

Humani papiloma virus i cijepljenje

Vučan, Marina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:458622>

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

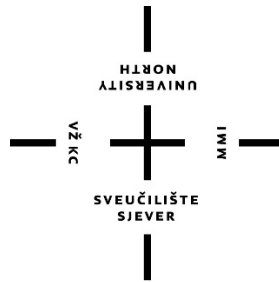
Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





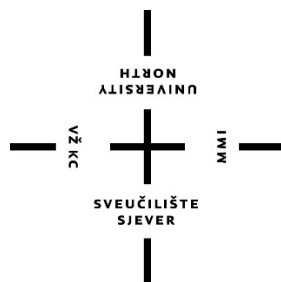
Sveučilište Sjever

Završni rad br. 1252/SS/2020

Humani papiloma virus i cijepljenje

Marina Vučan, 1922/336

Varaždin, rujan 2020. godine



Sveučilište Sjever

Odjel za Sestrinstvo

Završni rad br. 1252/SS/2020

Humani papiloma virus i cijepljenje

Student

Marina Vučan, 1922/336

Mentor

Sanja Zember, dr. med.



Varaždin, rujan 2020. godine

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Vučan Marina	MATIČNI BROJ	1922/336
DATUM	16.06.2020.	KOLEGIJ	Infektologija
NASLOV RADA	Humani papiloma virus i cijepljenje		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Human papilloma virus and vaccination		
MENTOR	Sanja Zember, dr. med.	ZVANJE	predavač
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc.dr.sc. Tomislav Meštrović predsjednik		
	2. Sanja Zember, dr. med., mentor		
	3. Ivana Herak, mag.med.techn., član		
	4. Melita Sajko, mag.soc.geront., zamjenski član		
	5.		

Zadatak diplomskog rada

BROJ	1252/SS/2020
OPIS	<p>Humani papiloma virus(HPV) je od najčešćih uzroka spolno prenosivih bolesti na globalnoj razini u populaciji muškaraca i žena,a prevalencija nije u potpunosti određena radi uzoraka ispitivanja i geografski različite zastupljenosti.</p> <p>Smatra se da je široko rasprostranjen u općoj populaciji i među svim dobnim skupinama te da svaka druga spolno aktivna osoba tijekom života dolazi u kontakt sa HPV-om.Humani papiloma virus prenosi se kontaktnim putem kože na kožu ili sluznicu,a simptomi infekcija su različite jačine.Zbog svoje raširenosti HPV predstavlja značajan teret na opću sliku zdravstvenog stanja populacije,sa posebnim naglaskom na ranjivost žena.U ovom je radu potrebno:</p> <ul style="list-style-type: none">-definirati HPV i cijepljenje-nabrojiti karakteristike HPV-a-objasniti manifestacije HPV-a-navesti karakteristike cjepiva-navesti čimbenike otpora i izbjegavanja cijepljenja-navesti nuspojave i sigurnost cjepiva
ZADATAK URUČEN	19.06.2020.
	 DOPIS MENTORA 

Predgovor

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr. Sanji Zember na stručnoj pomoći i usmjeravanju prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svim profesorima i mentorima vježbovne nastave koji su podijelili svoje znanje sa mnom, te me svojim stručnim savjetima usmjeravali da što kvalitetnije i bolje odradim svoje sveučilišne zadatke.

Naposljetku, želim se zahvaliti svojim roditeljima, suprugu i djeci na velikoj podršci tijekom studiranja.

Sažetak

Humani papiloma virus (HPV) prisutan je u svim dobnim skupinama ljudi i općenito je dosta rasprostranjen u populaciji. Virus se prenosi direktnim kontaktom sa zaražene osobe i nositelja putem kože ili sluznice. Poznato je da se manifestacije zaraze virusom ne javljaju kod svih ljudi i da su one različitog intenziteta. Među najrizičnijim faktorima za nastanak HPV infekcije istaknuti su rani spolni odnosi u adolescenciji, prakticiranje seksualnih odnosa s više partnera ili odnos s partnerom koji je promiskuitetnog ponašanja. Manifestacijama infekcije doprinosi opće zdravstveno stanje osobe i snaga imunološkog sustava. Utvrđeno je da HPV u muškaraca i žena može izazvati ozbiljne zdravstvene probleme, ali se ipak u populaciji muškaraca oni javljaju rjeđe. Infekcija humanim papiloma virusom pojačava rizik za nastanak dobroćudnih i malignih oboljenja na koži, sluznicama i anogenitalnoj regiji na kojoj izazivaju po život opasne komplikacije poput karcinoma vrata maternice i penisa.

Javnozdravstveni naponi usmjereni su prevenciji nastanka i širenja HPV infekcija među populacijom kroz djelovanje u školskom okruženju na ciljanu skupinu adolescenata, edukaciju i informiranje roditelja, procjepljivanje i promicanje redovitih ginekoloških pregleda žena i korištenje sredstava zaštite za vrijeme spolnog odnosa. Unatoč propagandi i donesenim nacionalnim preporukama za besplatno cijepljenje protiv HPV infekcije, odaziv je na svjetskoj razini ispod očekivanja, a dostupna literatura kauzalnosti otpora prema cijepljenju ukazuje na vodeću ulogu straha od nuspojava i manjka informacija o dobiti cjepiva i povezanosti infekcije s promjenom zdravstvenog stanja. Medicinska znanost prepoznajući mehanizme djelovanja i širenja HPV-a razvija nova cjepiva, a koja bi osim profilaktičkog imala i terapijsko djelovanje.

Ključne riječi: HPV infekcija, cijepljenje, prevencija, liječenje

Abstract

Human papilloma virus (HPV) is prevalent in all age groups and is widespread in the general population. Virus is transmitted by a direct contact of the infected and a carrier via skin or mucous tissue. It is known that the manifestations of the infection do not appear in all cases and they can vary in their intensity. The highest risk factors of the HPV infection include early age of first sexual intercourse, sexual intercourses with multiple partners and sexual intercourses with a promiscuous partner. One's general health and the strength of one's immunological system contribute to the manifestation of the infection. HPV is confirmed to cause serious health problems in both men and women but they appear less frequently in men. Infection increases the risk of the appearance of benign and malignant diseases of the skin, mucous tissue and anogenital region where they can cause life-threatening complication such as cervical and penis cancer.

The efforts of the public health services are aimed at the prevention of the appearance and spreading of the HPV infection in the population by its control in the school environment among the adolescents, by informing and educating the parents, by vaccination and promoting regular gynecological check-ups of women as well as by using contraception during sexual intercourse. Despite the propaganda and national recommendations for free vaccination against HPV infection, the response on the global level is below expectations and the available literature on the causality of the opposition against vaccination, shows the leading role of fear of side effects and the lack of information about the benefits of vaccination and the connection of the infection and the change in one's health status. The medical science is, while recognizing the mechanisms of activity and spreading of HPV, developing new vaccines, which would work both prophylactically and therapeutically effect.

Keywords: HPV infection, vaccination, prevention, treatment

Popis korištenih kratica

dr. - drugi

str. – stranica

sl. – slično

sur. – suradnici

HPV- humani papilloma virus

SAD – Sjedinjene Američke države

EU – Europska Unija

LCR - long control region

URR - upstream regulatory region

CIN – cervikalna intraepitalna neoplazija

HLA – Human Leukocyte antigen

VLP - virus-like particles

RNA – ribonukleinska aminokiselina

DNA – deoksiribonukleinska aminokiselina

PVX – potato virus x

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Karakteristike HPV-a i manifestacije infekcije	4
2.1. Biologija humanog papiloma virusa.....	4
2.2. Manifestacije HPV infekcija	7
3. HPV i cijepljenje.....	14
3.1. Karakteristike cjepiva.....	16
3.2. Procijepljenost protiv HPV-a	20
3.3. Čimbenici otpora i izbjegavanja cijepljenja	22
3.4. Nuspojave i sigurnost cjepiva.....	23
3.5. Terapijsko cjepivo	25
4. Rasprava.....	28
5. Zaključak.....	30
6. Literatura.....	31
7. Popis slika, tablica i grafikona.....	34

1. Uvod

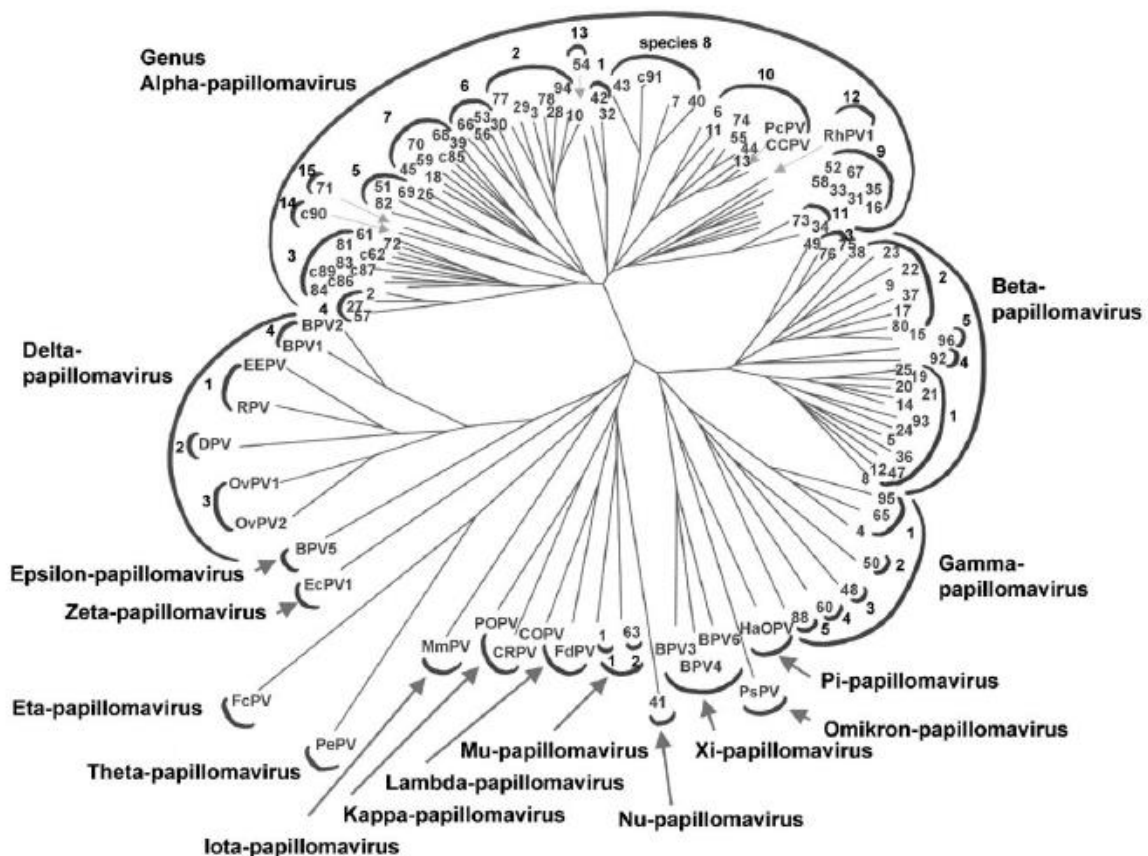
Humani papiloma virus jedan je od najčešćih uzroka spolno prenosivih bolesti na globalnoj razini u populaciji muškaraca i žena, a prevalencija nije u potpunosti određena radi uzoraka ispitivanja i geografski različite zastupljenosti [1]. Smatra se da je široko rasprostranjen u općoj populaciji i među svim dobnim skupinama te da svaka druga spolno aktivna osoba tijekom života dolazi u kontakt s HPV-om. Humani papiloma virus (HPV) prenosi se kontaktnim putem kožu na kožu ili sluznicu, a simptomi infekcija su različite jačine [2]. HPV je visoko infektivan s inkubacijom od 3 do 4 tjedna pa sve do nekoliko mjeseci ili godina. Ova faza latencije različite duljine se povezuje s dozom virusa kojoj je osoba bila izložena [1]. Kod nekih osoba simptomi infekcije se uopće ne manifestiraju, a kod nekih se mogu javiti i nakon više godina od kontakta [2]. Najčešći oblik je latentna infekcija s prosječnim trajanjem osam mjeseci i tendencijom opadanja sa svakom godinom [3]. U slučaju da simptomi HPV infekcije izostaju, inficirane osobe nenamjerni su izvor daljeg širenja i prenošenja virusa.

Zbog svoje raširenosti HPV predstavlja značajan teret na opću sliku zdravstvenog stanja populacije, s posebnim naglaskom na ranjivost žena. U odnosu na kriterij spola, HPV se kod muškaraca javlja u bezazlenijim zdravstvenim problemima ili se kod većine simptomi uopće ne manifestiraju [4]. U odnosu na dob, utvrđeno je da su mlađe žene ranjivije na ove viruse među kojima je i HPV infekcija učestalija, a kako postaju starije prevalencija se smanjuje kao posljedica imunološkog odgovora na virus [1]. U populaciji žena, one u više od 50% prebole virusnu infekciju u prvih šest mjeseci, 70% kroz godinu dana, a 90% u dvije godine [3,5]. Do povlačenja infekcije bez zdravstvene i terapijske intervencije dolazi zbog obrambenih sposobnosti organizma [5]. Prosječno vrijeme za povlačenje visokorizičnih tipova virusa, a posebno tip 16 je oko godine dana dok je za niskorizične tipove virusa taj period upola kraći [6]. U 10% žena, virusna infekcija prisutna je dulje vrijeme što povećava rizik za oboljenje od raka jer se humani papiloma virus (HPV) smatra najznačajnijim uzročnikom za nastanak karcinoma vrata maternice [3].

