7-14%. Osim kliničkog stadija, značajnu ulogu u prognozi bolesti imaju i neke karakteristike tumora. Tako lošiju prognozu imaju oni čiji je promjer veći od 3 cm, slabije diferencirani, oni čije su stanice zahvatile limfokapilarne prostore, aneuploidni te oni koji imaju izraženiju ekspresiju HER-2/neuantigena [8].

Praćenje bolesnica radi se po protokolu. Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom potrebno je učiniti svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine, zatim svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine, te nakon toga jedanput godišnje. Papa-test radi se jedanput godišnje, a ostale dijagnostičke pretrage ovise o kliničkoj indikaciji [32].

#### **4.3.10.      Karcinom vrata maternice u trudnoći**

Karcinom vrata maternice najčešći je malignom u ginekološkom području koji se javlja u trudnoći. Smatra se kako oboli 1 na 1200-10000 trudnica. Neki smatraju kako je istog teže zapaziti u trudnoći zbog promjena koje uzrokuje na cerviksu, dok drugi smatraju da razlike nema [33]. Postupak i plan liječenja invazivnih karcinoma u trudnoći ovisi o kliničkom stadiju, trajanju trudnoće i željama bolesnica za potomstvom [8]. Sama trudnoća ne pogoršava prognozu raka u trudnoći, ali se ona pogoršava u puerperiju, ako karcinom nije dijagnosticiran u trudnoći. Od 16 071 trudnice obrađene od 2000-2004 godine u KB Osijek, 4 su imale histološki nalaz karcinoma materničnog vrata, CIN III imale su 22, a pacijentica kojoj je karcinom dijagnosticiran nakon trudnoće, umrla je vrlo brzo nakon operacije, dok se ostale redovito prate (M. Milojković, M. Rosso, M. Pajtler, D. Milojković) [33].

## 5. Nacionalni program probira

Komisija "Europe against cancer" koja je utemeljena 1986. godine izradila je preporuke za Nacionalne programe prema kojima je optimalna dob ciljane skupine ženskih osoba 25-65 godina, a vrijeme između uzimanja 2 Papa-testa 3-5 godina. Ista je odredila jedinstvenu nomenklaturu te klasifikaciju citoloških nalaza. U Hrvatskoj je 2003. imenovana od strane Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi radna skupina koja je dala prijedlog za uvođenje organiziranog probira u skladu s Europskom komisijom. Svaka metoda probira mora zadovoljiti kriterije prema Kocharne i Hollandu, a G. Papanicolau utemeljio je eksfolijativnu citologiju čime je dobivena kvalitetna metoda probira (H. Glibotić Kresina i sur.) [34]. Prema tome, zbirni prijedlog programa obuhvaća uzimanje Papa-testa za žene od 25-64 godine svake 3 godine te u 5 godina od početka programa Papa-test uzeti ženama od 25-30 godina svake 3 godine, a za žene od 31-64 godine, Papa-test i HPV-test svakih 5 godina. Najidealniji obuhvat bio bi 85% odazvanih žena, a troškovi po osobi 200 kuna. U pozitivnih žena program je nadopunjen kolposkopijom i ciljanom biopsijom (Z. Ebling, M. Strnad, M. Šamija) [35]. Karcinom vrata maternice u teoriji predstavlja karcinom od kojeg nijedna žena ne bi trebala oboljeti ni umrijeti [36]. A gubitak za društvo se ne bi trebao promatrati samo s financijskog aspekta, već i u smislu utjecaja na kvalitetu života pojedinaca. Procjenjuje se da će se do 2050. godine svake godine pojaviti više od milijun novih slučajeva karcinoma vrata maternice [34].

Županijski program "Rano otkrivanje raka vrata maternice kod žena Primorsko-goranske županije" provodi se od 2006. Godine, a u 2009. Godini na Papa-test se odazvalo 41,9% žena. Odaziv je nizak naspram onih u Finskoj, Engleskoj i Islandu gdje isti iznosi preko 80%, i onih u Nizozemskoj, Švedskoj i Danskoj gdje je 70-80% [34]. U Hrvatskom zdravstvenom sustavu nisu zadovoljene potrebe mladih što dokazuje i istraživanje provedeno 2007. godine na 595 učenika srednjih škola. Prema istoj, spolno iskustvo imalo je 26,6% djevojaka i 33,4% mladića, a djevojke su češće stupale u spolne odnose sa starijim partnerima. Također, znanje o kontracepcijskim sredstvima i spolno prenosivim bolestima nije bilo usuglašeno s njihovim znanjem pošto 20% njih nije koristilo nikakva kontracepcijska sredstva [26]. Zbog toga je prilikom edukacije mladih potrebno inzistirati na mijenjanju stavova o dokazu zrelosti putem ranog početka stupanja u prvi spolni odnos, pušenja i konzumacije alkohola. Edukaciju je potrebno provoditi prije, ali i nakon stupanja u spolni odnos (Z. Topalović) [37]. Osim toga, potrebna je i edukacija djece i roditelja o cijepljenju protiv HPV-a. Na odaziv, osim obrazovanja, utječe i roditeljska svijest, a sama se edukacija može obaviti pojedinačno ili višestruko izlaganje. Kad je cijepljenje protiv HPV-a uvedeno u program cijepljenja na nacionalnoj razini u školskoj godini 2015./2016. Edukacija je roditelja započeta u proljeće 2016. godine. Hrvatski zavod za

javno zdravstvo tada je pozvao i liječnike da kroz poseban program educiraju roditelje i djecu o prednostima cjepiva. Istraživanje je dokazalo kako su roditelji ženske djece više svjesni važnosti HPV cjepiva. U SAD-u je 2016. godine samo 49,5% djevojaka i 37,5% mladića završilo seriju od 3 doze, pa se može zaključiti kako je informiranje roditelja i djece višekomponentno te je potreban pristup brojnih stručnjaka. Budući da je u današnje vrijeme velik dio naših života zauzela tehnologija i virtualni svijet, u SAD-u je osmišljeno informiranje roditelja i djece putem video igara prilikom čega roditelji raspravljaju s djecom. U Sjevernoj Karolini 80,3% ispitanika jednog istraživanja podržalo je informiranje putem facebook mreže te su naveli kako im je isti pomogao u odluci cijepljenja (I. Pavić Šimetin, A. Belavić, M. Žehaček Živković ) [38].



## 6. Sestrinska skrb oboljelih od karcinoma vrata maternice

Sestrinska skrb pacijentica obuhvaća prvenstveno pružanje psihološke pomoći, te pomoć u primarnim potrebama. Važno je naglasiti važnost sestrinskog dijela skrbi preoperativno i postoperativno ukoliko je indiciran kirurški zahvat. U procesu zdravstvene njege važno je djelovati na najčešće sestrinske dijagnoze koje su moguće kod pacijentica. Prvenstveno se preoperativno javlja anksioznost i strah. Zbog toga je potrebno stvoriti profesionalni empatijski odnos s pacijenticom, te stvoriti osjećaj povjerenja i sigurnosti. Potrebno je potaknuti pacijenta da potraži pomoć sestre ili svojih bližnji kad osjeti anksioznost, ali isto tako potaknuti pacijenta da izražava svoje osjećaje te ga potaknuti na provođenje postupaka za smanjenje anksioznosti kao što su vođena imaginacija, vježbe disanja, humor i masaža [39]. Osim anksioznosti, pacijenti doživljavaju strah usred stvarne ili zamišljene situacije, a smanjiti se može osiguranjem tihe i mirne okoline, ali i razgovorom s pacijentom. Govor treba biti tihi i umirujući, a potrebno je koristiti razumljiv jezik pri edukaciji i objašnjavanju postupaka koji će biti izvedeni te stvoriti odnos povjerenja [40]. Postoperativno kod pacijenata se često javlja smanjeno podnošenje napora što uključuje kardiovaskularne, respiratorne i emocionalne reakcije na isti. Od intervencija potrebno je prvenstveno prepoznati uzroke umora, a ako je indicirano primijeniti terapiju kisikom. Pacijentu se može pomoći izbjegavanjem nepotrebnog napora, i osiguravanjem pomagala za lakšu mobilizaciju nakon operacije. Potrebno je pritom prilagoditi prostor te poticati pozitivno ramišljanje. Postoperativno javlja se smanjena mogućnost brige za sebe koja obuhvaća oblačenje/dotjerivanje, eliminaciju i osobnu higijenu. Pritom je potrebno procijeniti stupanj samostalnosti i definirati situacije u kojima je pacijentu pomoć potrebna [39]. Kod akutne boli potrebno je prepoznati znakove iste, izmjeriti i pratiti vitalne funkcije, ohrabrivati pacijenta te primjenjivati farmakološku terapiju prema pisanoj odredbi liječnika. Od nefarmakoloških načina ublažavanja boli mogu se koristiti metode relaksacije, masaža te odvrćanje pažnje od boli. Bol je potrebno procijenjivati pomoću skale te sve dokumentirati [40].

## 7. Istraživački rad

### 7.1. Cilj istraživanja i hipoteze

Cilj istraživanja bio je ispitati razinu znanja studenata sestrinstva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinom maternice te isto tako ispitati i mišljenje koje imaju o nekim aspektima povezanima s HPV-om. Unutar tog cilja se htjelo ispitati postoje li neke razlike u znanju o HPV-u ovisne o sociodemografskim karakteristikama sudionika i njihovom mišljenju.

Hipoteze

**H1** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na spol ispitanika. Muški i ženski ispitanici pokazuju istu razinu znanja o HPV-u.

**H2** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na dob ispitanika. I mlađi i stariji ispitanici istraživanja pokazuju istu razinu znanja o HPV-u.

