

# Znanje i stavovi medicinskih sestara/tehničara o prevenciji infekcije humanim papilomavirusom kao uzrokom raka vrata maternice

---

Kefelja, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:011134>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-05**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br. 217/SSD/2022

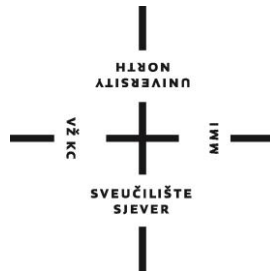
**ZNANJE I STAVOVI MEDICINSKIH  
SESTARA/TEHNIČARA O PREVENCIJI  
INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM KAO  
UZROKOM RAKA VRATA MATERNICE**

Marija Kefelja, 0650/336

Varaždin, rujan 2022.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo - menadžment u**  
**sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br. 217/SDD/2022

**ZNANJE I STAVOVI MEDICINSKIH**  
**SESTARA/TEHNIČARA O PREVENCIJI**  
**INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM KAO**  
**UZROKOM RAKA VRATA MATERNICE**

Student:

Marija Kefelja, 0650/336

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, dr. med.

Varaždin, rujan 2022.

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		<input type="checkbox"/>
PRISTUPNIK	Marija Kefelja	MATIČNI BROJ	0650/336
DATUM	26.09.2022.	KOLEGIJ	Javno zdravstvo i promocija zdravlja
NASLOV RADA	Znanje i stavovi medicinskih sestara/tehničara o prevenciji infekcije humanim papilomavirusom kao uzrokom raka vrata maternice		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Knowledge and attitudes of nursing professionals on the prevention of human papillomavirus infection as a cause of cervical cancer		
MENTOR	Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Ivana Živoder, predsjednica Povjerenstva		
	2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor		
	3. doc. dr. sc. Danijel Bursać, član		
	4. izv. prof. dr. sc. Rosana Ribić, zamjenski član		
	5. _____		

## Zadatak diplomskog rada

BROJ	217/SSD/2022
OPIS	<p>Humani papiloma virus (HPV) jest najčešća spolno prenosiva infekcija u Hrvatskoj i svijetu te se smatra ključnim uzročnikom raka vrata maternice. Do danas otkriveno je oko 200 tipova HPV-a, a pedesetak njih inficira spolno-mokraćni sustav. HPV virus dijeli se na tipove niskog i visokog rizika; tako tipovi niskog rizika najčešće uzrokuju benigne genitalne bradavice, dok tipovi visokog rizika imaju maligni potencijal. Smatra se da je virus HPV-a zaslužan za čak 5% ukupnog optereženja karcinomima u svijetu, stoga se glavni fokus stavlja na zdravstveni odgoj i cijepljenje protiv HPV-a. Ranim otkrivanjem prekanceroznih lezija, smanjuje se mogućnost nastanka raka vrata maternice, a osnovnu metodu probira (te posljedično prevencije) i dalje predstavlja PAPA test. U sklopu ovog diplomskog rada provest će se teoretska razrada o problematici HPV-a, a također provesti i presječno istraživanje znanja i stavova medicinskih sestara/tehničara o prevenciji HPV-a pomoću upitnika putem Google online obrasca. Rezultati istraživanja služit će za poboljšanje prevencije, ali i skrbi za zaražene osobe. Naglasit će se i neizmjeno važna uloga magistra/e sestrinstva u ovoj problematici, napose u vidu edukacije i preventivnog djelovanja u zajednici.</p>