Humani papiloma virusi uzrokuju klinički značajne zdravstvene smetnje poput bradavica na koži, respiratorne rekurentne papilomatoze u djece, anogenitalne karcinome te HPV pozitivne karcinome regije glave i vrata [7]. Posljedice povezane s humanim papiloma virusom visokorizičnih tipova očituju se na godišnjoj razini kroz obolijevanje pola milijuna žena od invazivnog karcinoma cerviksa [6]. Možemo govoriti o dvije skupine HPV-a, one koji inficiraju keratiniziranu površinu kože i uzrokuju bradavice te one koji inficiraju mukozu usta, vrata,

respiratornog trakta i anogenitalne regije. Neki virusi mukoznog tkiva povezani su s bradavicama dok su drugi povezani s premalignim skvamoznim intraepitelnim i malignim lezijama [1].

Prema filogenetskom kriteriju papilomavirusi mogu se podijeliti u odnosu na rod, gen, vrstu, tip, podtip i varijaciju [8]. Klasifikacija s obzirom na rod virusa razlikuje 16 različitih rodova porodice *Papillomaviridae* [8]: Alpha-papillomavirus, Beta-papillomavirus, Gamma-papillomavirus, Delta-papillomavirus, Epsilon-papillomavirus, Eta-papillomavirus, Iota-papillomavirus, Kappa-papillomavirus, Lambda-papillomavirus, Mu-papillomavirus, Nu-papillomavirus, Omikron-papillomavirus, Pipa-papillomavirus, Theta-papillomavirus, Xi-papillomavirus, Zeta-papillomavirus prikazanih na Slici 1.1.[8]. Najviše tipova HPV-a pripada rodu alpha i većina njih uzrokuje tumore, većina iz roda Beta virusa povezana je s kožnim infekcijama s rizikom izazivanja karcinoma kože, a iz roda Mu, Nu i Gama povezani su s nastankom papiloma i bradavica [10].



Slika 1.1. Razgranatost papilloma virusa (Preuzeto Villiers i sur., 2004;20)[8]

Antitijela na HPV koja se unose putem vaccine pokazala su se djelotvornima u prevenciji bolesti, infiltraciji T limfocita i drugih procesa u povlačenju papiloma. Isto tako, povećavaju incidenciju i progresiju HPV infekcije u imuno kompromitiranim osobama [6]. Cjepivo za HPV

uvršteno je u nacionalne programe imunizacije u svim zemljama Europske unije do 2018. godine, a primarno je namijenjen za upotrebu u populaciji adolescentica u dobi 9-18 godina s ciljem prevencije karcinoma cerviksa i nastanka genitalnih bradavica. Cjepivo ima 100% učinkovitost u prevenciji infekcije kod onih osoba koje nisu bile izložene virusu te prevenciji nastanka cervikalnih neoplazija u periodu od najmanje 5 godina nakon prve doze [10]. Veću razinu protutijela razvijaju u djevojčica nego u starijih žena te pružaju djelomičnu zaštitu ženama koje su stupile u spolne odnose prije vakcinacije [10]. Osim djevojaka, u Austriji se cjepivo daje i dječacima te u Ujedinjenom Kraljevstvu muškarcima koji prakticiraju istospolne odnose radi sprečavanja drugih oblika karcinoma [11]. Unatoč uvođenja cjepiva u nacionalne programe, u nekim se državama istočne Europe procjepljivanje provodi u manjem opsegu. Kao glavna zamjerka lošijem odazivu navodi se provedba procjepljivanja kroz školski sustav, procjepljivanja na osnovu preporuke i dobrovoljnosti te izostanka povjerenja u cjepiva [11]. Povjerenje u cjepiva počiva na faktoru sigurnosti, djelotvornosti, točnosti informacija, doživljaju rizika od nastanka bolesti koje cjepivo sprečava, statusu zdravstvenog sustava i farmaceutskih kompanija.

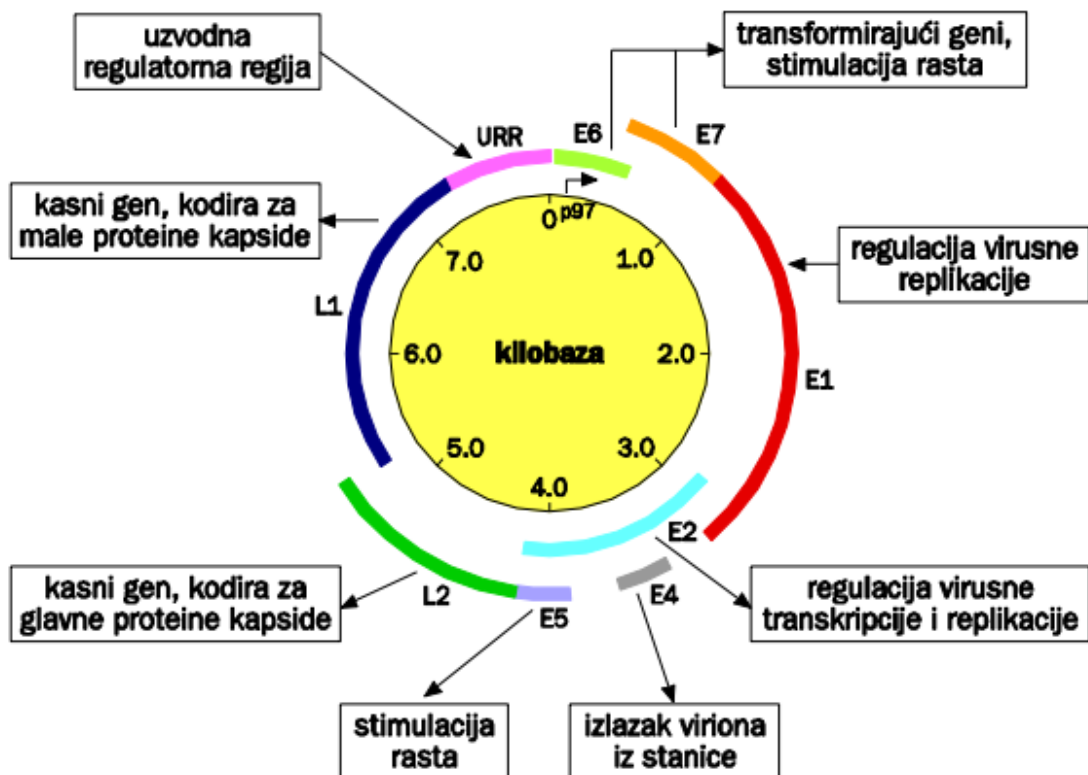
Radi podizanja svjesnosti o prevenciji i ranom otkrivanju karcinoma vrata maternice, treća subota u mjesecu siječnju obilježava se kao Dan mimoza. Ovo je jedan od načina promicanja brige o vlastitom zdravlju i osvještavanje javnosti o važnosti prevencije i odgovornog spolnog ponašanja. Ovaj rad usmjeren je iznošenju dostupnih i relevantnih informacija o HPV infekcijama i manifestacijama te cjepivu.

2. Karakteristike HPV-a i manifestacije infekcije

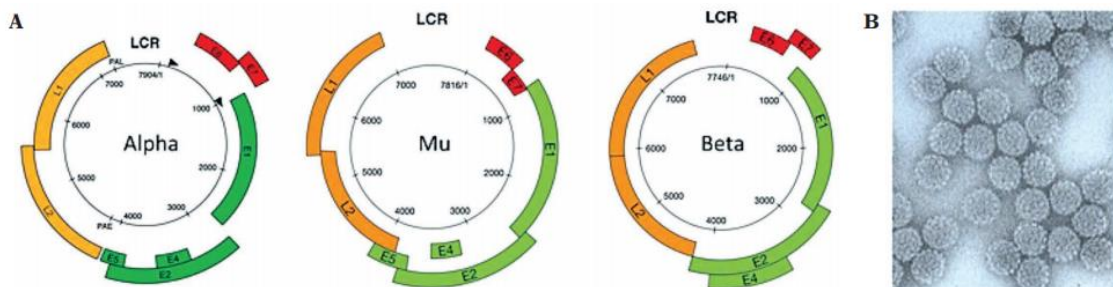
2.1. Biologija humanog papiloma virusa

HPV je relativno mali virus koji sadrži dvolančani zatvoreni kružni DNK genom, povezan sa sličnim proteinima i zaštićen kapsidom. Svaka kapsida ima 72 kapsomere građene od viralnih proteina L1 i L2 [1]. Iako je molekularna biologija virusa kompleksna, ona se može sažeti u glavne faktore. Tri onkogeni E5, E6, E7 moduliraju transformacijske procese; regulatorni proteini E1 i E2 vrše modulaciju transkripcije i replikacije; dva strukturalna proteina L1 i L2 tvore virusnu kapsidu [8].

Genom HPV sadrži oko 8000 parova baza i sadrži prosječno osam otvorenih okvira za čitanje, podijeljenih u tri regije. Prvo je područje dugog upravljanja (LCR) koje ima regulatornu funkciju transkripcije virusnih gena E6 i E7, a drugo je rana regija (E), koja se sastoji od šest otvorenih okvira za čitanje (E1, E2, E4, E5, E6 i E7), koji kodira proteine uključene u virusnu replikaciju i onkogenezu [1,8]. Treća je kasna regija (L) koja kodira L1 i L2 strukturne proteine. LCR regija anogenitalnih HPV-a varira u veličini između 800 i 900 pb, što predstavlja oko 10% genoma, a bitno varira u sastavu nukleotida među pojedinim tipovima HPV-a [1]. Uzlazna regulatorna regija (engl. upstream regulatory region, URR) je dugačka kontrolna regija (engl. long control region, LCR) koja sadrži gene za replikaciju DNA. Rana regija (rani geni) sudjeluje u virusnoj replikaciji, a u onkogenezi najviše sudjeluju E6 i E7. Kasni geni sadrže kod za proizvodnju strukturnih proteina vanjske virusne ovojnice kapside [12].



Slika 2.1.1. Shematski prikaz organizacije genoma Humanog papiloma virusa (Preuzeto Župić, 2011, 21) [13]



Slika 2.1.2. Organizacija genoma visokorizičnih Alpha, Mu i Beta HPV-a (Preuzeto Brianti, Flammineis i Mercuri, 2017;81) [14]

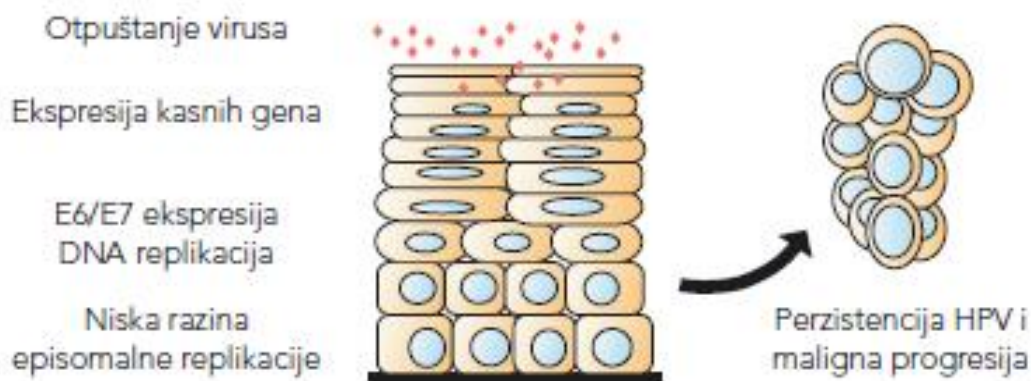
Tri su moguća načina replikacije virusa HPV-a nakon ulaska u stanicu [13]:

1. stvaranje malog broja kopija koje imaju snagu izazvati odgovor stanica imunološkog sustava domaćina i potisnuti infekciju u ovoj fazi
2. minimalno umnožavanje kad je virus u latentnom stanju i formi episoma te prati dijeljenje bazalnih stanica (latentna zaraza). Latentna zaraza nema vidljivih manifestacija i kao takva se javlja u oko 90% slučajeva.

3. uobičajeno umnožavanje i stvaranje viriona u diferenciranim bazalnim stanicama epitela (produktivna zaraza).

U diferencijaciji stanica intermedijalnog i superficijalnog sloja virus multiplicira svoj genom, dovodi do ekspresije kasnih gena i transkripcije koji potiču stvaranje bjelančevina kapside virusa [13].

Proces dijeljenja bazalnih stanica karakterizira nastanak jedne nove bazalne stanice i jedne koja se udaljava od bazalnog sloja i tvori parabazalne slojeve. U tim parabazalnim slojevima stanice su aktivne i dijele se, sazrijevaju i diferenciraju, a nakon čega izlaze iz staničnog ciklusa te po završetku procesa diferencijacije nastaje stanična smrt i deskvamacija [Benčina].