**H3** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na školovanje ispitanika. Ispitanici različitih stupnjeva obrazovanja pokazuju istu razinu znanja o HPV-u.

**H4** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na trenutni status ispitanika. Jednako znanje pokazuju svi ispitanici neovisno o tome rade li ili studiraju ili oboje.

**H5** Postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na mišljenje ispitanika o cjepivu za HPV. Oni ispitanici koji do istraživanja nisu bili upoznati s poznavanjem cjepiva pokazuju najniže znanje o HPV-u.

## **7.2. Metode istraživanja**

Metode istraživanja obuhvaćaju sveukupni broj ispitanika na kojem je isto provedeno te instrument istraživanja.

### **7.2.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na 342 sudionika putem Interneta i Google obrasca s konstruiranim anketnim upitnikom u svrhu ovog istraživanja. Istraživanje je bilo anonimno i svi ispitanici su ispunjavali anketni upitnik dobrovoljno.

### **7.2.2. Instrument istraživanja**

Za istraživanje je korišten anketni upitnik „*Znanje i mišljenja studenata sestrištva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice*“ koji je konstruiran za potrebe ovog istraživanja. Ispitivalo se nekoliko sociodemografskih karakteristika sudionika, spol, dob, završeni stupanj školovanja i trenutni status sudionika (jesu li studenti, zaposleni ili oboje te s kojom razinom stručne spreme). Drugi dio anketnog upitnika je ispitivao znanje sudionika o HPV-u. Upitnik znanja sastojao se od 15 pitanja vezanih uz HPV te su ispitanici mogli na pitanje odgovoriti s da, ne ili ne znam. Odgovor ne znam kodiran je kao netočan odgovor. Za svaki točan odgovor ispitanici su dobivali po 1 bod dok su za svaki netočan odgovor dobivali 0 bodova. Ukupan rezultat na upitniku znanja uziman je kao zbroj svih odgovora na 15 pitanja te veći broj bodova ukazuje na veće znanje sudionika o HPV-u.

Posljednjih pet pitanja anketnog upitnika ispitivalo je određena mišljenja sudionika vezana uz neke aspekte povezane s HPV-om. Ispitivalo se mišljenje sudionika o cjepivu protiv HPV-a, smatraju li da je populacija dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om, koje od mjera bi mogle utjecati na smanjenje incidencije HPV-a, misle li da zdravstveno osoblje posvećuje dovoljno vremena edukaciji populacije o spolnom prenosivim bolestima te ako su ikada zatražili pojašnjenje o HPV-u od strane zdravstvenog osoblja, jesu li dobili zadovoljavajuće odgovore.

### 7.2.3. Statistička analiza

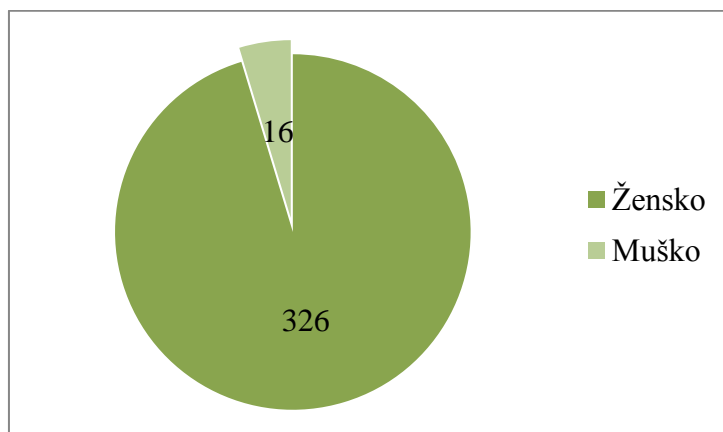
Kvantitativna deskriptivna obrada u vidu frekvencija odgovora te deskriptivnih podataka upitnika znanja (aritmetička sredina i standardna devijacija, raspon rezultata i koeficijent pouzdanosti) te inferencijalna analiza hipoteza t-testom i analizama varijance napravljena je u SPSS 23 IBM programu za statističku obradu podataka.

## 7.3. Rezultati

Sljedeći rezultati obuhvaćaju sociodemografske karakteristike sudionika, među kojima su istaknuti podaci sveukupnog broja ispitanika, upitnik znanja o HPV-u, koji je predstavljao prvi dio ispitivanja u anketi, te mišljenje ispitanika o nekim aspektima vezanim uz HPV kao drugog dijela ankete.

### 7.3.1. Sociodemografske karakteristike sudionika

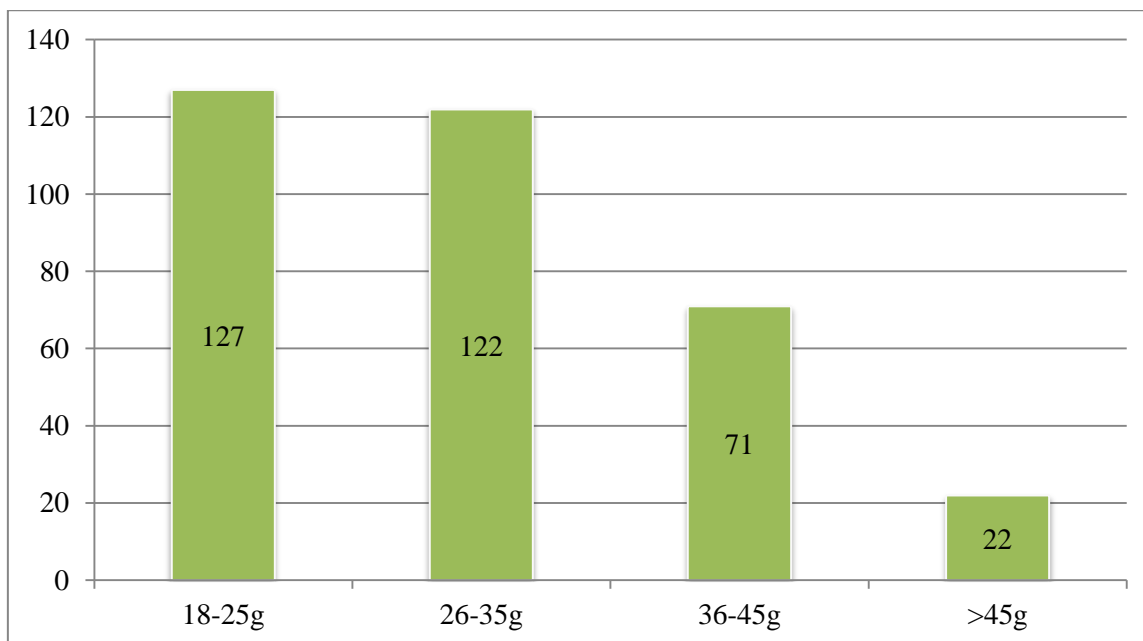
U istraživanju je sudjelovalo 342 sudionika, od kojih je čak 326 (95,3%) bilo ženskog spola, a 16 (4,7%) muškog spola.



*Graf 7.3.1.1 Prikaz spolne raspodjele ispitanika*

*Izvor: autor: P.H.*

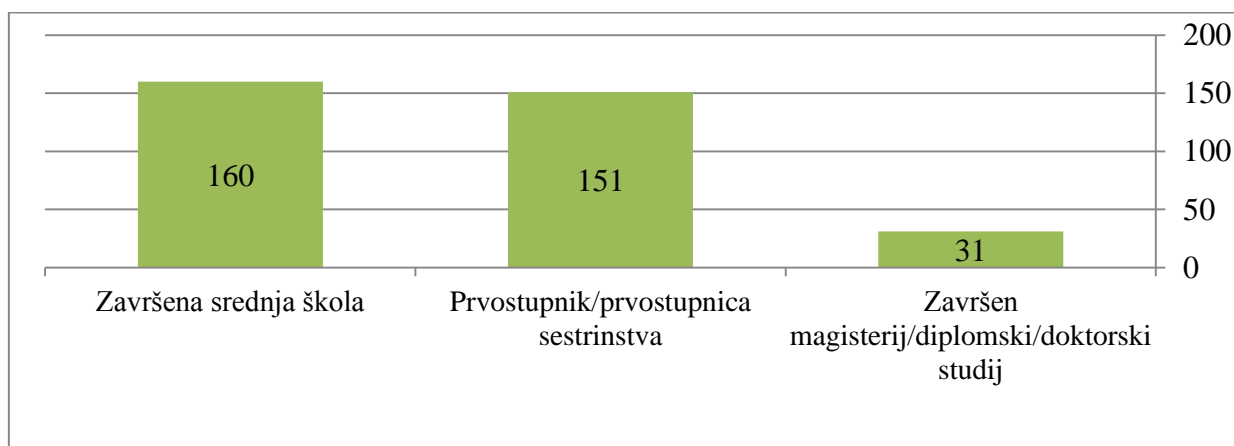
Najmlađi ispitanici istraživanja imali su 18 godina, a najstariji preko 45 godina. Najveći broj sudionika imao je između 18 i 25 godina, njih 127 (37,1%) te između 26 i 35 godina, njih 122 (35,7%). Podjela se nalazi na slici 7.3.1.2.