ZADATAK URUČEN

11.10.2022

POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović

SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## Sažetak

Humani papiloma virus je najčešća spolno prenosiva infekcija u Hrvatskoj i svijetu te se smatra ključnim uzročnikom raka vrata maternice. Do danas otkriveno je oko 200 tipova HPV-a, a 50-ak njih inficira spolno-mokraćni sustav. HPV virus dijeli se na tipove niskog i visokog rizika. Tipovi niskog rizika najčešće uzrokuju benigne genitalne bradavice, dok tipovi visokog rizika imaju maligni potencijal. Smatra se da je virus HPV-a zaslužan za čak 5% karcinoma u svijetu, stoga se glavni fokus stavlja na zdravstveni odgoj i cijepljenje protiv HPV-a. Ranim otkrivanjem prekanceroznih lezija, smanjuje se mogućnost nastanka raka vrata maternice, a osnovnu metodu prevencije predstavlja PAPA test. U svrhu istraživanja znanja i stavova medicinskih sestara/tehničara o prevenciji HPV-a, konstruiran je upitnik putem Google online obrasca. Istraživanje je provedeno na ukupnom uzorku od 130 ispitanika krajem svibnja 2022. godine. Uzorak ispitanika činilo je 5% muškaraca i 95% žena. Bile su to osobe pretežno s manjim radnim stažem (0 - 5 g.) i s većim radnim stažem (više od 20 godina). S obzirom da medicinske sestre/tehničari imaju vrlo važnu ulogu u prevenciji i edukaciji populacije, cilj istraživanja bio je ispitati njihova znanja i stavove o HPV-u kao uzročniku raka vrata maternice. Nadalje, ispitati njihova mišljenja o cijepljenju, kao i o tome koliko su roditelji i mladež upoznati s HPV infekcijom i mogućnostima prevencije.

**Ključne riječi:** HPV, prevencija, rak vrata maternice

## **Abstract**

Human papillomavirus is the most common sexually transmitted infection in Croatia and the world. It is also considered to be the key cause of cervical cancer. To date, about 200 types of HPV have been detected, and about 50 of them infect sexual-urinary system. There are two types of HPV virus - 'low-risk' (lrHPV) and 'high-risk' (hrHPV). 'Low-risk' type most often causes benign genital warts, while 'high-risk' type can cause malignancies. The HPV virus is thought to account for as much as 5% of cancers worldwide, so the main focus is on health education and vaccination. The early detection of precancerous lesions reduces the possibility of cervical cancer, and the basic prevention method is a Pap smear test. The aim of this research is to examine the knowledge and attitudes of nurses about HPV prevention. We used a questionnaire created in Google forms. The study was done at the end of May. 130 people took part, 5% of men and 95% of women. These were people predominantly with lower service (0 - 5 years) and higher service (more than 20 years). Considering that nurses and medical technicians have a significant role in prevention and educating the population, the research aimed to examine their knowledge about and attitudes toward HPV as the cause of cervical cancer. Furthermore, we examined their opinions on vaccination and how familiar parents and young people are with HPV infection and its prevention.