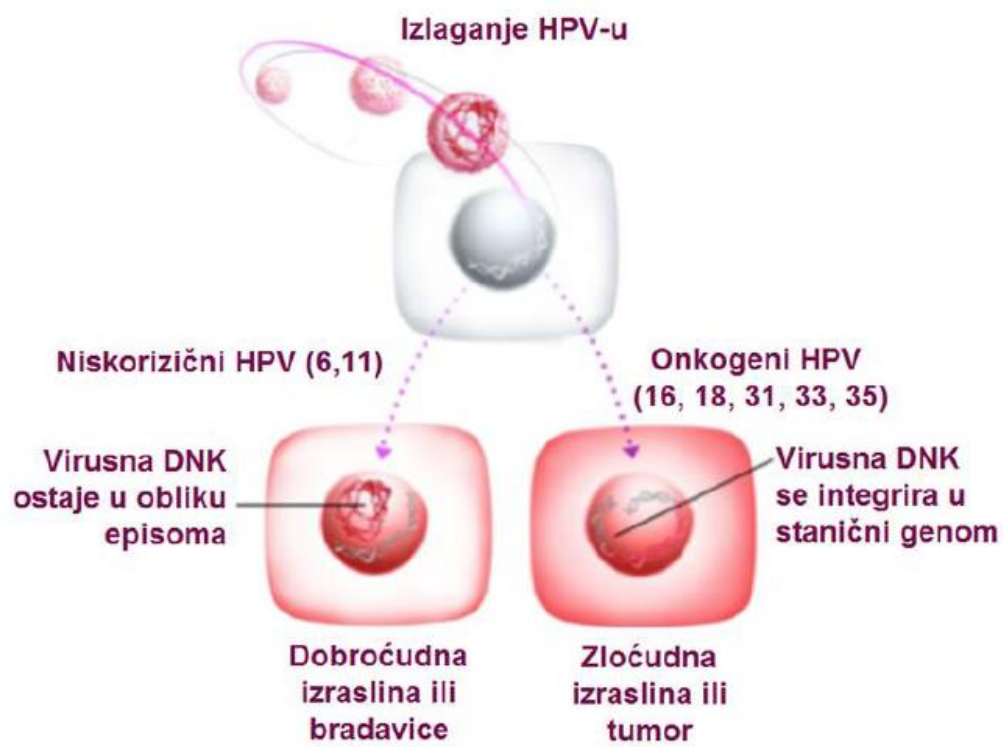


Slika 2.1.3. Životni ciklus humanog papiloma virusa i mjesto replikacije (Preuzeto Grahovac, Šimat i Krašević, 2005) [15]

Mehanizam djelovanja HPV-a očituje se kroz ugradnju u stanice domaćina gdje uzrokuje nastanak njihovog umnožavanja i stvaranje dobroćudnih ili zloćudnih tumora [2]. HPV infekcija započinje u bazalnim stanicama pločastog epitela u kojima se razvija koristeći fiziološke procese dijeljenja stanica, odnosno prilagođava se i povezuje s diferencijacijom ciljne stanice o kojima zapravo ovisi daljnja produkcija virusa [12,15]. Taj bazalni sloj stanica služi virusu kao trajni izvor iz kojeg se dalje širi u druge slojeve [16]. Bazalne inficirane stanice migriraju u suprabazalni sloj (stratum spinosum) koje uz replikaciju virusa gube mogućnost diobe. Kada postanu zrele, virusne se čestice otpuštaju i nastavljaju egzistenciju u površnom epitelnom sloju [13].

Sveukupno je genotipizirano preko 150 tipova HPV-a koji su općenito podijeljeni u dvije skupine, odnosno klasificiranih kao onkogeni i visokorizični te grupu klasificiranih kao neonkogeni ili niskorizični [3]. Gotovo 60 tipova virusa pronađeno je u cervikalnom epitelu i svi iz skupine Alphapapillomavirus [17]. Najčešći onkogeni tip HPV u općoj populaciji je tip 16 koji je pozitivan u više od 50% karcinoma cerviksa i intraepitelnih neoplazija [7]. Visokorizični tipovi

HPV-a izazivaju rak cerviksa, anusa, stidnice, rodnice i penisa, rak usta i grla, kože glave i vrata [2].



Slika 2.1.4. Patogeneza HPV-a (Preuzeto iz Benčina, 2016:23)[12]

2.2. Manifestacije HPV infekcija

Humani papilomavirus (HPV) među najčešćim je uzročnicima virusnih infekcija koje zahvaćaju reproduktivni sustav, a inficirane osobe mogu biti bez pojave simptoma, razviti infekciju ili može nastati karcinom [18]. Kontakt osobe s HPV-om ne mora izazvati kliničke manifestacije niti bilo kakve simptome, a najčešće je to posljedica dobrog obrambenog sustava organizma te može biti povezan s količinom virusa prilikom kontakta sa inficiranom osobom. Karcinomi povezani s HPV-om su karcinom cerviksa, vagine i vulve, karcinom penisa, karcinom anusa i grla. Postoji sumnja da je HPV povezan s preko 90% svih karcinoma cerviksa i anusa, 60% svih karcinoma penisa i približno 70% oralnih karcinoma [19]. Smatra se da je više od 99% karcinoma cerviksa posljedica infekcije visokorizičnim onkogenim HPV-om [18]. Stupanj cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) pokazatelj je malignog oboljenja cerviksa. Udio dokazanog HPV-a u CIN 1 stupnju iznosi 44-77%; u CIN 2 stupnju taj postotak je 69 do 91%, a u CIN 3 86-100% [20]. Manifestacije infekcije HPV-om prije svega ovise o tipu virusa kojim je osoba inficirana.

U borbi protiv HPV infekcije organizam se oslanja na prirodni imunitet i prepreke organizma za reakciju na infekciju. Radi se o nespecifičnom imunološkom odgovoru organizma na HPV. Osim toga, imunološka reakcija može biti specifična ili stečena, a čine je humoralni i stanični imunitet nastao djelovanjem B i T limfocita [15]. B stanice stvaraju protutijela te na taj način osiguravaju humoralni imunitet, a T stanice osiguravaju stanično posredovani imunitet [15,21]. Prirodni imunitet ima sposobnost osigurati prvi i brzi odgovor na infekciju uz postojeće mehanizme imunološke reakcije. Temeljni faktori prirodnog imuniteta su prirodne zapreke koje čine epitelno tkivo, fagociti, proteini komplementa, koagulacijski sustav i citokini [21]. U izbjegavanju imunološkog odgovora i obrane organizma, HPV-i ometaju prirodne procese obrane na način da ih suprimiraju ili uklanjaju[15].

HPV izbjegava prirodne načine zaštite organizma na način da ih potiskuje ili uklanja kroz provođenje životnog ciklusa u epitelu. Na taj način ostaje nevidljiv za imunološke stanice organizma [21]. Drugi način izbjegavanja reakcije je održavanje niske razine sinteze virusnih proteina (E1, E2, E5, E6, E7) smještenih u jezgri, a koji onda minimalno izazivaju imunološke reakcije [15]. E7 djeluje na smanjeno stvaranje interferona α i β što posredno smanjuje ispoljavanje molekula HLA razreda I, dok E5 ometajuće djeluje na sazrijevanje molekula HLA razreda II [21]. HLA (*Human Leukocyte Antigen*) ima ključnu funkciju u stvaranju imune reakcije na infekciju. Antigeni HLA I i II razreda kodiraju receptore za prepoznavanje stranih peptida u procesu prepoznavanja [21].

Prema tkivu koje inficiraju, humani papilomavirusi se dijele u [16]:

1. kutane (većinom inficiraju kožni epitel)
2. mukokutane (izazivaju promjene kožne, oralne i anogenitalne regije)
3. mukozne (inficiraju anogenitalni i aerodigestivni trakt)

EKSTRAGENITALNE KOŽNE BOLESTI	Tip HPV-a
Obične bradavice (verrucae vulgares)	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Plantarne bradavice	1, 2, 4, 63
Ravne bradavice (verrucae planae)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Mesarske bradavice (Butcher's warts)	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Mozaične bradavice	2, 27, 57
Planocelularni karcinom nokta	16
Benigna epidermodysplasia verruciformis	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Benigna ili maligna epidermodiysplasia verruciformis	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 25, 37, 38
Ne varukozne kožne promjene	37, 38

Tablica 2.2.1. Ekstragenitalne kožne bolesti povezane s HPV infekcijom (Preuzeto i adaptirano prema Ljubojević i sur., 2007; 53)[16]

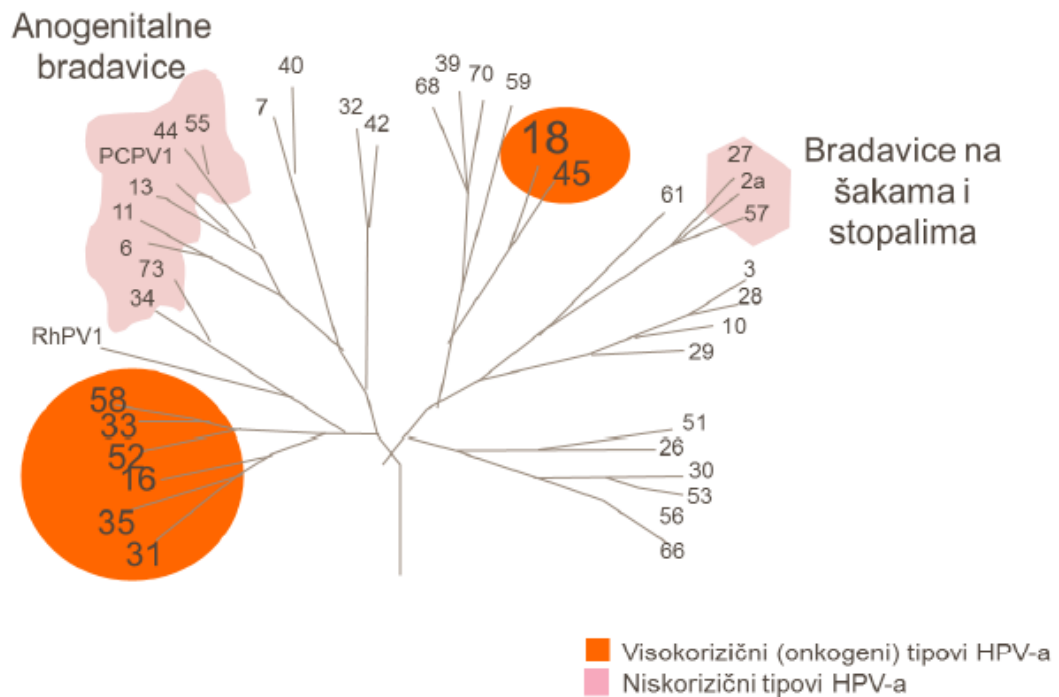
EKSTRAGENITALNE BOLESTI SLUZNICE	
Respiratorna papilomatoza	6, 11
Planocelularni karcinom pluća	6, 11, 16, 18
Laringalni papilom	6, 11, 30
Laringalni karcinom	16, 18
Papilom maksilarnog sinusa	57
Planocelularni karcinom sinusa	16, 18
Papilom konjunktive	6, 11
Karcinom konjunktive	16
Oralna fokalna epitelna hiperplazija (Heckova bolest)	13, 32
Karcinom sluznice usne šupljine	16, 18
Leukoplakija sluznice usne šupljine	16, 18
Planocelularni karcinom ezofagusa	16, 18

Tablica 2.2.2. Ekstragenitalne bolesti sluznice povezane s HPV infekcijom (Preuzeto i adaptirano prema Ljubojević i sur., 2007; 53)[16]

ANOGENITALNE BOLESTI	
Šiljasti kondilomi (condylomata acuminata)	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Bovenoidna papuloza	16, 18, 34, 39, 42, 45
Bowenova bolest	16, 18, 31, 34
Gigantski kondilom (Buschke-Lowenstein)	6, 11
Nespecificirana intraepitelna neoplazija	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69
Intraepitelna neoplazija niskog stupnja	6, 11, 43
Intraepitelna neoplazija srednjeg stupnja	31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52
Intraepitelna neoplazija visokog stupnja	16, 18, 56, 58
Karcinom vulve	6, 11, 16, 18
Karcinom vagine	16
Karcinom cerviksa	16, 18, 31
Karcinom anusa	16, 31, 32, 33
Karcinom <i>in situ</i> penisa (erythroplasia Queyrat)	16
Karcinom penisa	16, 18

Tablica 2.2.3. Anogenitalne bolesti povezane s HPV infekcijom (Preuzeto i adaptirano prema Ljubojević i sur., 2007; 53)[16]

Humane papiloma viruse možemo podijeliti u dvije općenite kategorije. Prvu čine visokorizični ili onkogeni virusi koji su značajno povezani s nastankom karcinoma, a drugu skupinu čine neonkogeni ili niskorizični virusi koji izazivaju različite promjene na koži.