*Graf 7.3.1.2 Podjela ispitanika po dobi*

*Izvor: autor: P.H.*

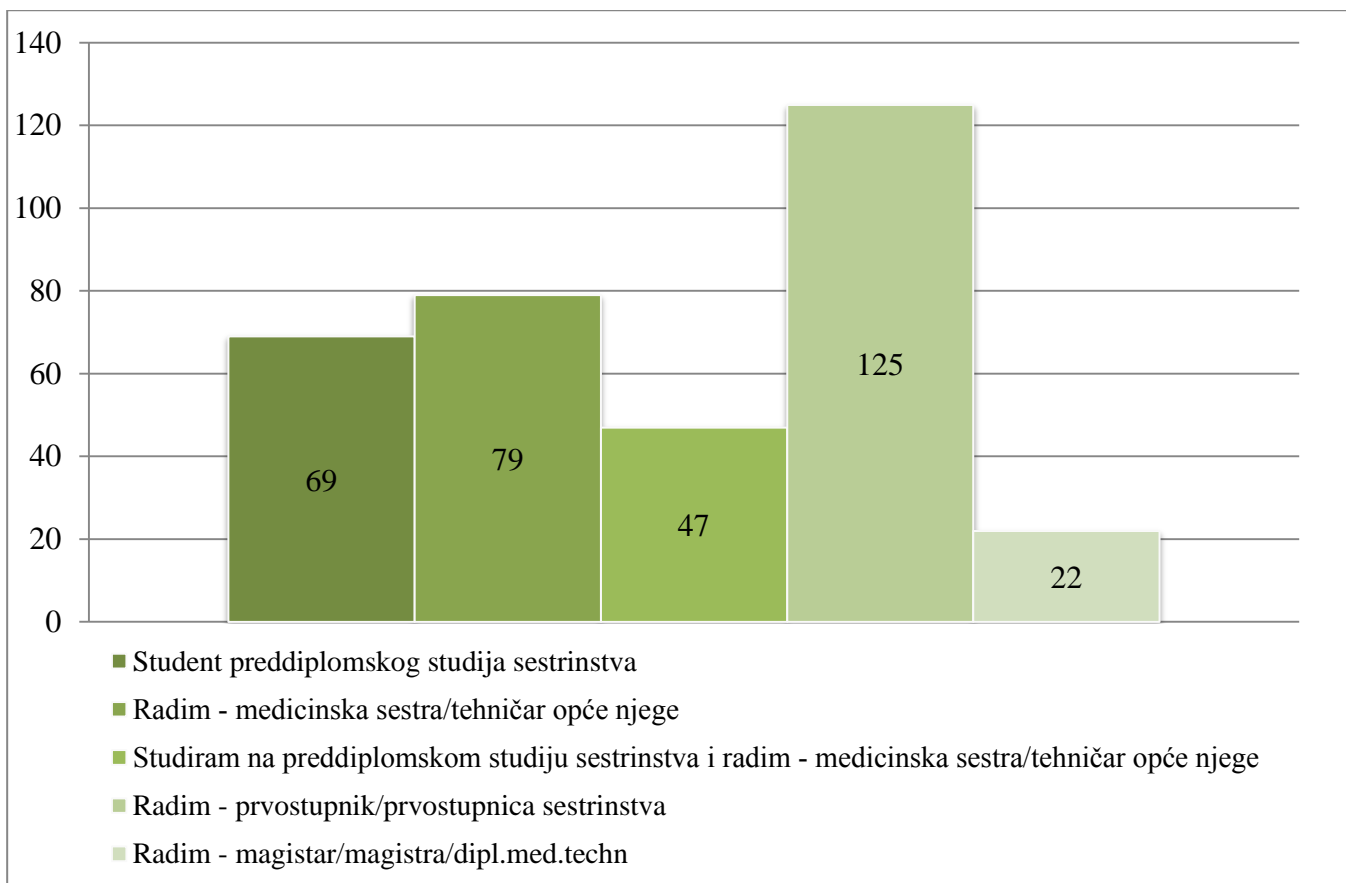
Sudionike se pitalo i koje školovanje imaju završeno u trenutku provođenja istraživanja. Najveći broj sudionika istraživanja imalo je u tom trenutku završeno srednjoškolsko obrazovanje, njih 160 (46,8%), dok je najmanji broj sudionika imao završen magistarski, diplomski ili doktorski studij, njih 31 (9,1%).



*Graf 7.3.1.3 Podjela ispitanika po završenom školovanju*

*Izvor: autor: P.H.*

Ispitanici istraživanja mogli su birati jedan od ponuđenih statusa (vidljivo na slici 7.3.1.4). Najveći broj ispitanika trenutno radi te je prvostupnik/ica sestinstva, njih 125 (36,5%).



*Graf 7.3.1.4 Podjela po statusu*

*Izvor: autor: P.H.*

### **7.3.2. Upitnik znanja o HPV-u**

Kao što je već navedeno dio anketnog upitnika je ispitivao znanje ispitanika o HPV-u. Upitnik znanja sastojao se od 15 pitanja vezanih uz HPV te su svaki točan odgovor ispitanici dobivali po 1 bod dok su za svaki netočan odgovor dobivali 0 bodova. Odgovor ne znam je također dobio 0 bodova kao netočan odgovor. Postojao je samo 1 točan odgovor. Minimalni rezultat koji je bio mogući je bio 0 bodova, dok je u ovom istraživanju minimalni ostvareni rezultat 4 bodova. Maksimalan mogući broj bodova je mogao biti 15, što je ostvareno u ovom istraživanju. Prosječan broj bodova koji su ispitanici ostvarili u ovom istraživanju bio je 8,87 +/- 2,15 bodova, što zapravo znači da ispitanici iskazuju osrednje znanje o HPV-u. Cronbach alpha koeficijent unutarnje konzistencije kao mjera za pouzdanost iznosi 0,43, što je zapravo vrlo nisko te je moguće da je test bio pretežak obzirom na rezultate ispitanika.

	$\bar{X}$	SD	Min	Max	$\alpha$
<b>Znanje o HPV-u</b>	8,87	2,15	4	15	0,43

Tablica 7.3.2.1 Deskriptivni podatci za Upitnik znanja o HPV-u: aritmetička sredina ( $\bar{X}$ ), standardna devijacija (SD), minimalni i maksimalni rezultat i koeficijent pouzdanosti ( $\alpha$ )

Izvor: autor: P.H.

U tablici 7.3.2.2 se nalaze frekvencije odgovora na svako od pitanja. Točan odgovor za svako pitanje je u kurzivu.

Pitanja		Da	Ne	Ne znam
<b>1. HPV se smatra jednim od najčešćih uzročnika karcinoma vrata maternice.</b>	<i>DA</i>	337	3	2
<b>2. Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA - test) može otkriti i smanjiti broj perzistirajućih HPV infekcija.</b>	<i>DA</i>	318	19	5
<b>3. U etiologiji karcinoma cerviksa (vrata maternice) najznačajniji je HPV tip 16.</b>	<i>DA</i>	185	31	126
<b>4. Najčešći tipovi HPV-a klinički se izražavaju kao anogenitalne bradavice.</b>	<i>DA</i>	238	57	47
<b>5. HPV je porodica virusa koja obuhvaća oko 150 različitih tipova virusa. Razlikujemo tipove "visokog" i "niskog" rizika. Tipovi "visokog rizika" uglavnom uzrokuju dobroćudne genitalne bradavice (kondilome).</b>	<i>NE</i>	132	162	48
<b>6. Postoji cjepivo protiv HPV.</b>	<i>DA</i>	318	18	6

<b>7. Za sada ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV genitalnih infekcija.</b>	<i>DA</i>	138	123	81
<b>8. HPV se ne može prenijeti oralnim putem.</b>	<i>NE</i>	109	198	35
<b>9. Upotreba prezervativa pri spolnom odnosu u potpunosti štiti osobu od infekcije HPV-a.</b>	<i>NE</i>	117	220	5
<b>10. Kod osoba kod kojih postoji infekcija HPV-om može doći do samoizliječenja.</b>	<i>DA</i>	106	179	57
<b>11. Perzistirajuća infekcija koja traje 2 godine i više, smatra se vodećim uzrokom karcinoma vrata maternice.</b>	<i>DA</i>	258	16	68
<b>12. HPV ima kratku inkubaciju i simptomi su često prisutni u oba spola.</b>	<i>NE</i>	96	199	47
<b>13. Dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva jest jedan od rizičnih faktora obolijevanja od HPV-infekcije.</b>	<i>DA</i>	53	203	86
<b>14. Mlađa dob jest jedan od čimbenika koji utječe na perzistenciju HPV-infekcije.</b>	<i>DA</i>	162	109	71
<b>15. Kondilomi se mogu ukloniti krioterapijom.</b>	<i>DA</i>	236	30	76

*Tablica 7.3.2.2 Frekvencije odgovora na upitniku znanja o HPV-u*

*Izvor: autor: P.H.*

Prva hipoteza je glasila da ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na spol ispitanika odnosno da muški i ženski ispitanici pokazuju istu razinu znanja o HPV-u. Hipoteza je provjerena t-testom za nezavisne uzorke.



	Spol	$\bar{X}$	SD	t	df	p
Znanje o HPV-u	Ž	8,85	2,16	-1,53	340	0,13
	M	9,69	1,89			

Tablica 7.3.2.3 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o spolu ispitanika

, Izvor: autor: P.H.

Kao što je vidljivo iz tablice 7.3.2.3 nije dobivena statistički značajna razlika u znanju o HPV-u između muških i ženskih ispitanika čime je **prva hipoteza potvrđena**.

Iduće tri hipoteze su provjerene analizama varijance nakon što je bilo utvrđeno da ju je bilo opravdano koristiti obzirom na to da Levenov test nije bio značajan što je ukazivalo na homogenost varijance.

Druga hipoteza je glasila da ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na dob ispitanika te da mlađi i stariji ispitanici istraživanja pokazuju istu razinu znanja o HPV-u.