**Keywords:** HPV, prevention, cervical cancer

## **Popis korištenih kratica**

**HPV** - Humani papiloma virus

**SZO** - Svjetska zdravstvena organizacija

**PAPA test** - Papanicolaou test

**DNA** - Deoksiribonukleinska kiselina

**CIN**- Cervikalna intraepitelna neoplazija

**SAD** - Sjedinjene Američke Države

**VIN** - Vulvarna intraepitelna neoplazija

**VAIN** - Vaginalna intraepitelna neoplazija

**PIN** - Penisna intraepitelna neoplazija

**PEIN** - Perinejska intraepitelna neoplazija

**AIN** - Analna intraepitelna neoplazija

**RIN** - Rektalna intraepitelna neoplazija

**LSIL** - engl. Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions

**HSIL** - engl. High-grade Squamous Intraepithelial Lesions

**CIS** - Karcinom *in situ*

**PCR** - Polimerazna lančana reakcija

**LETZ** - engl. Loop excision of the transformation zone

**AV2** - Antivirusni 2

**SIL** - Skvamozna intraepitelna lezija

**MR** - Magnetska rezonancija

**PET - CT** - Pozitronska emisijska tomografija/ kompjuterizirana tomografija

**FIGO** - Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique

**TNM** - Klasifikacija malignih tumora

**LBC** - Tekućinska citologija

**RH** - Republika Hrvatska



# Sadržaj

1.	Uvod.....	1
2.	Humani papiloma virus.....	3
2.1.	Epidemiologija HPV-a.....	4
2.2.	Čimbenici rizika za nastanak HPV infekcije.....	4
2.3.	Načini prijenosa HPV-a.....	5
2.4.	Klinička manifestacija infekcije.....	5
2.4.1.	<i>Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN)</i> .....	6
2.5.	Dijagnostika HPV-a.....	7
2.6.	Liječenje HPV-a.....	9
2.7.	Prevenција HPV-a.....	10
2.7.1.	<i>Cijepljenje protiv HPV-a</i> .....	11
2.8.	Povezanost HPV-a sa zloćudnim bolestima.....	13
3.	Rak vrata maternice.....	15
3.1.	Epidemiologija.....	15
3.2.	Etiologija.....	16
3.3.	Klinička slika - simptomatologija.....	17
3.4.	Dijagnostika.....	17
3.5.	Stupanj proširenosti bolesti.....	18
3.6.	Liječenje.....	19
3.6.1.	<i>Kvaliteta života oboljelih od raka vrata maternice nakon liječenja</i> .....	20
3.7.	Prevenција raka vrata maternice.....	20
3.7.1.	<i>Uloga medicinske sestre/ tehničara u prevenciji i edukaciji</i> .....	21
3.8.	Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice.....	22
4.	Istraživački dio rada.....	24
4.1.	Cilj istraživanja.....	24
4.2.	Hipoteze.....	24
4.3.	Ispitanici.....	24
4.4.	Instrumenti istraživanja.....	24
4.5.	Metode obrade podataka.....	25
5.	Rezultati istraživanja.....	26
5.1.	Deskriptivna statistička analiza.....	26
5.2.	Inferencijalna statistička analiza.....	34
5.3.	Zaključci u vezi hipoteza.....	38
6.	Rasprava.....	41
7.	Zaključak.....	45
8.	Literatura.....	46
	Popis tablica.....	52
	Popis grafikona.....	53
	Prilozi.....	54

## 1. Uvod

Humani papiloma virus (HPV) smatra se najčešće spolno prenosivom infekcijom u svijetu koja uzrokuje niz benignih i malignih stanja kod žena i muškaraca. Patologija koju manifestira virus, a samim time i rizik od benignih i malignih oboljenja uvelike ovisi o genotipu virusa koji se klasificiraju kao nisko ili visokorizični. Većina HPV infekcija ne uzrokuje simptome ili bolest i nestaje unutar 12-24 mjeseca nakon infekcije. Za početak onkogenog procesa potrebna je perzistencija HPV infekcije. Virusno opterećenje i tip virusa glavni su kofaktori za progresiju od infekcije do cervikalnih intraepitelnih lezija i raka. Veliki dio svjetske populacije zaražen je HPV-om, a virus se smatra uzrokom do 5% karcinoma u svijetu. Prevencija HPV infekcije, a samim time i ostalih povezanih oboljenja, smatra se globalnim fokusom javnog zdravlja [1, 2].

Rak vrata maternice jedan je od najčešćih karcinoma kod žena, a trajna infekcija visokorizičnim HPV-om usko je povezana s patogenezi raka vrata maternice. Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pokazuju da je rak vrata maternice drugi najčešći rak u žena koje žive u manje razvijenim regijama s procijenjenih 570 000 slučajeva i 311 000 smrtnih slučajeva u 2018., a više od 85% tih smrtnih slučajeva dogodilo se u manje razvijenim regijama. Cjelovita kontrola raka vrata maternice sastoji se od primarne prevencije koja obuhvaća cijepljenje protiv HPV-a te sekundarne prevencije koja obuhvaća probir i liječenje prekanceroznih lezija. Primarna prevencija cijepljenjem omogućuje učinkovito smanjenje incidencije bolesti i smrti povezanih HPV-om [3].

Primarna prevencija infekcija HPV-om odnosi se na smanjenje mogućnosti nastanka infekcije, a obuhvaća zdravstveni odgoj, odnosno, što kasnije stupanje u spolne odnose, manji broj spolnih partnera, korištenje zaštitnih sredstava prilikom spolnog odnosa te cijepljenje. Postoje tri vrste cjepiva protiv infekcije HPV-om: dvovalentno, četverovalentno i devetvalentno. Preporuka je da se cijepljenje provede prije izlaganja infekciji HPV-om, odnosno prije početka spolne aktivnosti. Također, cijepljenje se preporučuje i onima koji su spolno aktivni. Cijepljenje ne uklanja, već smanjuje rizik za nastanak HPV infekcije stoga je i dalje potrebno provoditi redovite, preventivne ginekološke preglede [4].