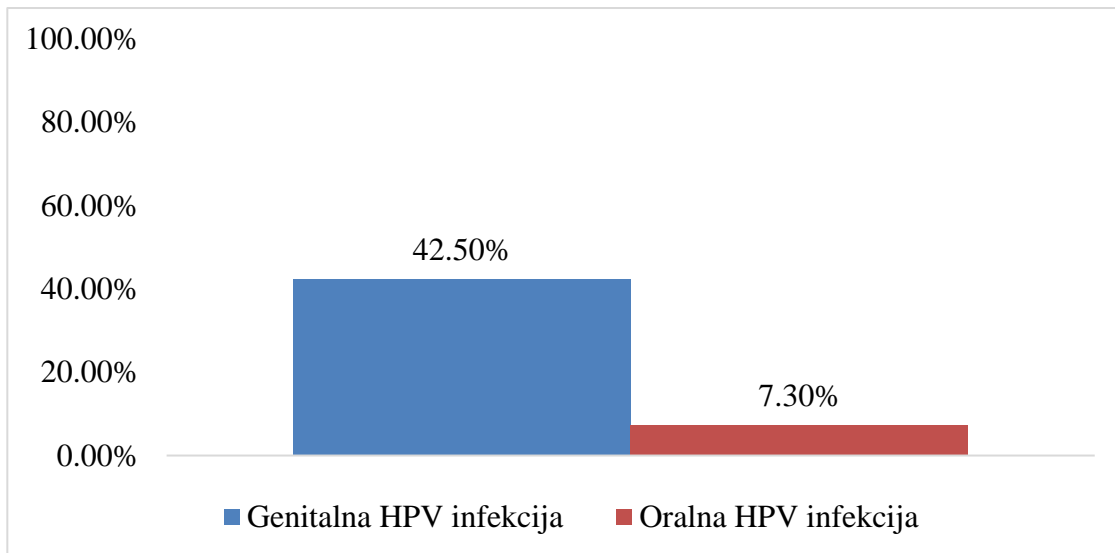


Slika 2.2.1 Onkogeni i ne-onkogeni HPV (Preuzeto od Benčina, 2016:29)[12]

Prema oblicima manifestacije simptoma razlikujemo [2]:

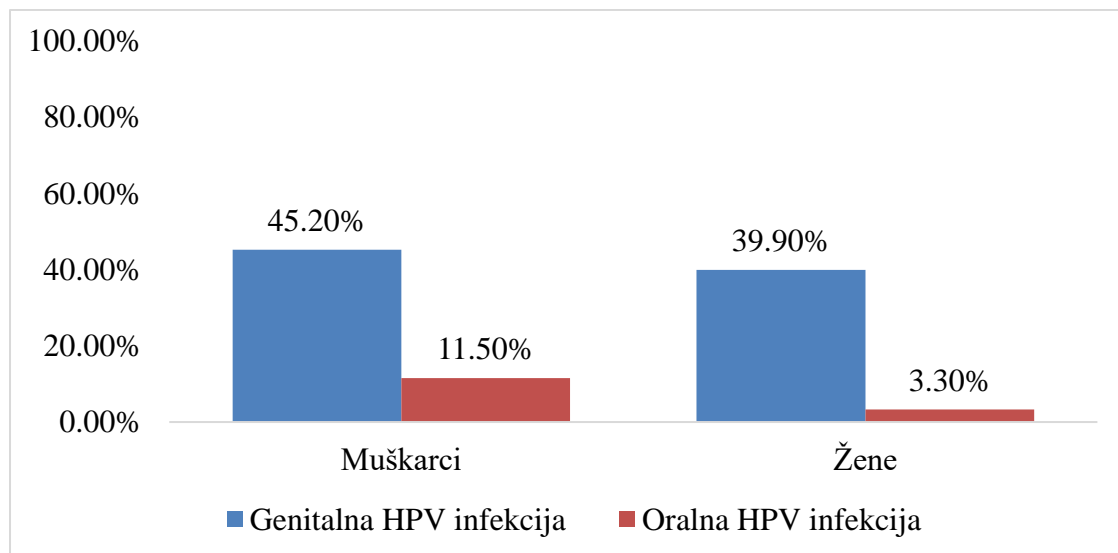
1. genitalni HPV s pojavom simptoma i promjenama u anogenitalnoj regiji,
2. kožni HPV, uzrokuje bradavice na koži ruku, stopala, vratu i po drugim dijelovima tijela
3. ostale HPV skupine neodređenog rizika

U populaciji odraslih osoba kronološke dobi od 18 do 69 godina prema Američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti ima 42,5% odraslih s genitalnom i 7,3% s oralnom HPV infekcijom [22]. Tijekom života 50-80% seksualno aktivnih muškaraca i žena dobiju genitalnu infekciju HPV-om [7]. 50% žena SAD-a, Europe, Azije, Kanade, Novog Zelanda i Australije inficirane su s jednim ili s više tipova HPV-a, dok ih je 50-75% tipom visokog rizika [7].



Grafikon 2.2.1 Genitalne i oralne HPV infekcije u odraslih osoba [22]

Najčešće kliničke manifestacije HPV povezanih genitalnih infekcija su šiljati kondilomi (*condylomata acuminata*), ravni kondilomi (*condylomata plana*), gigantski kondilom *Buschke-Löwenstein* i *papulosis bowenoides* [20]. Šiljati kondilomi su papulozne ili nodozne izrasline papilomatoznog verukoidnog izgleda koje se najčešće pojavljuju na vanjskom spolovilu. Osim na vanjskom spolovilu, mogu se pojaviti u unutrašnjosti vagine, intrauretralno, ingvinalno i perianalno [20]. Podaci pokazuju da su genitalne i oralne HPV infekcije češće u populaciji muškaraca [22].

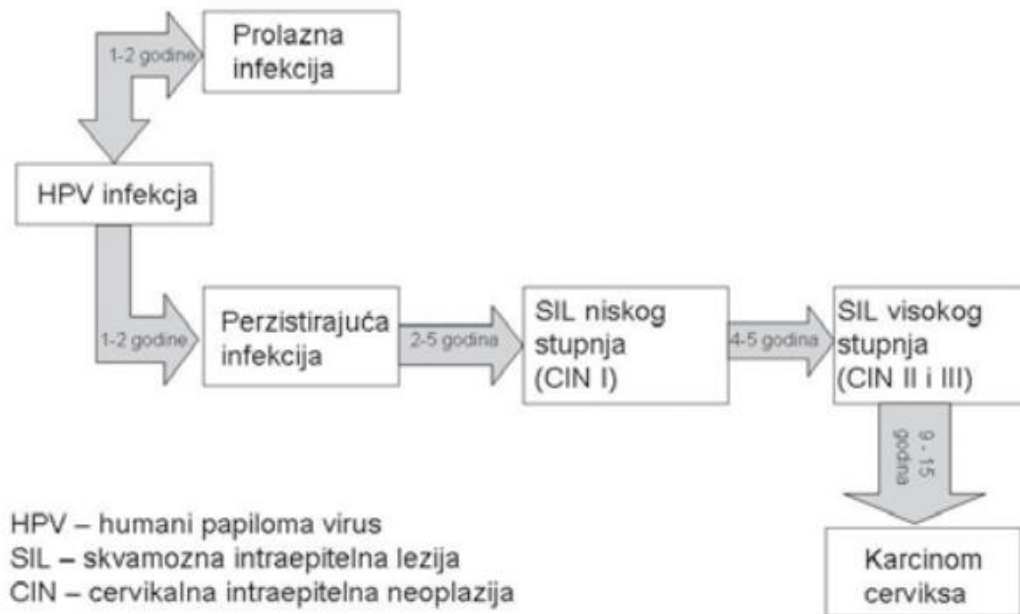


Grafikon 2.2.2. Zastupljenost genitalne i oralne HPV infekcije u odnosu na spol [22]

Klinički vidljive, subkliničke i latentne infekcije mogu se provjerenim dijagnostičkim metodama i tehnikama potvrditi. Klinički vidljive najlakše se otkrivaju i potvrđuju liječničkim pregledom. Subkliničke nisu vidljive izravnim pregledom, ali se one mogu dokazati premazivanjem 3-5%-

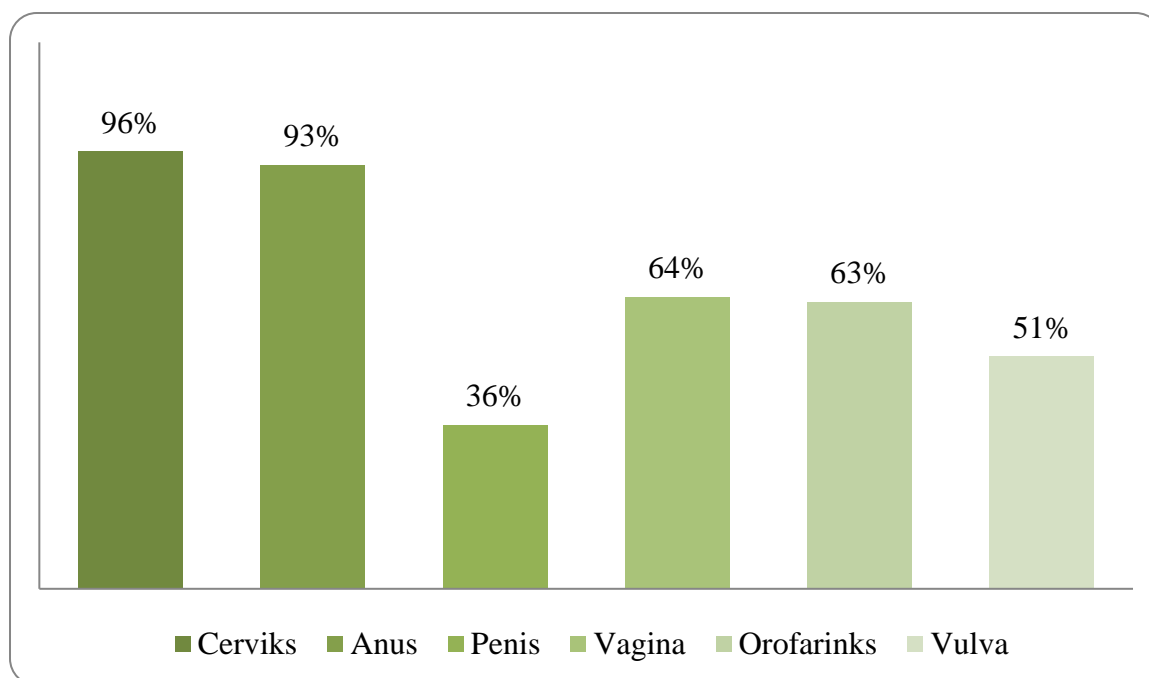
octenom kiselinom, kolposkopijom i histološki. Latentne oblike HPV infekcija moguće je dokazati genotipizacijom [16].

U prijenosu i širenju HPV infekcija veliku ulogu imaju muškarci koji najčešće nemaju kliničkih manifestacija, a istovremeno mogu biti nositelji i izvor visokorizičnih virusa [16].



Slika 2.2.2. Tijek HPV infekcije i progresija prema karcinomu cerviksa (Preuzeto od Matijević, 2007)[5]

Rizik za nastanak karcinoma postoji tek u slučajevima perzistirajuće dugotrajne infekcije kojih je vrlo malo jer se infekcija onkogenim tipovima HPV-a događa u 10-15% spolno aktivnih osoba. Predkancerogene promjene sluznice cerviksa (cervikalna intraepitelna neoplacija-CIN) koja uključuje lokalizirani karcinom (CIN 3) razvija oko 8% žena koje imaju dugotrajnu infekciju onkogenim tipom HPV-a [23]. U postupku sekundarne prevencije koja obuhvaća probir žena na karcinom cerviksa otkrivaju se preinvazivne izlječive lezije pa stoga HPV pozitivne žene ne oboljevaju nužno i od karcinoma cerviksa [5]. Perzistirajuća dugotrajna HPV infekcija definirana je kriterijem trajanja dvije ili više godina i smatra se uzročnikom karcinoma cerviksa [5]. One čine oko 10% infekcija koje se ne povlače spontanim putem i predstavlja visok rizik za malignitet žena. U grafikonu 2.2.3. vidi se prevalencija karcinoma povezanih s HPV-om [14].



Grafikon 2.2.3. Najčešći karcinomi povezani s HPV-om [14]

3. HPV i cijepljenje

Na temelju provedenih istraživanja i slučajnih uzoraka koji su uključivali 40.000 žena dva cjepiva protiv HPV-a su postala dostupna na svjetskoj razini, ali s različitim počecima uvođenja. Četverovalentno cjepivo odobreno je od agencije za lijekove 2006. godina, a dvovalentno 2007. u Europi i 2009. u Sjedinjenim američkim državama [24]. U tom su razdoblju naprednije zemlje počele i s nacionalnim kampanjama za imunizaciju adolescentica te se taj broj država stalno povećava. Prema podacima Europskog centra za kontrolu bolesti u 2012. godini je cjepivo protiv HPV-a predstavljeno u većini europskih zemalja, a u 22 su izrađene preporuke. To je dvostruko uvećanje broja zemalja u odnosu na 2008. godinu [25]. Financiranje programa imunizacije u potpunosti je preuzela većina država, dok su Belgija i Francuska uvele program sufinanciranja te Austrija u kojoj je imunizacija na teret korisnika. U 2013. godini vakcinacija je dio nacionalnih programa prevencije HPV infekcije u 66 zemalja (Sjeverna Amerika i Zapadna Europa). Dostupni podaci za 2014. godinu pokazuju da je većina država Europske Unije prihvatila i provodi ovu praksu procjepljivanja [24].