	Dob	Levenov test	p	$\bar{X}$	SD	F	df1 i df2	p
Znanje o HPV-u	18-25 g	0,19	0,90	9,05	2,13	0,98	3,338	0,40
	26-30 g			8,71	2,25			
	36-45g			9,04	2,07			
	>45g			8,41	1,97			

Tablica 7.3.2.4 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o dobi ispitanika

Izvor: autor: P.H.

Također je vidljivo iz tablice 7.3.2.4 da nije dobivena statistički značajna razlika u znanju ovisno o dobi ispitanika te je i **druga hipoteza potvrđena**.

Treća hipoteza je glasila da ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na školovanje ispitanika i da ispitanici različitih stupnjeva obrazovanja pokazuju istu razinu znanja o HPV-u.

Završeno školovanje		Levenov test	p	$\bar{X}$	SD	F	df1 i df2	p
Znanje o HPV-u	Završena srednja škola	0,28	0,75	8,69	2,19	1,37	2,339	0,26
	Prvostupnik/prvostupnica sestrinstva			9,01	2,14			
	Završen magisterij/diplomski/doktorski studij			9,26	2,15			

Tablica 7.3.2.5 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o završenom školovanju

Izvor: autor: P.H.

Nije dobivena statistički značajna razlika u znanju o HPV-u i završenom školovanju, što potvrđuje treću hipotezu.

Četvrta hipoteza je glasila da ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na trenutni status ispitanika i da jednako znanje pokazuju svi ispitanici neovisno o tome rade li ili studiraju ili oboje.

	Status	Levenov test	p	$\bar{X}$	SD	F	df1 i df2	p
<i>Znanje o HPV-u</i>	Student preddiplomskog studija sestrinstva	0,42	0,79	9,12	2,10	1,88	4,337	0,11
	Radim - medicinska sestra/tehničar opće njege			8,32	2,14			
	Studiram na preddiplomskom studiju sestrinstva i radim - medicinska sestra/tehničar opće njege			9,09	1,95			
	Radim - prvostupnik/prvostupnica sestrinstva			8,99	2,26			
	Radim - magistar/magistra/ dipl.med.techn			9,18	1,97			

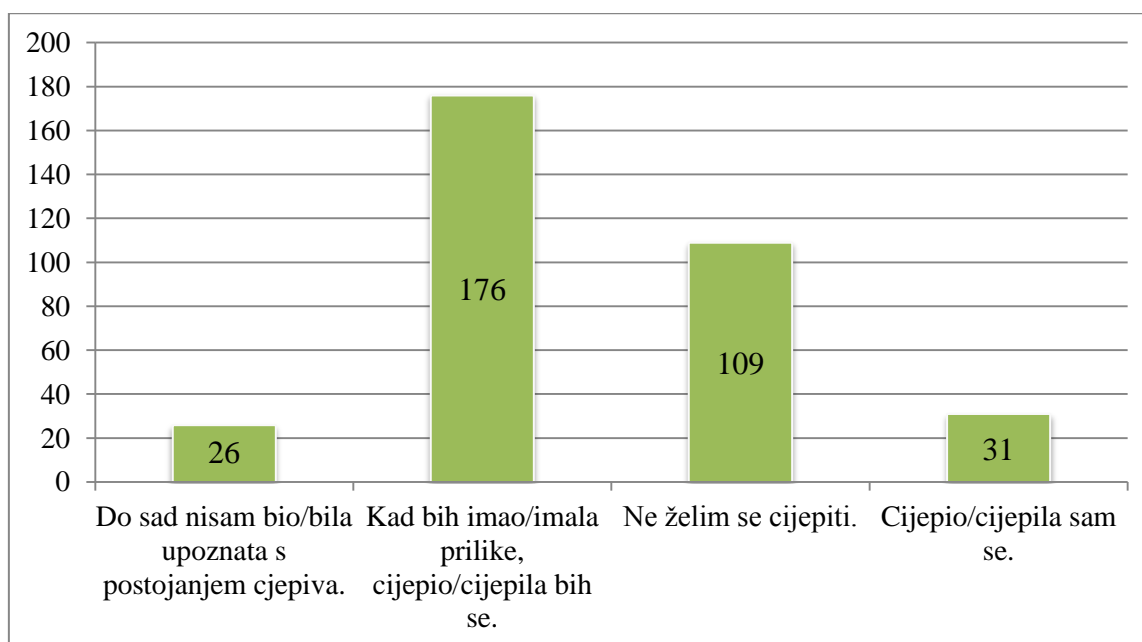
*Tablica 7.3.2.6 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o statusu ispitanika*

*Izvor: autor: P.H.*

**Četvrta hipoteza je također potvrđena**, nije pronađena statistički značajna razlika u znanju ispitanika o HPV-u ovisna o njihovom statusu.

### **7.3.3. Mišljenje sudionika o nekim aspektima vezanih za HPV**

Prvo pitanje je ispitivalo mišljenje ispitanika o cjeplivu protiv HPV-a. Najveći broj sudionika izražava da kada bi imali prilike se cijepiti da bi se cijepili 176 (51,5%) sudionika.



Graf 7.3.3.1 Podjela ispitanika po mišljenju o cjevivu protiv HPV-a

Izvor: autor: P.H.

Posljednja hipoteza je bila vezana uz ovo pitanje i glasila je da postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na mišljenje ispitanika o cjevivu za HPV odnosno da oni ispitanici koji do istraživanja nisu bili upoznati s poznavanjem cjeviva pokazuju najniže znanje o HPV-u. Hipoteza je provjerena analizom varijance, što je bilo opravdano jer Levenov test homogenosti varijancije nije bio značajan.

	Mišljenje o cjevivu	Levenov test	p	$\bar{X}$	SD	F	df1 i df2	p
<i>Znanje o HPV-u</i>	Do sad nisam bio/bila upoznata s postojanjem cjeviva.	1,45	0,23	7,88	2,41	3,98	3,338	0,01**
	Kad bih imao/imala prilike, cijepio/cijepila bih se.			9,22	2,06			
	Ne želim se cijepiti.			8,67	2,11			
	Cijepio/cijepila sam se.			8,58	2,31			

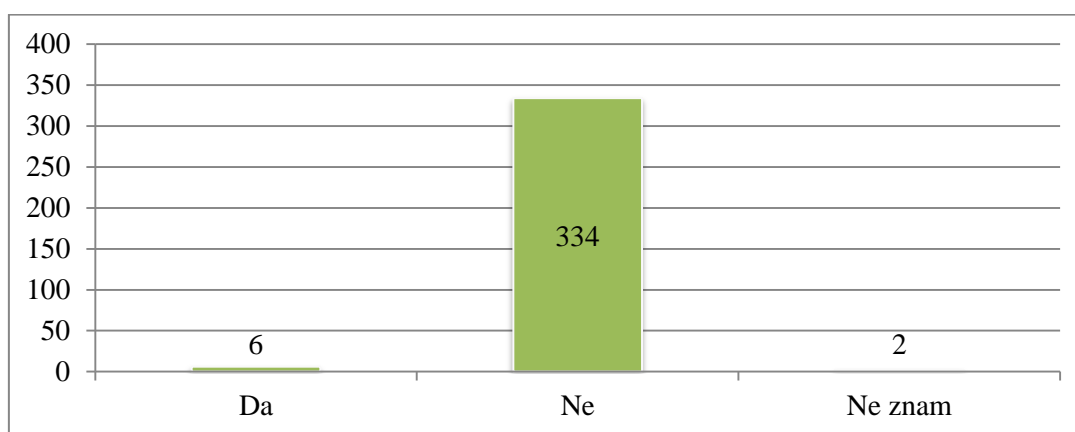
\*\* Napomena  $p < 0,01$

Tablica 7.3.3.1 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o njihovom mišljenju o cjevivu protiv HPV-a

Izvor: autor: P.H.

Dobivena je statistički značajna razlika u znanju ispitanika ovisno o tome kakvo mišljenje imaju o cjevivu protiv HPV-a. Oni ispitanici koji do trenutka provođenja istraživanja nisu bili upoznati s cjevivom imaju statistički značajno niže znanje o HPV-u od onih koji bi se cijepili kada bi imali prilike za to. Ostale grupe se ne razlikuju. Može se reći da je **peta hipoteza djelomično potvrđena**.