Također, vrlo važno je napomenuti kako su organizirani programi probira pokazali učinkovitost u smanjenju pojavnosti i smrtnosti od raka vrata maternice. Ranim otkrivanjem promjena stanica može se uspješno spriječiti nastanak raka vrata maternice. Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice obuhvaća žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 25 do 64 godine koje trebaju obaviti Papanicolaou test (PAPA) svake tri godine. PAPA test je neinvazivna medicinska pretraga

kojom se uzima obrisak rodnice, vrata maternice i kanala vrata maternice. Cilj ovog probira je da što veći broj žena bude uključeno u program ranog otkrivanja raka vrata maternice te da se smanji pojava invazivnog raka vrata maternice za 60% i smrtnost od istog za 80%. Najčešće je potrebno mnogo godina da se promijenjene stanice razviju u rak, a stadiji koji prethode tomu, uglavnom se lako liječe, a otkriti se mogu samo ciljanim PAPA testom. Simptomi raka vrata maternice uglavnom su nespecifični i rijetki, stoga bolest često ostaje neprepoznata već do uznapredovale faze kada se najčešće pojavljuje nepravilno krvarenje, neuobičajen iscjedak te bolovi u donjem dijelu trbuha. Probir za rak vrata maternice smatra se osnovom u ranoj dijagnostici i liječenju u ranom stadiju kada se promjene lako odstranjuju [5, 6].

U ovom radu prikazat će se teorijska podloga humanih papiloma virusa s naglaskom na prevenciju kao i na povezanost s nastankom malignih oboljenja, uključujući rak vrata maternice. Također, predstaviti će se osnovne karakteristike HPV virusa, epidemiologija, rizični čimbenici, načini prijenosa, klinička slika, dijagnostika te liječenje HPV virusa. Također, prikazat će se epidemiologija i etiologija raka vrata maternice, rizični faktori, simptomi, dijagnostika, liječenje te uloga medicinske sestre/tehničara u prevenciji raka vrata maternice. Nadalje, prikazat će se rezultati istraživačkog djela, provedeno na temu znanja i stavova medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzročniku raka vrata maternice. Znanje i stavovi o istom vrlo je važno, kako bi medicinske sestre/tehničari mogli pravovremeno i na adekvatan način informirati i educirati populaciju o HPV virusu. Zdravstveni djelatnici mogu edukacijom podizati svijest populacije o ovom javnozdravstvenom problemu te na taj način smanjiti pojavnost i prijenos virusa. Pozitivnim stavovima i razmišljanjem, moguće je utjecati na prevenciju HPV virusa.

## 2. Humani papiloma virus

Humani papiloma virus (HPV) predstavlja malu skupinu virusa bez ovojnice koji pripadaju porodici Papovaviridae, rod Papillomavirus. Virusne čestice sastoje se od genoma u obliku kružne dvolančane DNA. Njihova veličina je približno 52-55 nm i sastavljena su od 72 pentamerna kapsomera. Poput ostalih malih DNA-virusa i humani papilomavirus mora upotrijebiti stanice domaćina za replikaciju DNA. Najčešćim mjestom ekstragenitalne HPV infekcije smatra se koža, a virus se može naći i na epitelu grkljana, jednjaka, dušnika, mokraćnog mjehura, spojnice oka i na bukalnoj sluznici. HPV inficira bazalne stanice epitela, a množi se u gornjim, diferenciranim slojevima epitela [7,8]. Danas postoji oko 200 tipova papilomavirusa, a 50-ak njih inficira spolno-mokraćni sustav. Prema sposobnosti izazivanja nastanka zloćudnih preobrazba i promjena koje uzrokuju, virusi se dijele u tri grupe. Benigne promjene kao što su kondilomi, najčešće se povezuju s tipovima niskog onkogenog rizika (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108), dok su tipovi srednjeg i visokog onkogenog rizika pronađeni u intraepitelnim neoplazijama i invazivnim karcinomima (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82). Tipovi virusa 6, 11 i 42 najčešće su nađeni u kondilomima i cervikalnoj intraepitelnoj neoplaziji I (CIN I) te se smatra da oni imaju nisku sposobnost izazivanja maligne bolesti. Tipovi 16, 18, 45, 56 i 58 visokog su zloćudnog potencijala i smatraju se uzročnikom nastanka raka vrata maternice. U stanicama bazalnog sloja pločastog epitela započinje zaraza HPV-om, a zbog mikrotraume epitela (pri spolnom kontaktu), virus ulazi u bazalne ili nezrele stanice. Životni ciklus HPV-a unutar inficirane stanice dijeli se u rani i kasni stadij. Stadiji su povezani sa stanjem diferencijacije epitelnih stanica. U ranom stadiju, u bazalnim stanicama nalazi se mali stupanj virusne replikacije i samo su rani geni podložni transkripciji. Kasni se stadij događa u terminalno diferenciranim skvamoznim epitelnim stanicama i povezan je s kasnom ekspresijom gena, sintezom kapsidnih proteina, vegetativnom viralnom sintezom DNA i formiranjem virusnih čestica. Kako se inficirane bazalne stanice dijele, neke će migrirati iz bazalnog sloja, dok će ostale ostati i na taj način stvarati dugotrajan rezervoar virusne DNA. Dio virusne DNA intergrirano je u humani genom domaćina. Integracija transkripcijski aktivne HPV DNA u stanicu domaćina nužna je za maligni rast. E6 i E7 su dva virusna onkoproteina koji sprječavaju djelovanje staničnih regulacijskih proteina, a što na kraju dovodi do nekontrolirane diobe promijenjenih stanica. Također, djelovanje drugih čimbenika kao i imunološki odgovor mogu utjecati na to kojim će se smjerom dalje razvijati infekcija jer ipak malen postotak žena inficiranih HPV-om visokog onkogenog rizika, razvije karcinom [8, 9].