Uz vodeće krovne svjetske zdravstvene institucije, Svjetska zdravstvena organizacija, Europski centar za kontrolu bolesti, Centar za kontrolu bolesti iz Atlante i nacionalni se Zavod bavi promicanjem cijepljenja i davanjem preporuka za njegovu upotrebu [26]. U Hrvatskoj Zavod za javno zdravstvo distribuira besplatno cjepivo u okviru nacionalnog programa za djevojčice i

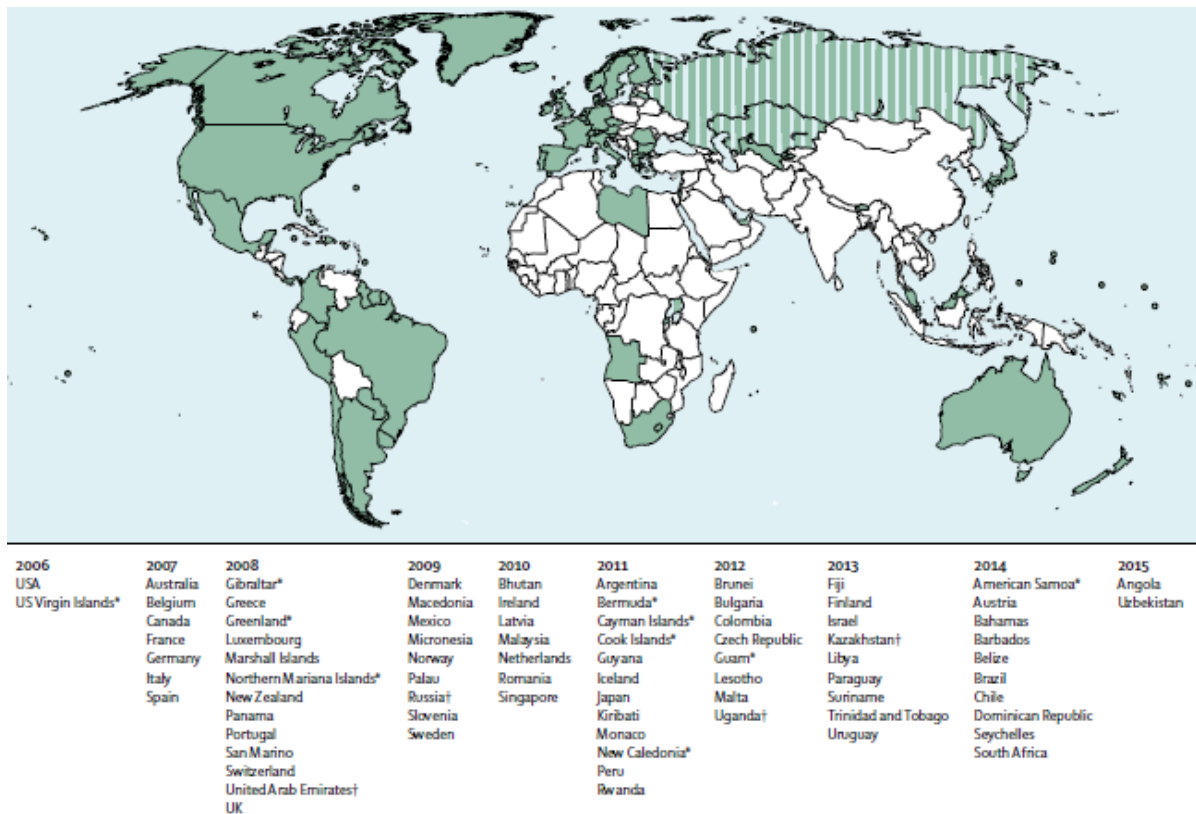
dječake [27]. Aktualno je na snazi „Trojgodišnji program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, haemophilus influenzae - invazivne bolesti, meningokokne bolesti i HPV infekcije u 2019.-2021. godini.“ kojega prema odluci nadležnog ministra za zdravlje provodi Hrvatski zavod za javno zdravstvo [26]. Za 2019. godinu je prema procjenama potreba predviđena nabava 28.000 doza HPV cjeviva, a što je učinjeno nakon evaluacije u provedbi cijepljenja proteklih godina.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo koordinira i provodi prevenciju infekcija i širenja HPV-a na primarnoj i sekundarnoj razini. Primarna prevencija obuhvaća zdravstveni odgoj i posebno odgovorno spolno ponašanje te cijepljenje, a sekundarna prevencija uključuje organizirani probir žena na karcinom vrata maternice [26]. Obzirom da je poznati način prenošenja i širenja HPV infekcija spolnim odnosima i neposrednim intimnim kontaktom kože na kožu ili sluznicu, moguće je preventivnim mjerama potpuno spriječiti infekciju i druge s virusom povezane teške posljedice [28].

Podaci za 2015. godinu iz Registra za rak Republike Hrvatske ukazuju na obolijevanje 280 žena od karcinoma cerviksa i smrtnost žena do 41% u roku dvije godine. U 2019. godini je u Općoj bolnici Varaždin od početnog karcinoma cerviksa započelo liječenje 11 žena u dobi od 37 do 46 godina. Za područje koje gravitira prema navedenoj zdravstvenoj ustanovi primijećeno je smanjenje broja oboljelih u proteklom petogodišnjem razdoblju [29]. Unatoč tome što se djelotvornost cjeviva u sprečavanju perzistentne infekcije HPV-om u populaciji žena i muškaraca procjenjuje na više od 80%, podaci dobiveni iz ambulante školske medicine (izvor autor) nisu obećavajući. Naime, u protekloj je godini u varaždinskoj županiji cjepivo protiv HPV-a primilo 40% učenica završnih razreda osnovne škole.

Važnost procjepljivanja pokazuju i rezultati istraživanja iz SAD-a prema kojoj i samo jedna doza cjeviva protiv HPV-a ima potencijal sprečavanja infekcije i posljedično karcinoma [19]. Ovo je važno jer Centar za kontrolu i prevenciju bolesti izvještava do 35,000 novih slučajeva karcinoma godišnje povezanih s HPV-om [19]. Prevalencijski podaci dalje pokazuju da se na području Europske unije i SAD-a otkrije oko 27000 godišnje novih slučajeva karcinoma, a 15000 smrti u zemljama EU i 6000 u SAD-u [30]. Najviše stope godišnje incidencije karcinoma cerviksa utvrđene su u zemljama Istočne Europe

Primarna ciljna skupina su adolescentice od 11 do 13 godina, ali u nacionalnim preporukama brojnih uključenih zemalja mogu se primijetiti minimalna odstupanja po kriteriju kronološke dobi [24]. Primjerice u SAD-u se rutinska vakcinacija djevojaka preporuča u dobi 11 ili 12 godina s četverovalentnim ili dvovalentnim cjepivom, a četverovalentnim za mladiće u tri doze kroz 6 mjeseci. U Velikoj Britaniji te preporuke uključuju vakcinaciju djevojčica mlađih od 15 godina s dvije doze između kojih je razdoblje od najmanje 6 do najviše 24 mjeseca [24].



Slika 3.1. Zemlje s javno financiranim programima HPV vakcinacije (Preuzeto od Bruni i sur., 2016) [31]

Cijepljenje protiv HPV-a se u Hrvatskoj provodi u ordinacijama službi za školsku i sveučilišnu medicinu zavoda za javno zdravstvo i u epidemiološkim službama, ginekološkim ambulantomama primarne zdravstvene zaštite i u ambulantomama obiteljske medicine [26].

3.1. Karakteristike cjepiva

Cjepivo protiv HPV-a čini prazna virusna ovojnica (*virus-like particles, VLP*) koja djeluje kao imunogeni faktor bez sposobnosti izazivanja infekcije [15]. Ta cjepiva pokazala su se djelotvornima u zaštiti protiv onkogenih i neonkogenih tipova HPV-a [32]. Ograničenja cjepiva su nemogućnost 100% zaštite od bolesti povezanih s HPV-om, izostanak terapijskog djelovanja i nemogućnost zaustavljanja ranije postojećih lezija [33]. Tako se u odnosu na primjenu, razlikuju

profilaktičko i terapijsko cjepivo kojima je svrha osiguravanje neutralizirajućih protutijela i uklanjanje postojeće infekcije [16].

Što se tiče cjepiva protiv HPV infekcija ono je u Hrvatskoj dostupno od 2007. godine i provodi se kao preporučeno cjepivo koje su u početku primjene financirale lokalne zajednice, a od 2015. je cjepivo uvršteno u redovni provedbeni kalendar cijepljenja učenika i učenica u osmim razredima osnovnih škola [28]. Trenutno je na raspolaganju devet-valentno cjepivo sa sedam antigena visokorizičnih onkogenih HPV podtipova virusa (16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) najčešće povezanih s pojavom premalignih i malignih lezija i još dva antigena virusa koji izazivaju spolne bradavice (HPV tip 6 i 11) [28]. Na globalnoj su razini registrirana i u upotrebi tri cjepiva za sprečavanje HPV infekcije visokorizičnim onkogenim tipovima virusa [26]:

- dvovalentno cjepivo Cervarix
- četverovalentno cjepivo Silgard ili Gardasil
- devetvalentno cjepivo Gardasil 9

Cjepiva se proizvode iz visoko pročišćenih čestica proteina L1 tehnologijom rekombinantne DNA. L1 proteini nalaze se na kapsidi virusa [5]. Ove čestice su nalik virusu, ali ne sadrže virusnu DNA pa se zbog toga ne mogu razmnožavati niti uzrokovati bolesti [26]. Međutim, zbog sličnosti s HPV-om tijelo ih prepoznaje i na njih počinje stvarati antitijela [5,34]. Glavnu razliku među njima čini adjuvans, odnosno u Gardasilu je aluminij hidrofosfat sulfat, a u Cervarixu aluminij hidroksid u kombinaciji sa monofosforil lipidom A [5].

Sva tri navedena cjepiva štite od infekcije HPV tip 16 i HPV tip 18 odgovornih za nastanak preko 70% karcinoma vrata maternice i 90% karcinoma anusa [34]. Osim ova dva tipa, četverovalentno cjepivo Gardasil štiti i od tip 6 i tip 11 HPV-a odgovornih za nastanak spolnih bradavica, a devetvalentno cjepivo sadrži uz ove još onkogene tipove HPV-a 31, 33, 45, 52, 58 [10,26].

Istraživanja djelotvornosti cjepiva pokazuju da ona u više od 90 % slučajeva sprječavaju nastanak dugotrajne infekcije i pojavu intraepitelne displazije (CIN 2 i 3) te drugih promjena u anogenitalnom području koje su uzrokovane onkogenim HPV tipovima virusima [23]. Djelotvornost sprečavanja displazija ne potvrđuje djelotvornost u sprečavanju invazivnog karcinoma. Cjepiva imaju svoj najbolji učinak ukoliko se primjenjuju prije kontakta s virusom i stupanja u spolne odnose. Podaci ukazuju na visoku imunogenu snagu cjepiva (100 %) i

djelotvornost u više od 90 % za tipove virusa kojima su namijenjeni i u sprečavanju cervikalnih lezija i adenokarcinoma uzrokovanih HPV-om [12].

3.1.1. Cervarix

Cervarix je cjepivo namijenjeno za djevojčice i dječake od 9 godina i starije za zaštitu od onkogenih virusa HPV-a, tip 16 i tip 18. Cjepivo štiti od karcinoma cerviksa ili anusa te predkancerogenih lezija u genitalnom području (cerviks, vulva, vagina i anus) [34]. Cjepivo se daje u dvije ili tri doze ovisno o kronološkoj dobi primatelja. Za adolescente između 9 i 14 godina moguće je dati samo dvije doze sa šestmesečnim razmakom od prve doze, a najdulje 13 mjeseci. Za adolescente stare 15 i više godina te mlade odrasle osobe namijenjene su tri doze. Druga doza cjepiva daje se mjesec dana nakon prve doze, a između druge i treće potrebno je proći 5 mjeseci. Razmaci davanja druge i treće doze mogu biti i dulji [34]. Cjepivo je registrirano u Hrvatskoj od 2008. godine [12].

Cervarix izaziva jaču obrambenu reakciju primatelja i dugotrajniji imunitet što povećava vjerojatnost da nije potrebno docjepljivanje [10]. Ima jaču unakrsnu zaštitu od sličnih srodnih tipova koji također mogu izazvati karcinom cerviksa. Cjepivo u razdoblju nakon 6 godina od vakcinacije pruža 60% zaštitu od HPV tip 31 koji je sličan virusu tip 16; zatim 78% zaštitu od HPV tip 45 koji je sličan HPV tip 18 te 32% zaštitu protiv HPV tip 52 koji je u Aziji četvrti uzročnik karcinoma cerviksa povezanog s HPV infekcijama [10]. Dokazano je da su protutijela nastala primjenom Cervarixa prisutna u cervikovaginalnom sekretu te tako jača lokalnu učinkovitost.

3.1.2. Gardasil

Gardasil je cjepivo koje sadrži pročišćene proteine 4 tipa HPV-a (6, 11, 16, 18) i primjenjuje se u populaciji dječaka i djevojčica u dobi od 9 godina za sprečavanje prekancerogenih lezija u cerviksu, vulvi, vagini i anusu; sprečavanje cervikalnih i analnih karcinoma te genitalnih bradavica [34]. Za adolescente između 9 i 13 godina Gardasil se može dati u dvije doze s razmakom od šest mjeseci, a ako je to razdoblje kraće onda je potrebno dati i treću dozu. Adolescenti koji su stariji od 14 godina uobičajeno primaju 3 doze cjepiva, a na način da se druga doza primijeni nakon dva mjeseca od prve te posljednja četiri mjeseca od prethodne. Preporuka je da između prve i druge doze bude najmanje mjesec dana, a između druge i treće doze najmanje tri mjeseca. Procjepljivanje sa sve tri doze je potrebno završiti unutar godine dana [34]. Imunizacija treba završiti s cjepivom kojim je započeta [12,34]. Cjepivo Gardasil razvija slabiji i kratkotrajni imunološki odgovor protiv

HPV tip 18 i srodnog mu 45 koji su uzročnici adenokarcinoma. Potrebno je docjepljivanje nakon nekoliko godina [10].

3.1.3. Gardasil 9

Gardasil 9 je cjepivo za primjenu na populaciji muške i ženske djece i adolescenata te odraslih osoba u dobi od devet do 45 godina [12,35]. Cjepivo štiti od zdravstvenih stanja uzrokovanih s devet visokorizičnih tipova HPV-a (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) čije pročišćene proteine sadrži. Ta stanja su kao i u prethodnim cjepivima prekancerogene lezije i karcinomi te genitalne bradavice [34].