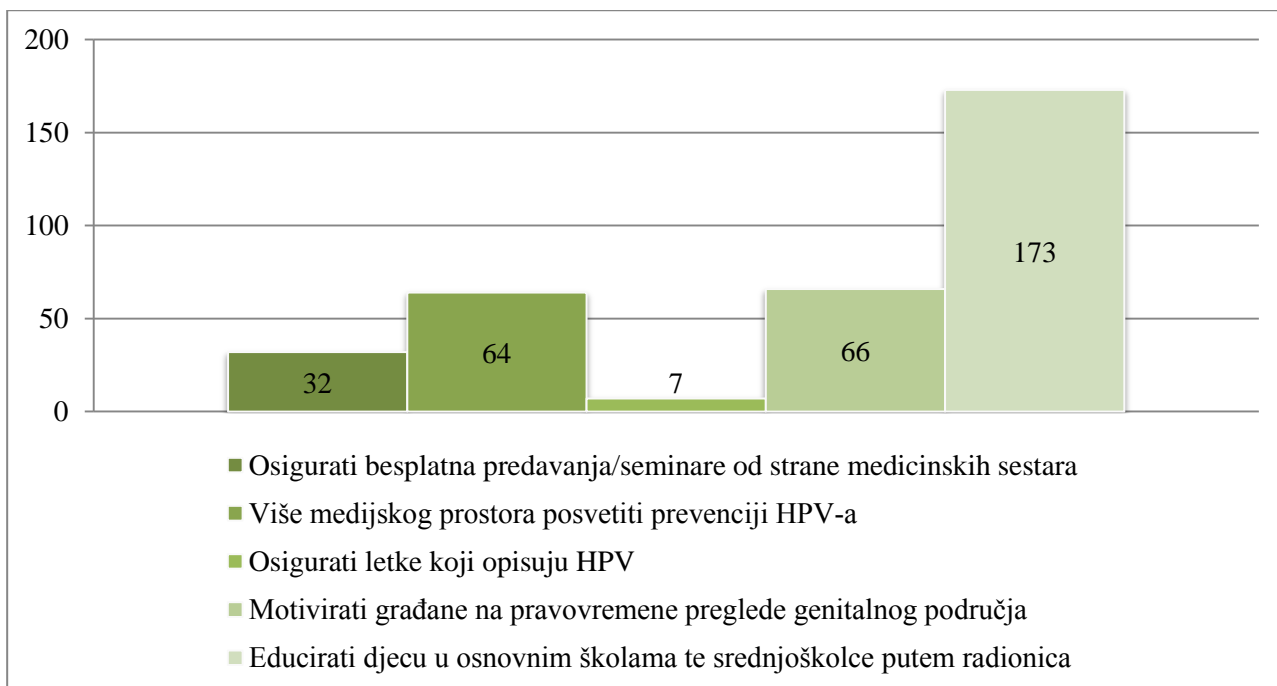
Čak 334 (97,7%) ispitanika smatra kako populacija nije dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om.



*Graf 7.3.3.2 Podjela ispitanika po mišljenju o tome je li populacija dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om*

*Izvor: autor: P.H.*

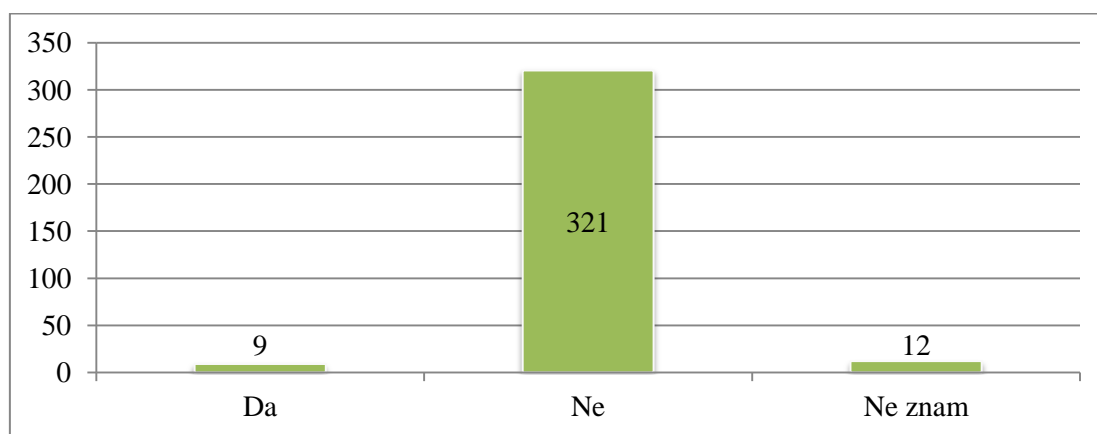
Ispitanici istraživanja smatraju da je edukacija djece u osnovnim školama te srednjoškolaca putem radionica mjera koja bi mogla imati najveći utjecaj na smanjenje incidencije HPV-a.



*Graf 7.3.3.3 Podjela ispitanika po mišljenju o tome koja je najbolja mjera, od navedenih, za smanjenje incidencije HPV-a*

*Izvor: autor: P.H.*

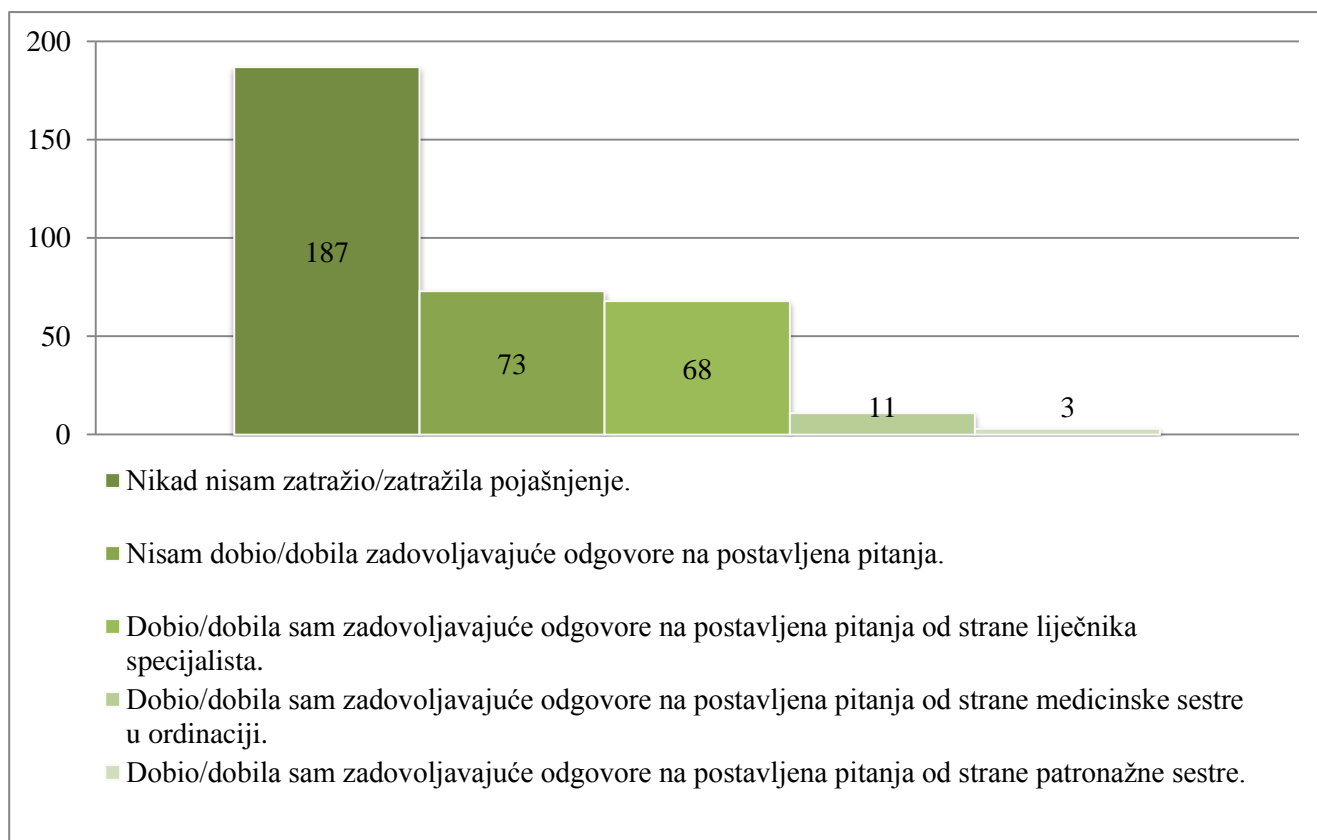
Čak 321 (93,9%) sudionik smatra kako zdravstveno osoblje ne posvećuje dovoljno vremena edukaciji populacije o spolno prenosivim bolestima, uključujući HPV. Prikaz se nalazi na slici 5.8.



*Graf 7.3.3.4 Podjela ispitanika po mišljenju o tome provodi li zdravstveno osoblje dovoljno vremena u edukaciji populacije o HPV-u*

*Izvor: autor: P.H.*

Posljednje pitanje je ispitivalo sudionike ako su ikad zatražili pojašnjenje o HPV-u od strane zdravstvenog osoblja, jesu li dobili zadovoljavajuće odgovore. Njih 187 (54,7%) nikada nije zatražilo pojašnjenje.



*Graf 7.3.3.5 Podjela ispitanika po mišljenju jesu li dobili zadovoljavajuće odgovore pojašnjenja o HPV-u ukoliko su ih zatražili*