## **2.1. Epidemiologija HPV-a**

HPV infekcija smatra se najčešće spolno prenosivom bolesti koja je dosegla znatan udio u cijelom svijetu, a procjenjuje se na 291 milijuna žena diljem svijeta. Pretpostavlja se da HPV infekciju tijekom života stekne 75-80% spolno aktivnih žena i muškaraca. Podaci za SAD ukazuju da više od 80 % žena do 50. godine života dođe u kontakt i zarazi se barem jednim tipom HPV-a. U općoj ženskoj populaciji, 32.1% od 576.281 ginekološki zdravih i bolesnih žena bile su nositeljice HPV-a u 2011. godini, a utvrđeno je da Afrika i Azija imaju najveću prevalenciju od 45.5 odnosno 29.6%. U gotovo svim europskim zemljama prevalencija HPV-a bila je niska (<30%), kao i u zapadnoj Europi (3.7%). Stoga su stope infekcije HPV-om veće u regijama u razvoju (42,2%) nego u razvijenim regijama (22.6%). Ipak, prevalencija je prilično visoka u istočnoj Europi (21,4%) i niska u sjevernoj Africi (9,2%) i zapadnoj Aziji (2,2%), bez obzira na razvoj. Adolescentice i žene mlađe od 25 godina bile su najviše zaražene, iako je u afričkim (istočna i zapadna Afrika) i američkim (srednja i južna Amerika) regijama došlo do oporavka HPV infekcije kod odraslih starijih od 45 godina. Prema podacima studije Grahovac i sur., u Hrvatskoj je prevalencija HPV infekcije visokog rizika kod žena starosti 21. do 37. godine s normalnim citološkim nalazom iznosila 35.6% dok prevalencija subkliničke HPV infekcije može biti čak i do 40% u dobnoj skupini od 18 do 30 godina, a nakon 30. godine života pada na 5-10%. Razvoj specifičnog imuniteta s porastom životne dobi smatra se ključnim u padu prevalencije HPV infekcije [10, 11].

## **2.2. Čimbenici rizika za nastanak HPV infekcije**

Značajni čimbenici rizika za HPV infekciju uključuju mlađu životnu dob jer se genitalne bradavice najčešće javljaju kod adolescenata i mlađih odraslih osoba, zatim broj i učestalost mijenjanja spolnih partnera, rizično spolno ponašanje, pušenje cigareta, dugotrajno korištenje kontracepcijskih pilula (pet ili više godina). Također, osobe s oslabljenim imunološkim sustavom izložene su većem riziku od nastanka HPV infekcije. Oštećenje kože kao i osobni kontakt, odnosno dodirivanje nečijih bradavica ili nekorištenje zaštite pri spolnom odnosu može povećati rizik od HPV infekcije. Također, HPV se može nalaziti na mjestima koje prezervativ obično ne pokriva pa stoga upotreba prezervativa pri spolnom odnosu u potpunosti ne štiti od nastanka HPV infekcije [12, 13, 14].