Gardasil 9 se uobičajeno daje kroz dvije ili tri doze za dječake i djevojčice od 9 do 14 godina starosti i obavezno kroz tri doze za adolescente starije od 15 godina [12]. Protokol s dvije doze preporuča davanje druge doze unutar razdoblja od pet do trinaest mjeseci. Kada se primjenjuje protokol s tri doze onda se druga doza daje nakon dva mjeseca od prve, a treća se daje četiri mjeseca nakon druge. Najmanji vremenski razmak između prve i druge doze mora biti jedan mjesec, a između druge i treće najmanje tri mjeseca. Sve doze se moraju dati unutar godine dana [35]. Imunizaciju je potrebno završiti sa započetim cjepivom. Cjepivo je registrirano od 2015.godine [12].

Cjepivo Gardasil 9 odobreno je za prevenciju cervikalnih premalignih lezija i karcinoma, vulvarnih premalignih lezija i karcinoma, vaginalnih premalignih lezija i karcinoma u žena, analnih premalignih lezija i karcinoma te genitalnih bradavica u populaciji žena i muškaraca [35].

Djelotvornost ovog cjepiva istraživana je u nekoliko značajnih studija, a one dokazuju njegovu djelotvornost u 96,7% (N=6,016) na ženskoj populaciji od 16 do 26 godina za HPV tip 31, 33, 45, 52, 58 [35].

	Cervariks	Gardasil	Gardasil 9
Rak cerviksa	70%	70%	80-90%
Displazija visokog stupnja cerviksa	40-50%	40-50%	75-80%
Rak stidnice	30%	30%	35%
Rak rodnice	30%	30%	35%
Rak anusa	/	70%	80%
Anogenitalne bradavice	/	90%	90%

Tablica: 3.1.3.1. Smanjenje rizika razvoja bolesti imunizacijom (Preuzeto: Benčina, 2016; 40)[12]

3.2. Procijepljenost protiv HPV-a

Usporedbom podataka koje iznosi Gjalski (2014) o 23-48% cijepljenih u Rijeci, 13-23% cijepljenih u Međimurskoj županiji i 10% u Zagrebu te podataka Pavić Šimetin i sur., (2018) prikazanih u tablici možemo vidjeti povećanje broja cijepljenih protiv HPV-a [23,27].

Broj/udio	Sisačko-moslavačka, Međimurska i Krapinsko-zagorska županija	Ostale županije uključene u projekt (Dubrovačko neretvanska, Istarska, Koprivničko-križevačka, Ličko-senjska, Osječko-baranjska, Splitsko-dalmatinska, Požeško-slavonska i Zagrebačka županija)	Broj županija (N=11)
Učenici 1. razreda srednjih škola	3,836 (17,2%)	18,427 (82,8%)	22,263 (100%)
Doze cjepiva primijenjene u 2016. godini (ukupno dvovalentno i četverovalentno cjepivo, ukupno 1., 2. i 3. doza)	3,341 (55,9%)	2,631 (44,1%)	5,972 (100%)
Roditelji koji su sudjelovali u edukacijama	1,633 (48,7%)	1,717 (51,3%)	3,350 (100%)

Tablica 3.2.1. Broj učenika educiranih roditelja i primijenjenih doza cjepiva (preuzeto Pavić Šimetin, Belavić i Žehaček Živković, 2018)[27]

Tablica 3.2.1 prikazuje broj educiranih roditelja u 2016. godini i primijenjenih doza za cijepljenje učenika u 11 županija, a koje su bile uključene u projekt Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo [27].

Hrvatski zdravstveni ljetopis je za 2018. godinu objavio podatke o ukupnom broju učenika u školama i učenika koji su prošli cijepljenje. Radi se o obveznom cijepljenju učenika osnovnih škola, a podaci pokazuju da se unatoč obvezi ne cijepi svi učenici. Naime, od ukupno 319,965 učenika osnovnih škola u školskoj 2017./2018. godini cijepljeno je 257,667 učenika ili 80,52%. Obaveznom cijepljenju odazvalo se sveukupno 214,448 ili 67,03% učenika. Razlika od 43,219 učenika su oni učenici od 1.-8. razreda koji su primili neobvezna cjepiva u osnovnoj školi. Unatoč tome što je u toj školskoj godini prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo objavljenim u zdravstveno-statističkom ljetopisu 3. srpnja 2019. bilo 38.257 učenika osmih razreda, to nam ne daje osnovu za donošenje zaključka da su svi učenici osmih razreda cijepljeni neobveznim preporučenim cjepivom HPV-a.

	Difterija tetanus		Poliomijelitis		MOPARU		Hepatitis B	
	N	%	N	%	N	%	N	%
HRVATSKA ukupno	37.108	95,56	105.285	92,3	36.328	94,69	35.767	95,68
Bjelovarsko-bilogorska	1.046	98,22	2.934	96,17	969	94,91	1061	98,33
Koprivničko-križevačka	1.047	97,49	3.036	97,81	1.015	98,74	1.102	97,26
Karlovačka	1.024	99,13	2.896	98,07	912	98,06	701	98,73
Ličko-senjska	413	98,1	1.045	94,83	312	95,41	406	96,67
Osječko-baranjska	2.431	94,52	7.061	92,31	2.441	95,5	2.444	96,87
Virovitičko-podravska	775	99,36	2.115	98,37	713	97,81	756	99,74
Brodsko-posavska	669	94,23	1.562	92,92	586	95,13	732	98,92
Požeško-slavonska	1.419	97,33	3.852	96,4	1321	97,92	1462	97,34
Vukovarsko-srijemska	1.588	96,83	4.220	95,07	1.302	96,73	1.706	96,49
Istarska	1.653	95,77	4.864	92	1.693	91,37	1.602	93,41
Primorsko-goranska	2.213	96,39	6.613	88,68	2.207	94,76	2.250	96,69
Sisačko-moslavačka	1.411	98,33	3.919	97,58	1.301	99,01	1.416	98,27
Zadarska	1.573	96,15	4.564	94,12	1.772	94,71	1.654	97,52
Splitsko-dalmatinska	4.425	93,95	11.806	88,32	4.023	92,06	4.336	94,92
Dubrovačko-neretvanska	1.034	87,78	2.241	64,73	1.118	95,39	930	82,45
Šibensko-kninska	790	96,46	2.290	93,24	742	92,63	818	94,13
Međimurska	1.082	95,92	3.283	95,16	1.173	97,75	1.017	96,49
Varaždinska	1.457	88,2	4.051	86,86	1.259	81,97	1.555	89,78
Krapinsko-zagorska	1.194	99,5	3.227	98,44	1.067	99,26	1.089	99,63
Grad Zagreb	6.846	95,39	22.178	93,57	7.481	94,8	5.817	95,39
Zagrebačka	3.018	96,67	7.528	94,56	2.921	95,68	2.913	96,27

Tablica 3.2.2. Zastupljenost obveznog cijepljenja učenika osnovnih škola u 2017./2018. godini (Preuzeto iz zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2018. godinu; HZZJZ)

Za SAD također postoje pokazatelji o nepotpunoj preventivnoj procijepljenosti djece i mlađih adolescenata. Preporuka savjetodavnog odbora za cijepljenje je provođenje vakcinacije u dobnoj skupini djevojčica od 11-12 godina. Međutim, procjenjuje se da je 63% djevojčica u dobi 13-17 godina primilo samo prvu dozu cjepiva, a 43% sve tri doze [36]. U nekim američkim državama odaziv i procijepljenost su još slabiji od nacionalnog prosjeka. Hanson i suradnici navode da je nacionalni prosjek procijepljenosti protiv HPV-a u 2017. godini bio oko 49% unatoč postojećim preporukama [37].

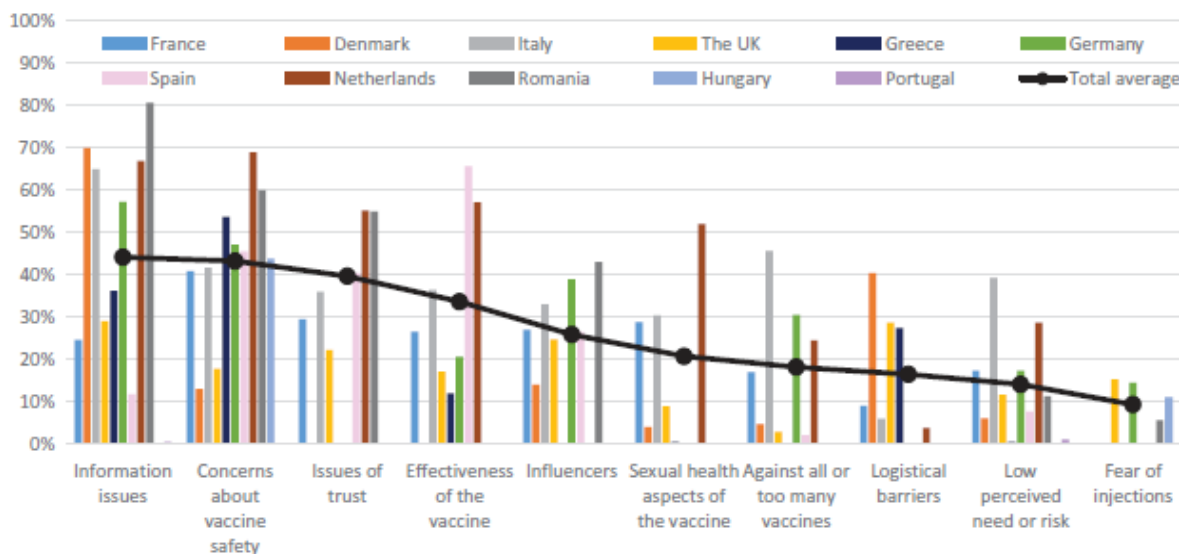
3.3. Čimbenici otpora i izbjegavanja cijepljenja

Istraživanja učinkovitosti cjepiva protiv HPV infekcija povezanih s karcinomima govore u njihovu preventivnu korist. Unatoč tome stopa odaziva i procjepljivanja je relativno niska i ispod očekivanja, a u SAD-u iznosi oko 50% ciljane populacije [19]. Unatoč naporima pojedinih zemalja, sigurnost cjepiva predstavlja jedan od glavnih faktora prihvaćenosti cjepiva protiv HPV-a u zemljama Europske unije [30].

Cartmell i suradnici su izdvojili moguće aspekte otpora prema vakcinaciji HPV cjepivima u odnosu na primatelja cjepiva, pružatelja zdravstvene usluge i zdravstveni sustav [36]. Autori Karafilakis i suradnici su pretraživanjem i usporedbom provedenih istraživanja ustvrdili da najviše onih koji odbijaju cjepiva ističu nedovoljne ili neprimjerene informacije o cjepivu, strah od nuspojava i sumnju u djelotvornost, nepovjerenje u zdravstvo i strah od injekcija [11].

Osim navedenih mogu se još izdvojiti sumnja u sigurnost cjepiva, nedostatak preporuka, nedovoljno znanja o povezanosti cjepiva i sprečavanja bolesti, zabrinutost o cijepljenju protiv seksualno prenosivih bolesti [36]. U SAD-u zdravstveni sustav ne pokriva troškove vakcinacije u cjelokupnoj populaciji, a što ovisi o polici osiguranja te zakonska regulativa koja cijepljenje ne smatra obvezujućim [36].

U odnosu na države, najmanje informacija o HPV cjepivu utvrđeno je među ispitanicima u Rumunjskoj (81%), Danskoj (70%), zatim Italiji, Njemačkoj i Velikoj Britaniji [11]. Poznavanje programa procjepljivanja i probira očekuje se u najvećoj mjeri od specijaliziranih timova i ustanova za sprečavanje nastanka i širenja infekcija. Međutim, osnovne informacije o cjepivima trebali bi imati svi zdravstveni radnici.



Slika 3.3.1 Prosječne vrijednosti faktora utjecaja na procjepljivanje (Preuzeto od Karafillakis i sur., 2019) [11]

3.4. Nuspojave i sigurnost cjepiva

Kao jedan od razloga odbijanja i otpora prema cjepivu je strah ciljanih skupina i njihovih roditelja od mogućih nuspojava. Kako je ranije navedeno, strah od nuspojava je relativno visok s udjelom od 44,3% [11]. Najčešće nuspojave su bol, crvenilo, svrbež i otekline [2]. Ako se pojave, povišena tjelesna temperatura, mučnina, vrtoglavica, sinkopa, omaglice, proljev, povraćanje, kašalj, zubobolja, umor, bolovi u zglobovima, problemi sa spavanjem, neprohodnost nosa, bronhospazam, anafilaktičke reakcije su najčešće nakon dva tjedna od primjene [2,33]. Svi oni koji pokazuju preosjetljivost na cjepivo imaju kontraindikaciju za daljnju imunizaciju [33]. Rijetke nuspojave cjepiva su povećanje limfnih žlijezda, Guillain-Bare sindrom i nespecifični artritis [2].

Cjepiva, kao i svi drugi lijekovi, mogu imati nuspojave. Uglavnom se radi o blagim nuspojavama poput lokalne reakcije, bolnosti i crvenila na mjestu primjene. Česte nuspojave nakon primjene HPV cjepiva uključuju: bol, crvenilo ili oteklinu na mjestu primjene, povišenu tjelesnu temperaturu, glavobolju i umor, mučninu, bol u mišićima ili zglobovima.

Svaki medicinski postupak može biti uzrok kratkotrajne nesvjesticice što uključuje i moguću reakciju na cijepljenje [39]. Radi izbjegavanja ozljeda prilikom pada uzrokovanog nesvjesticom preporuča se da primatelj prilikom cijepljenja sjedi ili leži, a nakon cjepiva još dodatno 15 minuta radi smanjenja mogućnosti nesvjesticice [39]. Nakon vakcinacije zaštita protiv HPV infekcija postoji i nakon deset godina, a nuspojave koje su često razlog odbijanja cijepljenja javljaju se

rijetku i u blagom obliku [28]. Nije poznato hoće li biti potrebno naknadno cijepljenje „booster doza“ radi produljenja zaštite od HPV-a.