*Izvor:autor: P.H.*

## 7.4. Rasprava

Iako je HPV cjepivo uvedeno u program cijepljenja još uvijek mali broj ljudi zna za isti, a još se manji broj želi cijepiti i jest cijepljeno. U ovom istraživanju većina je ljudi znala osnovne podatke o HPV-u. Njih 98,5% zna da se HPV smatra jednim od najčešćih uzroka karcinoma vrata maternice, a 93% ispitanika zna da postoji cjepivo protiv HPV-a. Za razliku od toga, istraživanje provedeno u Rumunjskoj 2016. godine (M. Grigore, S.I. Teleman, A. Pristavu, M. Matei), otkrilo je kako je od 454 ispitanica 69,2% čulo za postojanje HPV-a, ali znanje im je bilo na minimalnoj razini, dok je 62,3% čulo o HPV cjepivu, ali je samo 50,7% imalo pozitivno mišljenje o istom [41]. U ovom istraživanju samo je 0,76% navelo kako je bilo upoznato s postojanjem cjepiva, dok bi se 51,5% ispitanika cijepilo kad bi imalo priliku. 32% se ne želi cijepiti, a do sada je cijepilo 0,9% ispitanika. Istraživanje provedeno u zapadnoj Kini (J. He, L. He) koje je obuhvatilo 1109 žena, pokazalo je kako je samo 28,85% čulo za postojanje HPV-a, između svih onih koji jesu ili nisu čuli, 51,22% tvrdi kako bi se cijepilo. Između subgrupe ispitanika, njih 320 žena koje su čule o postojanju virusa, 23,75% znalo je da je u većini slučajeva HPV infekcija asimptomatska, njih 49,38% znalo je da je HPV spolno prenosiva bolest, 47,81% znalo je da HPV uzrokuje abnormalni nalaz Papa-testa, dok je 28,75% znalo da HPV nije isto što i HIV, odnosno da se radi o sva različita virusa [42]. U provedenom istraživanju studenti i zdravstveni djelatnici pokazali relativno dobro znanje o HPV-u, iako većina, njih 52,3% smatra kako kod osoba kod kojih postoji infekcija virusom HPV-a, ne može doći do samoizliječenja, što je krivo. U inficiranih osoba može doći do samoizliječenja, a to tvrdi 31% ispitanika. Također, manje od polovice ispitanika, njih 40,4%, zna da za sada ne postoji specifično protuvirusno liječenje infekcije HPV-om. Istraživanje provedeno između medicinskih sestara u Kamerunu (R.G. Wamai, C.A. Ayissi i sur.), pokazalo je kako 90,8% istih zna da je HPV povezan s nastankom karcinoma vrata maternice, ali gotovo 32% ispitanika nije znalo da je HPV spolno prenosiva bolest. 43,4% njih vjeruje kako je to rijetka i neuobičajena infekcija [43]. Istraživanje o spoznaji, znanju i stavovima o HPV-u između starijih afričko-američkih žena provela se na uzorku od 759 istih, starosti od 40-80 godina. 66,7% čulo je za HPV, a od njih koje su čule, 73,5% znalo je da je isti uzrok karcinoma vrata maternice. 89,1% navodi kako bi svoje kćeri dale cijepiti protiv HPV-a (K.L. Watkins, L.R.Reitzel, D.W. Wetter, L.H. McNeill) [44]. U ovom istraživanju samo je 15,5% znalo da je dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva jedan o rizičnih faktora obolijevanja, dok je 59,4% na to pitanje odgovorilo krivo. 54,1% znalo je da je u etiologiji karcinoma cerviksa najznačajniji HPV tip 16, dok 37% nije bilo sigurno u svoj odgovor, odnosno odgovorilo je s „ne znam“. U ruralnom području jugoistočne Azije provelo se istraživanje o znanju i stavovima među 499 žena (L.P. Wong). Između svih ispitanica, samo je



11,6% čulo za HPV, te je samo 7,8% čulo za HPV cjepivo. Oko 65% ima namjeru cijepiti se, a 27,4% odbija cjepivo zbog sumnji o sigurnosti i efikasnosti, iako 74% tvrdi kako bi se cijepilo da isto preporuči liječnik [45]. Istraživanje provedeno u Kansasu (M. Allison, B. Musser, C. Satterwhite i sur.), od 2016.-2017. na uzorku od 571 zatvorenika, pokazalo je kako 60% zna za postojanje HPV virusa bez obzira na dob i status osiguranja prije zatvaranja. Također, istraživanje je pokazalo kako je više žena (75%) čulo za HPV od muškaraca (56%). 70% žena čulo je za postojanje HPV cjepiva, naspram 41% muškaraca [46]. U ovom istraživanju čak 97,7% smatra kako populacija nije dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om, dok 51% smatra kako bi edukacija djece u osnovnim školama i srednjoškolaca putem radionica bila najbolja mjera za približavanje tog virusa populaciji i stjecanje općih znanja o istom od malih nogu. U istraživanju (S.C.Beshers, J.M.Murphy, B.V.Fix, M. C. Mahoney) gdje su uspoređena znanja između 817 ispitanika s dva sveučilišta, svijest i znanje o HPV-u je bilo visoko kod oba spola, iako su žene pokazale bolje znanje, njih čak 90%. Manje od 20% muškaraca i žena je čulo za cerviks. A u ispitivanju znanja o cjepivu, 13% žena navelo je kako je jedno cjepivo bolje od drugog (uspoređujući dva cjepiva – Cervarix i Gardasil), uključujući 11,9% koje bi odabrale Gardasil. Oko dvije trećine, odnosno 65,1% navelo je kako ne zna koje je cjepivo bolje, a 21,9% smatra da razlike u cjepivima nema. Između ispitanika koji su odabrali po njima bolje cjepivo, 27,6% izabralo je Gardasil, a 1,6% Cervarix. Slično tome, 84% muškaraca nije znalo koje je cjepivo bolje i 60% njih bi se cijepili onim koji bi preporučio liječnik [47]. U ovom istraživanju 93,9% ispitanika smatra kako zdravstveno osoblje još uvijek ne posvećuje dovoljno vremena edukaciji populacije o spolno prenosivim bolestima, uključujući i HPV. 54,7% nikad nije zatražilo pojašnjenje o HPV-u, 21,3% nije dobilo zadovoljavajuće odgovore na postavljena pitanja, 20% je dobilo zadovoljavajuće odgovore od liječnika specijalista, a samo 0,32% je zadovoljavajuće odgovore dobilo od medicinske sestre u ordinaciji. Iako u ovom istraživanju nije pokazana razlika u znanju između muških i ženskih ispitanika, istraživanje provedeno na odraslim ispitanicima američko-indijanskog podrijetla pokazala je kako žene pokazuju veću svijest i znanje o HPV-u od muškaraca (T.L.Itty, F. S. Hodge, B. Cardoza). Većina ispitanika znali su da se HPV širi genitalnim kontaktom i spolnim činom, ali nekoliko je ispitanika navelo da su američki Indijanci ograničeni HPV-om zbog okolišnih faktora, te toksičnog izlaganja. HPV cjepivo, prezervativi i klinički pregledi navedeni su kao 3 najčešće metode prevencije HPV-infekcije. Samo je nekoliko ispitanika bilo upoznato s asimptomatskom HPV-infekcijom [48]. U istraživanju provedenom u Bangladešu (J. Y. Islam, F. Khatun, A. Alam i sur.), na uzorku od 2037 žena, 1861 ispitanica čula je za karcinom vrata maternice, međutim, samo je 10% njih navelo više načina za dobivanje istog. Žene iz urbanog područja znale su o najčešćem čimbeniku obolijevanja od karcinoma vrata maternice, tj. prijenosu seksualnim putem. Seksualni čin s

partnerom koji nije unutar bračne zajednice dokazan je kao drugi najčešći put prijenosa kod žena iz ruralnih (20%) i ruralnih (21%) krajeva. Malo je žena znalo da korištenje prezervativa ne štiti u potpunosti od prijenosa virusa uzročnika karcinoma, tj. samo 6% žena iz urbanih i 3% žena iz ruralnih krajeva. Također, malo je žena znalo i da se razvoj karcinoma vrata maternice može prevenirati, 7% ispitanica iz urbanih i 4% ispitanica iz ruralnih krajeva. Jedna trećina ispitanica iz ruralnih područja navela je lijekove kao metodu prevencije karcinoma, a 21% žena iz urbanih i samo 3% žena iz ruralnih krajeva navelo je znanje o postojanju HPV cjepiva i takvom načinu prevencije karcinoma. 92% ispitanica urbanih i 99% ispitanica ruralnih područja navelo je kako bi bili voljni zaštititi svoju žensku djecu putem cjepiva. Navedeni podaci govore u prilog nužnosti obrazovanja zajednice, a uloga edukatora morala bi pripasti medicinskoj sestri. Medicinske sestre koje zdravstvenu njegu vrše u zajednici tim bi putem mogle educirati pacijente i njihove obitelji čime bi se broj neupućenih u ovaj ozbiljan problem HPV-a u budućnosti smanjio [49].

## 8. Zaključak

Može se zaključiti kako je HPV-infekcija bolest modernog doba. Zbog učestalog mijenjanja spolnih partnera i relativno mlade dobi stupanja u prvi spolni odnos mogućnost infekcije istim se povećava. Još uvijek, bez obzira na brojne intervencije obrazovanja populacije i programa probira dostupnog za sve, mnogi nisu čuli za HPV, a također ih je malo upućeno u postojanje primarne mjere zaštite, tj. cjepiva. Posljedice neliječene infekcije istim su ozbiljne. Danas se zna kako je većina onkoloških bolesti povezana s infekcijom, uključujući tako i karcinom vrata maternice. Harald zur Hausen je svoju Nobelovu nagradu 2008. godine dobio upravo zahvaljujući tom saznanju. Nijedan slučaj karcinoma vrata maternice nije nastao bez prethodne infekcije HPV-om. Iako je to bolest od koje danas ne bi smjela umrijeti nijedna žena, zbog primarne i sekundarne mjere zaštite, ista se i dalje širi i svake godine zahvaća zavidan broj žena. Mali se broj ljudi odlučuje na cijepljenje protiv HPV-a, iz različitih subjektivnih razloga koji su prvenstveno vezani uz osobni strah od negativnih posljedica cijepljenja, stoga zapravo i ne čudi postojanje velike incidencije istog.

U ovom istraživanju rezultati su pokazali kako su ispitanici upućeni u aspekte HPV-a, te bi se cijepili kad bi imali prilike, no vrlo se mali postotak zapravo cijepio. Edukacija javnosti polazi od upućenosti zdravstvenog osoblja, pa je potrebno uložiti mnogo truda u obrazovanje populacije kako bi se svijest o ovom ozbiljnom uzročniku bolesti povećala. Medicinsko osoblje, pri čemu je stavljen naglasak na prvostupnike sestrinstva čija bi zadaća, uz brigu za pacijente, trebala biti i edukacija, mogli bi na različite načine pokazati ozbiljnost ove bolesti populaciji te ih tako uputiti u korištenje dostupnih mjera prevencije. Prvenstveno bi to mogli činiti putem javno dostupnih seminara te radionica za odrasle. Djecu u školi bi od najnižih razreda mogli kroz zdravstveni odgoj poučavati o rizičnim čimbenicima obolijevanja od karcinoma vrata maternice odnosno infekcije HPV-om čemu svjedoče i rezultati ovog istraživanja gdje je najveći broj ispitanika potvrdio ovu mjeru kao najefikasniju koja bi zasigurno dala dobre rezultate. Također, važno je potaknuti i educirati roditelje djece oba spola na cijepljenje, budući da su još uvijek roditelji ženske djece spremniji na cijepljenje od roditelja muške djece. Sljedeći korak bilo bi uključivanje medija u ovaj ozbiljan problem.