### **2.3. Načini prijenosa HPV-a**

Put prijenosa HPV-a smatra se prvenstveno kontaktom koža na kožu ili koža na sluznicu i to najčešće spolnim putem, ali postoje istraživanja koja upućuju i na nespolne načine prijenosa HPV-a. Studija koja je procjenjivala posebne načine prijenosa HPV-a otkrila je HPV DNA u 32 od 179 (17,9%) uzoraka prikupljenih iz ginekološke opreme; 11,8% bilo je pozitivno u bolnici u usporedbi s 27,5% u privatnim ordinacijama, što naglašava stopu kontaminacije 2,7 puta veću u privatnim ordinacijama nego u bolnici. Studija je također otkrila da je oko 9,4% rukavica bilo kontaminirano, a sobe za kolposkopiju imaju veći rizik od infekcije HPV-om nego ambulante. Vertikalni prijenos s majke na novorođenče smatra se još jednim načinom prijenosa HPV-a. Neka su istraživanja naglasila mogućnost infekcije kroz amnionsku tekućinu ili posteljicu ili putem kontakta sa sluznicom majčinih genitalija tijekom prirodnog poroda. Procijenjeno po parovima, majka-novorodenče, podudarnost HPV DNA bila je 23,6%. Uočena je veća prevalencija HPV DNA u ženske novorođenčadi (17,7%) u odnosu na mušku (11,6%), bez važnosti za vrstu poroda. Stoga je zaključeno da je HPV-16 najzastupljeniji kod trudnica, ali i kod novorođenčadi, bez obzira na prirodu poroda, budući da do infekcije može doći tijekom trudnoće, transplacentarno [15].

Za razliku od HPV infekcija kože, HPV infekcije sluznica smatraju se spolno prenosivim infekcijama, unatoč činjenici da su Betapapillomavirusi (HPV) pronađeni i kod djevice, dojenčadi i djece, kako u oralnoj tako i u genitalnoj sluznici pa stoga podrazumijevaju nespolni način prijenosa. Meta-analiza na 3128 parova majka-dijete pokazala je da djeca HPV-pozitivnih majki imaju 33% veću vjerojatnost da budu HPV pozitivna nego djeca rođena od HPV-negativnih majki. Taj je rizik bio još veći (45%) kada su uzete u obzir samo visokorizične HPV infekcije. Procijenjeno je da je vertikalni prijenos HPV-a bio najvjerojatniji način stjecanja virusa u 20% djece, a druga objašnjenja uključivala su veću stopu infekcije tijekom ranog dojenja s majke na dijete. Perinatalni prijenos smatra se najvjerojatnijim objašnjenjem prisutnosti HPV-a u novorođenčadi [16].

### **2.4. Klinička manifestacija infekcije**

Infekcija HPV virusom često može biti asimptomatska, a mnoge osobe koje su nosioci virusa neće znati da su inficirani pa tako prenose infekciju na druge osobe. Anogenitalne bradavice najčešća su klinička manifestacija infekcije HPV-om u svijetu te su općenito povezane s niskim morbiditetom. Učestalost anogenitalnih bradavica raste u djece jer se podtipovi niskog rizika mogu prenositi nespolno, putem fomita, prstiju, usta i kože, posebno cijepljenjem ili s majke na dijete. Takve lezije su čest rezultat nedostatka sposobnosti tijela da očisti infekciju HPV-om, a iako su često asimptomatske mogu uzrokovati iritaciju, krvarenje i bol [1]. Kondilomi mogu nastati na

bilo kojem mjestu u anogenitalnoj regiji, a iz takvih promjena češće se izoliraju HPV tipovi niskog onkogenog rizika. Najčešće mjesto takvih promjena u žena su vulva, anus, perinej, vagina i cerviks. Trudnoća također pospješuje rast i širenje kondiloma, a nakon porođaja uočena je njihova regresija [9]. Kondilomi mogu biti šiljasti (condylomata acuminata), ravni (condylomata plana), papularni (condylomata papulosa) te u obliku keratotičkih genitalnih bradavica. Ponekad kondilomi mogu biti izrazito veliki pa se radi o gigantskim kondilomima (Buschke-- Löwenstein) [8]. Iako svi kondilomi imaju karakterističnu kliničku sliku, nužna je potpuna dijagnostička obrada. Kod kondilomatoznih promjena uočena je spontana regresija u oko 20-65% bolesnica ili se nestanak lezija primjećuje već nakon biopsije [9].