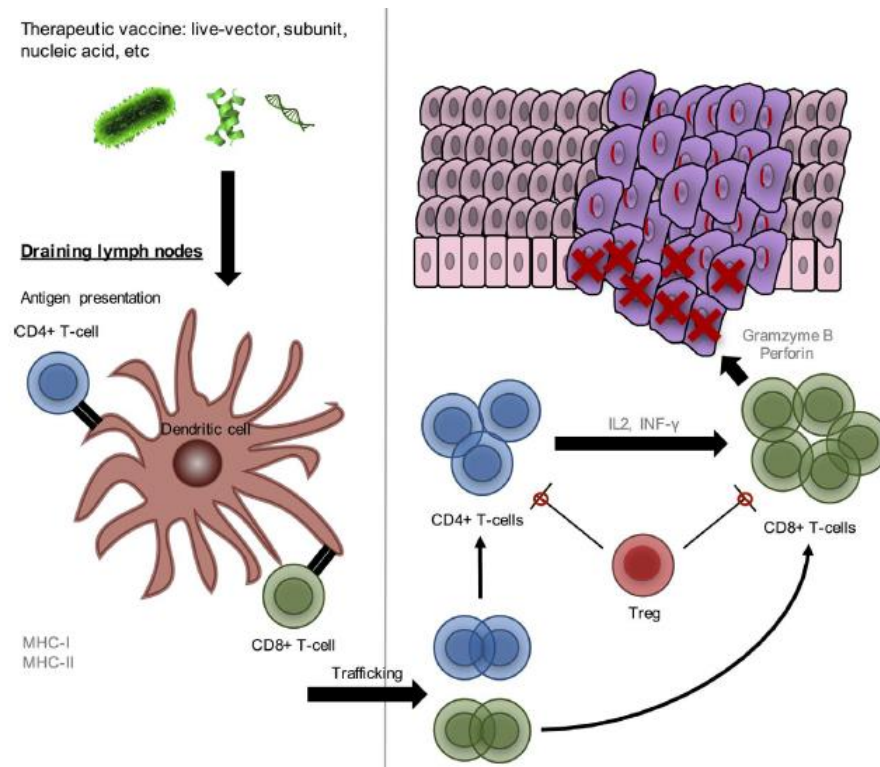
Gardasil 9 može uzrokovati umjerene do ozbiljne nuspojave. Najčešće mogu uključivati bol, edem, crvenilo na mjestu uboda, nastanak modrica, krvarenje, svrbež, glavobolju, povišenu temperaturu, proljev, vrtoglavicu, osjećaj umora, mučninu, grlobolju, bolove u trbuhu koji traju nekoliko dana ili tjedana, a one se javljaju u djece i u odraslih [35]. Bol na mjestu uboda nakon primanja vakcine registrirana je u 71,7% primatelja, edem mjesta aplikacije doživjelo je 14%, crvenilo oko 7% [35].

Postoje podaci o teškim alergijskim reakcijama nakon HPV cjepiva, ali se one pojavljuju vrlo rijetko. Ozbiljne nuspojave su vrlo rijetke, a mogu biti nesvjestica i alergijska reakcija. Alergijska reakcija javlja se u obliku kožnog osipa, svrbeža i crvenila kože, ali i u obliku ozbiljnijih manifestacija poput edema potkožnog tkiva, očnih kapaka, usana, šaka ili stopala, edema jezika, usta i grla, teškoće disanja i urtikarija [35,39]. Jedan od sastojaka vakcine Gardasil 9 je i kvasac pa osobe alergične na kvasac ovo cjepivo ne smiju primati. Alergijske reakcije nešto su češće kada se cjepivo daje istovremeno s drugim cjepivima [35].

Hrvatski zavod za javno zdravstvo izvještava da su u 2017. godini korištena cjepiva Silgard (četverovalentno) i Gardasil 9 (devetvalentno), a nakon čega je prijavljeno sveukupno 12 nuspojava. Nakon primjene Gardasil 9 javilo se 5 slučajeva nuspojava u obliku glavobolja i lokalne reakcije na cjepivo, a nakon primjene cjepiva Silgard zabilježeno je 7 nuspojava koje su uključivale sekundarnu oligomenoreju, glavobolju i pireksiju [39].

Trenutno važeći Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti s izmjenama i dopunama te njegovom pripadajućem Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi, Provedbenom programu obveznog cijepljenja u Hrvatskoj Ministarstva zdravstva i Zakonu o lijekovima obvezuju prijavu nuspojava [39].

3.5. Terapijsko cjepivo



Slika 3.5.1. Mehanizam djelovanja terapijskog cjepiva (Preuzeto Chabeda i sur., 20018;53)[40]

Temeljni cilj terapijskog cjepiva bio bi uklanjanje postojeće infekcije uzrokovane HPV-om i djelovati na maligne promjene povezane s virusom. Za terapijsko cjepivo najčešće se koriste onkogene bjelančevine E6 i E7 [Ljubojević]. Chabeda sa suradnicima opisuju HPV terapijsko cjepivo koje u idealnim uvjetima izaziva jaku stanično posredovanu imunološku reakciju na način da CD4+ T stanice kroz lučenje citokina IFN- γ i IL2 osiguravaju potporu CD8+T stanicama u vezivanju inficiranih i malignih stanica [chabeda]. Citotoksične CD8+T stanice bi eliminirale zaražene stanice lučenjem visoke koncentracije granzima B i perforina koji izazivaju smrt stanica. Reakcija bi mogla biti djelotvorna i u slučajevima prisutnosti imunosupresivnih stanica [40].

Terapijska cjepiva koja su u razvoju temelje se na živim nosiocima materijala od kojih su najčešći bakterije i virusi. Oni zamjenjuju stanicu domaćina i na taj način ubrzavaju širenje antigena, a mehanizmom djelovanja preko CD8+ citotoksičnih T stanica i CD4+ pomažućih T stanica osiguravaju visoku razinu imunogenosti [40].

Vrste bakterijskih nosioca uključuju *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis* i *Salmonella*. *Listeria* ima sposobnost izbjegavanja fagocita i inficiranja makrofaga, a ima osobine prirodnog adjuvanta. U prvoj fazi istraživanja djelotvornosti terapijskog

cjepiva pokazalo se smanjenje tumora. Cjepivo na temelju *Lactobacillus casei* rezultiralo je značajnim povećanjem imuniteta povezanog s E7 stanicama, regresijom neoplazija na stupanj CIN2 bez pojave nuspojava na primijenjena cjepiva [40].

Preklinička testiranja također upućuju na djelotvornost cjepiva u kojima se kao katalizatori nalaze adenovirusi, alphavirusi, ptičje ospice i kravlje boginje. Najperspektivnijim za antigen specifičnu imunoterapiju se pokazuju kravlje boginje. To cjepivo u fazama testiranja pokazuje dobar odgovor pacijenata s uznapredovalim karcinomom cerviksa, za 40% smanjenje lezija u velikom postotku (83%) pacijentica s intraepitelnom neoplazijom vulve ili vagine. Djelotvornim se pokazalo u 90% tretmana anogenitalnih intraepitelnih lezija u populaciji žena i muškaraca [40].

Vakcine koje se temelje na RNA polaze od njihove sposobnosti auto replikacije što dovodi do održive antigen ekspresije i povećanja imunosti. I ova su cjepiva u fazama istraživanja, a rezultati pokazuju značajno povećanje E7 specifičnih CD8+ T stanica i sprečavanje nastanka tumora [40].

Osim što se za proizvodnju cjepiva koriste živi nosioci, postoji i opcija korištenja antigena u obliku peptida ili cijelog proteina. Peptidna cjepiva su stabilna, sigurna i jednostavna za proizvodnju. Oni se za učinkovitost trebaju poklapati sa specifičnim HLA (Human leukocyte antigen) što ih čini nepraktičnim za masovnu primjenu. U fazama testiranja 79% žena pozitivnih na HPV-16 CIN3 imalo je dobar odgovor na cjepivo, a njih 45% imalo je potpunu regresiju lezija nakon 12 mjeseci, a pokazuje se djelotvornim kod karcinoma cerviksa i solidnih tumora. Cjepiva na bazi proteina sadržavaju sve antigenske HLA epitope, ali imaju nisku imunogenost [40].

Dodatni doprinos u razvoju cjepiva daje mogućnost korištenja biljnih peptida i proteina, a za koje se očekuje da bi mogli ubrzati proizvodnju. Testirana cjepiva su postigla humoralnu i stanično posredovanu imunološku reakciju. Upotrebom virusa krumpira (PVX) postignuto je usporavanje tumora za 40% [40].

DNA vakcine su sigurne, lako ih je proizvesti i pročistiti, ne stvaraju antitijela na nosioca (vektor) te zbog toga omogućavaju ponovno cijepljenje. Potencijalni rizik ovih cjepiva povezuje se s upotrebom modificiranih E6 i E7 gena. Primjer DNA cjepiva je GX-188E (Genexine, Inc.). Na to je cjepivo u fazi testiranja došlo do potpunog povlačenja lezija i smanjenja stupnja CIN-a. Drugo cjepivo je VGX-3100 koje se pokazalo kao najuspješnije DNA cjepivo u tretiranju pacijenata s HPV povezanim karcinomima glave i vrata, dugotrajnim karcinomom cerviksa. Sva ova cjepiva su u fazama testiranja pokazala dobre karakteristike i nalaze se na početku šire

primjene. Neka testiranja su netom završena ili se njihov završetak planira u narednih nekoliko godina [40].

Vrsta cjepiva	Naziv cjepiva	S HPV-om povezana bolest
Bakterijsko	ADXS 11-001	Karcinom anusa i rektuma Karcinom cerviksa Karcinom glave i vrata Karcinom orofaringealnih skvamoznih stanica
Virusno	Vvax001 TG-4001	Maligne cervikalne lezije Orofaringealni karcinom skvamoznih stanica
Peptidno	DPX-E7 ISA 101 PepCan Hespecta	Karcinom cerviksa, anusa, glave i vrata Solidni tumori Cervikalne intraepitelne neoplazije
Proteinsko	TA-CIN TVGV-1	Karcinom cerviksa Intraepitelne lezije
DNA	GX-188E VGX-3100 VB10.16 ZFN-603; ZFN-758	Cervikalne intraepitelne neoplazije karcinom skvamoznih stanica Karcinom cerviksa Intraepitelne lezije

Tablica 3.5.2. Terapijska cjepiva (u fazi testiranja i nastajanja, Preuzeto i adaptirano Chabeda i sur., 2018;54)[40]

4. Rasprava

Najčešći oblik infekcije HPV-om je latentna infekcija čije je prosječno trajanje oko osam mjeseci, a s tendencijom opadanja sa svakom godinom [3]. Preko 50% inficiranih žena preboli infekciju u prvih šest mjeseci od kontakta i razvoja, a 90% u periodu od dvije godine. Promoviranje cjepiva već u osnovnoj školi temelji se na činjenici da su mlađe žene ranjivije na ove viruse i da je kod njih HPV infekcija učestalija jer još uvijek nemaju razvijen imunološki odgovor [1]. Dugotrajna infekcija predstavlja visok rizik za nastanak karcinoma cerviksa. To potvrđuju podaci o udjelu od 44-77% HPV-a u CIN 1 stupnju, u CIN 2 stupnju 69 do 91%, a u CIN 3 86-100% [20]. Međutim, perzistirajućih infekcija je vrlo malo s time da se glavnim onkogenim uzročnikom infekcija događa u 10-15% spolno aktivnih osoba. Prema tome, postoji li stvarna potreba da se djevojčice procjepljuju već u osmom razredu ako nisu ili ne planiraju biti spolno aktivne i to cjepivom koje u suštini ne uklanja već samo smanjuje rizik. Gjalski argumentira da nema potrebe davati cjepivo protiv HPV-a ako ono ne djeluje minimalno 15 godina, uz dodatno obrazloženje da se cijepljenjem mlade potiče na rano stupanje u spolne odnose i neodgovorno spolno ponašanje koji smatraju da su zaštićeni [23].

Otpor prema cjepivu pružaju i mladi i njihovi roditelji, a što je u najvećoj mjeri povezano s neznanjem i strahom. Naime, nedovoljne ili neprimjerene informacije i znanja o cjepivu uzrok su otpora kod 44,2% ili skoro polovice ciljane skupine [11]. Među utjecajnijim faktorima nalazi se i strah od potencijalnih nuspojava cjepiva koji je prisutan u 44,3%. Strah od nuspojava cjepiva najviše izdvajaju studije iz Nizozemske (69%), Grčke (54%) te Mađarske i Francuske [11]. Nepovjerenje prema zdravstvenim službama, liječnicima i novim cjepivima iskazuje 40% korisnika, sumnja u djelotvornost cjepiva uzrokuje otpor prema cjepivu u 33,7% slučajeva dok je općeniti strah od igle i injekcija povezan s 9,4% slučajeva izraženog otpora. Sumnju u djelotvornost cjepiva najviše ističu ispitanici studija iz Španjolske [11]. S tom sumnjom u djelotvornost slaže se i autorica Gjalski koja podsjeća da većina HPV infekcija prolazi spontano i da se 90-95% virusa spontano eliminira iz organizma [23].