Međutim, i dalje sve ovisi o osobnom angažmanu svake osobi i njihovoj brizi za vlastito zdravlje, pri čemu su zdravstveni radnici uključujući medicinske sestre/tehničari samo posrednici u obrazovanju koji mogu učiniti znatnu promjenu odluče li se masovno uključiti u obrazovanje zajednice.

## 9. Literatura

1. F. Paulsen, J. Waschke: Sobota, Atlas anatomije čovjeka, Unutrašnji organi, Naklada Slap, Zagreb, 2013.
2. D. Jalšovec: Sustavna i topografska anatomija čovjeka, Školska knjiga, Zagreb, 2005.
3. A. C. Guyton, J. E. Hall: Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
4. M. Pećina, P. Keros, M. Ivančić-Košuta: Temelji anatomije čovjeka, Naklada Ljevak, Zagreb, 1999.
5. V. Krpina, D. Krpina: Rak i hiperplazija endometrija u bolesnica doma zdravlja Benkovac, *Gynaecologia et Perinatologia*, 2004., str. 117-120
6. H. Vrčić: Zdjelična upalna bolest, *Medicus*, br. 2, 2003., str. 189-192
7. D. Karelović i suradnici: Infekcije u ginekologiji i perinatologiji, Medicinska naklada, Zagreb, 2012.
8. V. Šimunić i suradnici: Ginekologija, Naklada Ljevak, Zagreb, 2001.
9. T. Tooth: *Gynaecologia et perinatologia*, Journal for gynaecology perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics, br. 1, ožujak 2005.
10. S. Jukić i suradnici: Patologija ženskog spolnog sustava, AGM, Zagreb, 1999.
11. R.R.Seeley, T.D.Stephens, P. Tate: *Anatomy and Physiology*, McGraw Higher Education, 2006., str. 1055
12. J. Begovac, D. Božinović, M. Lisić, B. Baršić, S. Schönwald: Infektologija, Profil, Zagreb, 2006.
13. Z. Volner, D. Batinić i suradnici: Opća medicinska mikrobiologija i imunologija, Školska knjiga, Zagreb, 2005.
14. I. Hadžisejdić, M. Grce, B. Grahovac: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa, *Medicina fluminensis*, br. 2, 2010., str. 112-123
15. D. Puntarić, D. Ropac i suradnici: Epidemiologija, Veleučilište u Varaždinu, Varaždin, 2011.
16. M. Skerlev: Urogenitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma i herpes simplex virusom, *Medicus*, br. 2, 2003., str. 223-229
17. M. Grce: Molekularna dijagnostika oralnih infekcija, *Acta Medica Croatica*, br. 1, 2013., str. 425-432
18. A. Gojko Mladinov: Dijagnostika subkliničke infekcije humanim papilomavirusom, *Gynaecologia et Perinatologia*, br. 4, 2003., str. 174-179

19. N. Tuškan, V. Kljajo, M. Furdek, E. Tuškan: Mogućnosti kolposkopije u prepoznavanju latentne HPV infekcije cerviksa uterusa, *Gynaecologia et Perinatologia*, br. 4, 2003., str. 157-163
20. A. Krvavica, P. Lozo: P -16<sup>INK4a</sup> kao pokazatelj cervikalne displazije, *Medica Jadertina*, br. 1-2, 2009., str. 29-33
21. L. Pejković, I. Jeličić, S. Tomić, M. Mimica, I. Drmić Hoffman: Važnost određivanja HPV infekcije i proteina P16<sup>INK4a</sup> u cervikalnim intraepitelnim novotvorinama i invazivnim karcinomima cerviksa, *Gynaecologia et Perinatologia*, br. 1, 2008., str. 33-36
22. S. Ljubojević, J. Lipozenčić, M. Skerlev: Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, *Medicus*, br.1, 2007., str. 51-57
23. M. Skerlev: Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, muškarci i HPV-vakcina: novi obzori, *Medicus*, br. 1, 2009., str. 49-53
24. D.Verša Ostojić, D. Vrdoljak-Mozetić, S.Štemberger-Papić, A.Finderle, S.Eminović: Cervical Cytology and HPV test in Follow-up after Conisation or LLETZ, *Collegium Antropologicum*, br. 1, 2010., str. 219-224
25. G. Grubišić, B. Vukosavić-Cimić, Z. Kraljević, A. Pirkić, I. Grbavec, I. Bolanča: Cytologic Follow-up in Patiens with CIN Treated by LLETZ, Cold Knife Conization and Semm's Cold Coagulation, *Collegium Antropologicum*, br. 1, 2010., str. 13-17
26. J. Dabo, Đ. Malatestinić, S. Janković, M. Bolf Malović, V. Kosanović: Zaštita reproduktivnog zdravlja mladih – modeli prevencije, *Medicina*, br. 1, 2008., str. 72-79
27. S. Žuža-Jurica, J. Dabo, V. Utješinović-Gudelj, G. Oluić-Kabalin, V. Mozetič: Humani papiloma virus (HPV): Prevencija – cijepljenje – liječenje, *Medicina*, br. 1, 2008., str. 49-55
28. Channa E. Schmeink, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Willem J.G. Melchers, Ph.D.,<sup>2</sup> Johannes C.M. Hendriks, Ph.D.,<sup>3</sup> Wim G.V. Quint, Ph.D.,<sup>4</sup> Leon Fag Massuger, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> and Ruud L.M. Bekkers, M.D., Ph.D.: Human Papillomavirus Detection in Pregnant Women: A Prospective Matched Cohort Study, *Journal of women's health*, br. 12, 2012.
29. Kimberly A. Kilfoyle, MD, MScR,<sup>1</sup> Lisa Rahangdale, MD, MPH,<sup>1</sup> and Stacie B. Dusetzina, PhD<sup>2-5</sup>: Low Uptake of Human Papillomavirus Vaccine Among Postpartum Women, 2006–2012, *Journal of women's health*, br.12, 2016.
30. Mariusz Skoczyński, Anna Gofdzicka-Józefiak, Anna Kwaśniewska: The Prevalence of Human Papillomavirus between the Neonates and Their Mothers, *BioMed Research International*, br. 126417, 2015.
31. <https://www.iarc.fr/>, dostupno 21.8.2018.
32. <http://www.hdgo.hr/>, dostupno 19.8.2018.

33. M. Milojković, M. Rosso, M. Pajtler, D. Milojković: Rak vrata maternice u trudnica, učestalost i značajke, *Gynaecologia et Perinatologia*, br. 2, 2007., str. 83-86
34. H. Glibotić Kresina, S. Janković, S. Kresina, S. Gašparović Babić, H. Benčević Striehl, N. Vlah: Rano otkrivanje raka vrata maternice u žena Primorsko-goranske županije u 2009. godini-prikaz programa, *Acta Med Croatica*, br. 5, 2010., str. 469-475
35. Z. Ebling, M. Strnad, M. Šamija: Nacionalni program prevencije i ranoga otkrivanja raka u Hrvatskoj, *Medicinski vjesnik*, br. 1-4, 2007., str. 19-29
36. A. Čorušić, L. Škratić: Infekcija humanim papilomavirusom i karcinom vrata maternice, *Medicus*, br.2, 2006., str. 327-333
37. Z. Topalović: Važnost prevencije spolno prenosivih bolesti, *Medicus*, br. 2, 2003., str. 253-256
38. I. Pavić Šimetin, A. Belavić, M. Žehaček Živković: Organizacija promicanja cijepljenja protiv HPV infekcije na nacionalnoj razini, *Paediatrica Croatica*, br.1, siječanj-ožujak 2018.
39. S. Šepec, B. Kurtović, T. Munko, M. Vico, D. A. Aldan, D. Babić, A. Turina: Sestrinske dijagnoze, Hrvatska Komora Medicinskih Sestara, Zagreb, 2011.
40. M.Kadović, D.A.Aldan, B.Kurtović, S.Piškorjanac, M. Vico: Sestrinske dijagnoze 2, Hrvatska Komora Medicinskih Sestara, Zagreb, 2013.
41. M. Grigore, S.I. Teleman, A. Pristavu, M. Matei: Awareness and Knowledge about HPV and HPV Vaccine among Romanian Women, *Journal of Cancer Education*, br. 1, veljača 2018, str. 154-159
42. J. He, L. He: Knowledge of HPV and acceptability of HPV vaccine among women in western China: a cross-sectional survey, *BMC Women's Health*, br. 1, srpanj 2018.
43. R.G. Wamai, C.A. Ayissi, G.O. Oduwo, S. Perlman, E. Welty, T. Welty, S.Manga, M.A. Onyango, J. G. Ogembo: Awareness knowledge and beliefs about HPV, cervical cancer and HPV vaccines among nurses in Cameroon: An exploratory study, *International Journal of Nursing Studies*, br. 10, 2013., str. 1399-1406
44. K.L. Watkins, L.R.Reitzel, D.W. Wetter, L.H. McNeill: HPV Awareness, Knowledge and Attitudes among Older African-American Women, *American Journal of Health Behavior*, br. 2, ožujak/travanj 2015., str. 204-210
45. L.P. Wong: Knowledge and Attitudes About HPV Infection, HPV Vaccination, and Cervical Cancer Among Rural Southeast Asian Women, *International Journal of Behavioral Medicine*, br. 2, lipanj 2011., str. 105-111