Faktor koji se povezuje s prihvaćanjem ili odbijanjem cjepiva je odnos i znanje, a kod 14,1% populacije postoji nisko doživljavanje potrebe cijepljenja i rizika za HPV i mogućnost nastanka karcinoma cerviksa [11]. Zanimljivo istraživanje o spolno prenosivim bolestima je na prigodnom uzorku (N=520) studenata sestinstva provela Hren (2019) koja je utvrdila da 92% studenata zna za povezanost HPV infekcije i karcinoma cerviksa, zatim njih 84% upoznato je da postoji profilaktično cjepivo protiv HPV-a [38]. Trećina ispitanika u navedenom istraživanju smatra da

korištenje zaštite (kondoma) za vrijeme spolnog odnosa u potpunosti štiti od HPV infekcije. Jednako toliko ispitanika smatra da HPV ima kratko vrijeme inkubacije i da se simptomi često javljaju u osoba oba spola, približno 20% ne zna odgovor, a 50% ispitanika smatra da HPV ima dugu inkubaciju s različitim javljanjem simptoma [38].

Za uspješno provođenje preventivnih aktivnosti i kampanje procjepljivanja važna su profesionalna uvjerenja zdravstvenih djelatnika koji će u skladu saznanjima i uvjerenjima zagovarati procjepljivanje djece i mladih. Dileme ili nedovoljna informiranost postoji i među zdravstvenim djelatnicima. Utvrđeno je da postoji nedovoljno razumijevanje bolesti povezanih s HPV infekcijom, zabrinutost za sigurnost pacijenata, naknada troškova, osobni stavovi, nelagoda u provođenju razgovora s roditeljima i djecom o temama povezanim sa seksualnim ponašanjem, zabrinutost oko otpora roditelja, naklonost cijepljenju starije populacije nego mlađih adolescenata, neadekvatni podsjetnici perioda cijepljenja, nedostatak vremena za provedene edukacije o cjepivu [36].

Sama činjenica da je HPV cjepivo u kategoriji neobveznih preporučenih cjepiva stvara dojam manje važnog i korisnog. Procjepljivanje uz istovremeno provođenje spolnog i zdravstvenog odgoja s naglaskom na odgovorno spolno ponašanje i higijenu mogli bi rezultirati vjerojatno boljim odazivom. Sve dok navedeno cjepivo bude samo na razini preporuka i osobnog odabira ne može se očekivati veći odaziv roditelja i adolescenata ni u naprednijim zapadnim zemljama iako je dostupno i u većini besplatno.

5. Zaključak

Osim cijepljenja djece i adolescenata, najveći preventivni potencijal širenja HPV infekcija i rizika za nastanak karcinoma povezanih s infekcijom predstavljaju edukacija učenika i njihovih roditelja, odgovorno spolno ponašanje i redoviti ginekološki pregledi. Djeluje jednostavno, ali podaci brojnih istraživanja i navodi literature prikazani u ovom radu pokazuju da procijepljenost protiv HPV infekcije nije na očekivanoj razini, a zdravstvena stanja i bolesti povezane s tom infekcijom utječu na mnoge žene i muškarce. Najčešće spominjana bolest u kontekstu HPV infekcije je karcinom cerviksa, a koji nastaje kao posljedica dugotrajnoj izloženosti infekciji.

Jedan od brojnih razloga pružanja otpora cijepljenju je strah od nuspojava, neinformiranost o virusu i mogućim rizicima po zdravlje inficiranih, sumnja u djelotvornost i korist cjepiva, nepovjerenje prema zdravstvenim djelatnicima i farmaceutskim kompanijama. Roditelji pružaju otpor prema cjepivu jer smatraju da na taj način potiču mlade na seksualne odnose u kojima ne koriste zaštitu od drugih bolesti. Tome doprinose i sami zdravstveni djelatnici koji ili nisu upoznati s detaljima prevencije i liječenja spolno prenosivih bolesti te programima cijepljenja. Hrvatski zavod za javno zdravstvo donio je preporuke i trogodišnji program cijepljenja.

Važno je istaknuti da cijepljenje mladih prije stupanja u spolne odnose može spriječiti infekciju i pojavu simptoma i do nekoliko godina od procijepljivanja. Ako su cijepljeni u ovom osjetljivom razdoblju veća je vjerojatnost da će izbjeći posljedice kontakta s virusom. Ovdje svoju odgovornu ulogu može opravdati škola kroz programe zdravstvenog odgoja i suradnje s ordinacijama liječnika školske medicine i patronažne službe, jer teme zdravstvenog odgoja između ostalog promiču i odgovorno spolno ponašanje. Zbog nedovoljnog odaziva i informiranosti javnosti, očekivano je da se provode aktivnosti preko predavanja, javnih tribina i događanja, kontrolnih i preventivnih pregleda u općoj i u ciljanoj populaciji adolescenata i njihovih roditelja.

U Varaždinu, rujan, 2020.

Marina Vučan

6. Literatura

- [1] J.V. Fernandes, J.M.G. Araujo, T.A. Medeiros Fernandes: Biology and natural history of human papillomavirus infection, *Journal of clinical trials*, br. 5, 2013, str. 1-12
- [2] M. Čale Bratanović: HPV infekcija. Dostupno na www.zzzjzdnz.hr (pristupljeno 5.10.2019.)
- [3] J. Zekan, M. Skerlev, H. Vrčić: Infekcija HPV i premaligne i maligne promjene vrata maternice, *Medix*, br. 58, svibanj 2005, str. 95-97
- [4] Džono Boban: HPV: zaštitite sebe, zaštitite partnera. Dostupno na www.zzzjzdnz.hr (pristupljeno 5.10.2019.)
- [5] R. Matijević: Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papiloma virusom, *Gynaecologia et perinatologia*, br. 3, rujan 2007, str. 109-114
- [6] G. Mehlhorn, S.K. Hautmann, M.C. Koch i dr: HPV16-L1-specific antibody response is associated with clinical remission of high-risk hpv-positive early dysplastic lesions, *Anticancer research*, br. 34, 2014, str. 5127-5132
- [7] Dorić, M. Grahovac: Infekcije humanim papiloma virusom - epidemiološke pretpostavke i pokazatelji, *Medix*, br. 58, svibanj 2005, str. 62-66
- [8] E.M. de Villiers, C. Fauquet, T.R. Broker, H.-U. Bernard, H. zur Hausen: Classification of papillomaviruses, *Virology*, br. 324, 2004, str. 17-27
- [9] A. Cindrić: Biologija humanih papiloma virusa, Seminarski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2009.
- [10] M. Grce: Preporuke za primarnu prevenciju raka vrata maternice. Dostupno na cybermed.hr/clanci (Pristupljeno 11.1.2020.).
- [11] E. Karafillakis, C. Simas, C. Jarrett, i dr.: HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe, *Human vaccines and immunotherapeutics*, br. 7-8, 2019, str. 1615-1627
- [12] B. Benčina: Epidemiologija i ekonomski trošak bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusom, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2016.
- [13] T. Župić: Ploidnost tumorskih stanica i tip humanog papiloma virusa u cervikalnim intraepitelnim neoplazijama, Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2011.
- [14] P. Brianti, E. de Flammineis, S.R.Mercuri: Review of HPV-related diseases and cancers, *New Microbiologica*, br. 2, 2017, str. 80-85.
- [15] B. Grahovac, M. Šimat, M. Krašević: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa - imunopatogeneza i molekularna dijagnostika, *Medix*, br. 58, svibanj 2005, str. 67-71
- [16] S. Ljubojević, J. Lipozenčić, M. Skerlev: Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, *Medicus*, br. 1, siječanj 2007, str. 51-57
- [17] Z. Chen, M. Schiffman, R. Herrero, R. DeSalle, K. Anastos i dr: Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67, *PLoS ONE*, br. 5, 2011, e20183. doi:10.1371/journal.pone.0020183

- [18] Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Cijepljenje protiv humanog papillomavirusa. Dostupno na <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-humanog-papilomavirusa-hpv/> (Pristupljeno 8.1.2020.)
- [19] D. Delić: Jedna doza cjepiva protiv HPV-a može spriječiti infekciju virusom koji uzrokuje rak. Dostupno na cybermed.hr/vijesti (Pristupljeno 11.1.2020.)
- [20] M. Skerlev: Urogenitalne infekcije uzrokovani humanim papiloma i herpes simpleks virusom, *Medicus*, br. 2, listopad 2003, str. 223-229
- [21] Had isejdi , M. Grce, B. Grahovac: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa, *Medicina fluminensis*, br. 2, lipanj 2010, str. 112-123
- [22] www.cybermed.hr (Pristupljeno 19.10.2019.)
- [23] L. Gajski: HPV cjepivo-nepotrebno, beskorisno,  etno, *Nova prisutnost*, br. 1, 2014, str. 113-128
- [24] S. Di Mario, V. Basevi, P.L. Lopalco i dr: Are the two human papillomavirus vaccines really similar? A systematic review of available evidence: efficacy of the two vaccines against HPV, *Journal of immunology research*, 2015, str. 1-13 <http://dx.doi.org/10.1155/2015/435141>
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
- [26] Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Trogodišnji program imunizacije, kemoprofilakse i seroprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom...u 2019.-2021. godini.
- [27] Pavić Šimetin, A. Belavić, M.  eha ek  ivkovi : Organizacija promicanja cijepljenja protiv HPV infekcije na nacionalnoj razini, *Paediatrica Croatica*, br. 1, siječanj-ožujak 2018, str. 9-13
- [28] Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar: HPV i rak vrata maternice, otkrijte rizik na vrijeme. Dostupno na www.stampar.hr/hpv (Pristupljeno 11.1.2020.).
- [29] M. Rak: Razgovor s dr. Risek. Godišnje liječničku pomoć zatraži 5-15 žena kojima je dijagnosticiran rak vrata maternice. Dostupno na www.evara din.hr (Pristupljeno 16.1.2020.)
- [30] M. Stillo, P. Carrillo Santistev, P.L. Lopalco: Safety of human papillomavirus vaccines: a review, *Expert Opinion on Drug Safety*, br. 5, 2015, str. 697-712, DOI: 10.1517/14740338.2015.1013532
- [31] L. Bruni, M. Diaz, i dr.: Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis, *Lancet Global Health*, br. 4, 2016, str. 453-463
- [32] J. Paavonen, P. Naud, J. Salmeron i dr: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women, *Lancet Oncology*, br. 374, srpanj 2009, str. 301-314
- [33] B. Kaić, I. Gjenero-Margan, T. Nemet-Bla i : Cijepljenje protiv bolesti uzrokovanih HPV tipovima 6, 11, 16 i 18, *Hrvatski  asopis za javno zdravstvo*, br. 13, siječanj 2008.
- [34] Europska agencija za lijekove: Cervarix. Dostupno na: ema.europa.eu (Pristupljeno 8.1.2020.)

- [35] J. Mitri Williamson: Gardasil 9, human papillomavirus 9-valent vaccine. Dostupno na www.medicalnewstoday (pristupljeno 13.1.2020.)
- [36] K.B. Cartmell, J. Young Pierce, S. McGue, i dr: Barriers, facilitators, and potential strategies for increasing HPV vaccination: a statewide assessment to inform action, *Papillomavirus research*, br. 5, 2018, str. 21-31
- [37] K.E. Hanson, H.Q. McLean, E.A. Belongia, S. Stokley i dr: Sociodemographic and clinical correlates of human papillomavirus vaccine attitudes and receipt among Wisconsin adolescents, *Papillomaviruse research*, br. 8, 2019.
- [38] S. Hren: Analiza znanja studenata studija sestinstva o virusnim spolno prenosivim bolestima, Završni rad, Sveučilište Sjever, Varaždin, 2019.
- [39] Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2017., Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Zagreb, 2018.
- [40] A. Chabeda, R.Y.R. Yanez, R. Lamprecht, A.E. Meyers i dr: Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases: *Papillomaviruse research*, br. 5, 2018, str. 46-58

7. Popis slika, tablica i grafikona

Slika 1.1. Razgranatost papilloma virusa

Slika 2.1.1. Shematski prikaz organizacije genoma Humanog papiloma virusa

Slika 2.1.2. Organizacija genoma visokorizičnih Alpha, Mu i Beta HPV-a

Slika 2.1.3. Životni ciklus humanog papiloma virusa i mjesto replikacije

Slika 2.1.4. Patogeneza HPV-a

Slika 2.2.1 Onkogeni i ne-onkogeni HPV

Slika 2.2.2. Tijek HPV infekcije i progresija prema karcinomu cerviksa

Slika 3.1. Zemlje s javno financiranim programima HPV vakcinacije

Slika 3.3.1 Prosječne vrijednosti faktora utjecaja na procjepljivanje

Slika 3.5.1. Mehanizam djelovanja terapijskog cjepiva

Tablica 2.2.1. Ekstragenitalne kožne bolesti povezane s HPV infekcijom

Tablica 2.2.2. Ekstragenitalne bolesti sluznice povezane s HPV infekcijom

Tablica 2.2.3. Anogenitalne bolesti povezane s HPV infekcijom

Tablica: 3.1.3.1. Smanjenje rizika razvoja bolesti imunizacijom

Tablica 3.2.1. Broj učenika educiranih roditelja i primijenjenih doza cjepiva

Tablica 3.2.2. Zastupljenost obveznog cijepjenja učenika osnovnih škola u 2017./2018. godini

Tablica 3.5.2. Terapijska cjepiva

Grafikon 2.2.1 Genitalne i oralne HPV infekcije u odraslih osoba

Grafikon 2.2.2. Zastupljenost genitalne i oralne HPV infekcije u odnosu na spol

Grafikon 2.2.3. Najčešći karcinomi povezani s HPV-om



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, VUČAN MARINA (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom HUMANI FANTAZMA VIKUS I ČETVENJE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Vučan Marina

(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, VUČAN MARINA (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom HUMANI FANTAZMA VIKUS I ČETVENJE (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Vučan Marina

(vlastoručni potpis)