46. M. Allison, B. Musser, C. Satterwhite, K. Ault, P. Kelly, M. Ramaswamy: Human Papillomavirus Vaccine Knowledge and Intention Among Adult Inmates in Kansas, 2016-2017, *AJPH Criminal Justice*, br. 8, kolovoz 2018.
47. S.C. Beshers, J.M. Murphy, B.V. Fix, M. C. Mahoney: Sex Differences Among College Students in Awareness of the Human Papillomavirus Vaccine and Vaccine Options, *Journal of American College Health*, br. 2, veljača/ožujak 2014.
48. T.L. Itty, F. S. Hodge, B. Cardoza: HPV Awareness Among American Indian Young Adults: Implications for Health Education, *Journal of Cultural Diversity*, br. 4, zima 2014.
49. J. Y. Islam, F. Khatun, A. Alam, F. Sultana, A. Bhuiyan, N. Alam, L. Reichenbach, L. Marions, M. Rahman, Q. Nahar: Knowledge of cervical cancer and HPV vaccine in Bangladeshi women: a population based, cross-sectional study, *BMC Women's Health*, br. 1-13, siječanj 2018.

## Popis slika

Slika 4.3.1.1 Incidencija karcinoma materničnog vrata u žena standardizirana prema dobi (incidencija/100 000 žena) (engl. Etimated age-standardized rates (World) of incident cases, cervical cancer, worldwide in 2012).....	23
---	----

## Popis tablica

Tablica 4.3.2.1 Klasifikacija karcinoma vrata maternice po TNM i FIGO klasifikaciji.....	26
Tablica 7.3.2.1 Deskriptivni podatci za Upitnik znanja o HPV-u: aritmetička sredina ( $X$ ), standardna devijacija (SD), minimalni i maksimalni rezultat i koeficijent pouzdanosti ( $\alpha$ ) Izvor:autor: P.H. ....	40
Tablica 7.3.2.2 Frekvencije odgovora na upitniku znanja o HPV-u .....	41
Tablica 7.3.2.3 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o spolu ispitanika .....	42
Tablica 7.3.2.4 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o dobi ispitanika.....	42
Tablica 7.3.2.5 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o završenom školovanju .....	43
Tablica 7.3.2.6 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o statusu ispitanika.....	44
Tablica 7.3.3.1 Razlika u znanju o HPV-u ovisno o njihovom mišljenju o cjepivu protiv HPV-a .....	45

## Popis grafova

Graf 7.3.1.1 Prikaz spolne raspodjele ispitanika .....	37
Graf 7.3.1.2 Podjela ispitanika po dobi .....	38
Graf 7.3.1.3 Podjela ispitanika po završenom školovanju.....	38
Graf 7.3.1.4 Podjela po statusu.....	39
Graf 7.3.3.1 Podjela ispitanika po mišljenju o cjepivu protiv HPV-a .....	45
Graf 7.3.3.2 Podjela ispitanika po mišljenju o tome je li populacija dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om.....	46
Graf 7.3.3.3 Podjela ispitanika po mišljenju o tome koja je najbolja mjera, od navedenih, za smanjenje incidencije HPV-a .....	47
Graf 7.3.3.4 Podjela ispitanika po mišljenju o tome provodi li zdravstveno osoblje dovoljno vremena u edukaciji populacije o HPV-u.....	47



Graf 7.3.3.5 Podjela ispitanika po mišljenju jesu li dobili zadovoljavajuće odgovore pojašnjenja  
o HPV-u ukoliko su ih zatražili .....48

## Prilozi

### Anketa

Znanje i mišljenja studenata sestrinstva i medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku karcinoma vrata maternice

Poštovani,

pred Vama je anketa namijenjena studentima sestrinstva i medicinskim sestrama/tehničarima kojom se žele dobiti podaci za istraživački završni rad na studiju sestrinstva Sveučilišta Sjever u Varaždinu. Kako bi se dobili realni i objektivni rezultati, molim Vas da na pitanja i tvrdnje odgovarate iskreno. Anketa je u potpunosti anonimna i Vaši će odgovori biti korišteni isključivo u istraživačke svrhe.

Unaprijed zahvaljujem na iskrenosti i suradnji!

Petra Horvat, studentica

\* Required

Spol: \*

Muško

Žensko

Dob: \*

18 - 25 godina

26 - 35 godina

26 - 45 godina

>45 godina

Školovanje: \*

Završena srednja škola

Prvostupnik/prvostupnica sestrinstva

Završen magisterij/diplomski studij

Završen doktorat

Koji je Vaš trenutni status? \*

Student preddiplomskog studija sestrinstva

Radim - medicinska sestra/tehničar opće njege

Studiram na preddiplomskom studiju sestrinstva i radim - medicinska sestra/tehničar opće njege

Radim - prvostupnik/prvostupnica sestrištva

Radim - magistar/magistra/dipl.med.techn.

Pred Vama se nalaze tvrdnje koje se odnose na HPV infekciju. Ukoliko tvrdnju smatrate točnom odgovorite s "Da", ukoliko ju smatrate netočnom odgovorite s "Ne", a ukoliko ne znate odgovor odgovorite s „Ne znam“.

HPV se smatra jednim od najčešćih uzročnika karcinoma vrata maternice. \*

Da

Ne

Ne znam

Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA - test) može otkriti i smanjiti broj perzistirajućih HPV infekcija. \*

Da

Ne

Ne znam

U etiologiji karcinoma cerviksa (vrata maternice) najznačajniji je HPV tip 16. \*

Da

Ne

Ne znam

Najčešći tipovi HPV-a klinički se izražavaju kao anogenitalne bradavice. \*

Da

Ne

Ne znam

HPV je porodica virusa koja obuhvaća oko 150 različitih tipova virusa. Razlikujemo tipove "visokog" i "niskog" rizika. Tipovi "visokog rizika" uglavnom uzrokuju dobroćudne genitalne bradavice (kondilome). \*

Da

Ne

Ne znam

Postoji cjepivo protiv HPV. \*

Da

Ne

Ne znam

Za sada ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV genitalnih infekcija. \*

Da

Ne

Ne znam

HPV se ne može prenijeti oralnim putem. \*

Da

Ne

Ne znam

Upotreba prezervativa pri spolnom odnosu u potpunosti štiti osobu od infekcije HPV-a. \*

Da

Ne

Ne znam

Kod osoba kod kojih postoji infekcija HPV-om može doći do samoizliječenja. \*

Da

Ne

Ne znam

Perzistirajuća infekcija koja traje 2 godine i više, smatra se vodećim uzrokom karcinoma vrata maternice. \*

Da

Ne

Ne znam

HPV ima kratku inkubaciju i simptomi su često prisutni u oba spola. \*

Da

Ne

Ne znam

Dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva jest jedan od rizičnih faktora obolijevanja od HPV-infekcije. \*

Da

Ne

Ne znam

Mlađa dob jest jedan od čimbenika koji utječe na perzistenciju HPV-infekcije. \*

Da

Ne

Ne znam

Kondilomi se mogu ukloniti krioterapijom. \*

Da

Ne

Ne znam

Pred Vama su pitanje koja se odnose na Vas i Vaše mišljenje. Rezultati će biti realni samo ukoliko iskreno odgovorite na njih.

Koje je Vaše mišljenje o cjevivu protiv HPV-a? \*

Do sad nisam bio/bila upoznata s postojanjem cjeviva.

Kad bih imao/imala prilike, cijepio/cijepila bih se.

Ne želim se cijepiti.

Cijepio/cijepila sam se.

Smatrate li da je populacija dovoljno upoznata s posljedicama infekcije HPV-om? \*

Da

Ne

Ne znam

Od navedenih, koja mjera bi mogla utjecati na smanjenje incidencije HPV-a? \*

Osigurati besplatna predavanja/seminare od strane medicinskih sestara

Više medijskog prostora posvetiti prevenciji HPV-a

Osigurati letke koji opisuju HPV

Motivirati građane na pravovremene preglede genitalnog područja

Educirati djecu u osnovnim školama te srednjoškolce putem radionica

Mislite li da zdravstveno osoblje dovoljno vremena posvećuje edukaciji populacije o spolno prenosivim bolestima, uključujući HPV? \*

Da

Ne

Ne znam

Ako ste ikad zatražili pojašnjenje o HPV-u od strane zdravstvenog osoblja, jeste li dobili zadovoljavajuće odgovore? \*

Nikad nisam zatražio/zatražila pojašnjenje.

Nisam dobio/dobila zadovoljavajuće odgovore na postavljena pitanja.

Dobio/dobila sam zadovoljavajuće odgovore na postavljena pitanja od strane liječnika specijalista.

Dobio/dobila sam zadovoljavajuće odgovore na postavljena pitanja od strane medicinske sestre u ordinaciji.

Dobio/dobila sam zadovoljavajuće odgovore na postavljena pitanja od strane patronažne sestre.

IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Petra Horvat (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom žene i mišljenje studenata sestrišta i medicinski (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Petra Horvat

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, Petra Horvat (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom žene i mišljenje studenata sestrišta i medicinski (upisati naslov) čiji sam autor/ica. san starateljnicara o HPV-u kod uardku karcinoma vrata maternice

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Petra Horvat

(vlastoručni potpis)