Virus HPV-a pronađen je kod 40-60% muških partnera žena s virusološki pozitivnom genitalnom infekcijom HPV-om. Premazivanje petpostotnom octenom kiselinom i peniskopija uvelike olakšavaju diferenciranje subkliničkih oblika, iako nije specifično samo za HPV-om uzrokovane lezije, nego se koristi i za druge upalne i infekciozne promjene. Širenje intrauretralnih kondiloma u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava nerijetko se povezuje s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate [17]. U 70% slučajeva infekcija HPV-om prolazi asimptomatski, a moguće ju je autoinokulacijom prenijeti u gornje dijelove genitalnog sustava (rodnicu, vrat maternice). Niskorizični tipovi HPV-a 6 i 11 u 90% slučajeva izazivaju vanjske anogenitalne bradavice. Stoga, anogenitalna neoplazija uzrokovana HPV-om može biti: vulvarna intraepitelna neoplazija (VIN), vaginalna intraepitelna neoplazija (VAIN), cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), penisna intraepitelna neoplazija (PIN), perinejska intraepitelna neoplazija (PEIN), analna intraepitelna neoplazija (AIN), te rektalna intraepitelna neoplazija (RIN). Svi oblici ovih neoplazija smatraju se prekanceroznim promjenama, stoga ih treba pratiti citodijagnostikom, vulvokolposkopijom, peniskopijom te patohistološki evaluirati sumnjive novotvorine [18].

#### **2.4.1. Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN)**

CIN predstavlja niz intraepitelnih promjena uzrokovanih HPV-om pa stoga ima najveću pojavnost u dobi od 20-40 godina u spolno aktivnih žena. Atipične stanice u cervikalnoj intraepitelnoj neoplaziji ograničene su samo na epitel i ne probijaju bazalnu membranu. Oko 20% žena inficiranih HPV-om razvije CIN i 1-5% invazivni rak vrata maternice. Infekcija HPV-om i klinički znakovi kondiloma vrata maternice, leukoplakije, acetobijeljenja i pozitivne Schillerove jodne probe izravno koreliraju s patohistološkim nalazom CIN-a. Također, potrebno je učiniti genotipizaciju HPV-DNA iz cervikalnog obrisa [9, 18]. Promjene koje nastaju na epitelnim stanicama vrata maternice mogu biti blage blage (LSIL - Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) ili teške (HSIL - High-grade Squamous Intraepithelial Lesions), a smatra se da od trajne

infekcije HPV-om do nastanka invazivnog karcinoma vrata maternice treba proći 5 - 20 godina tijekom kojih bolest prolazi kroz razne predstadije [19]. Također, postoji mogućnost da CIN u svakom stupnju regredira, perzistira ili progredira sve do karcinoma vrata maternice. Poremećaj rasporeda i sazrijevanje stanica, nuklearne abnormalnosti i povećana mitotska aktivnost osnovni su kriteriji za dijagnozu intraepitelne neoplazije. Progresija razvoja iz CIN I do CIN III te invazivnog raka je višegodišnji i polagani proces, no spontana restitucija nakon primoinfekcije HPV-om nastupa za 10-14 mjeseci. Karcinom *in situ* (CIS) gotovo se poistovjećuje s CIN III jer promjene također obuhvaćaju čitavu debljinu epitela, a bazalna membrana je intaktna i nema invazije u podliježeću stromu. Smatra se da je progresija CIN III u invaziju moguća u više od 15% bolesnica, dok je kod CIN I progresija rijetka i iznosi 1%. Zbog toga, CIN I će u više od 60% bolesnica regredirati spontano, a u 40% će se to dogoditi i kod CIN II. Regresija CIN III procjenjuje se na 33% [9, 18].

S obzirom na debljinu zahvaćenog epitela, razlikuju se tri stupnja CIN-a:

- CIN I podrazumijeva blagu displaziju koja zahvaća samo donju jednu trećinu debljine epitela, mjereći od bazalne membrane [9].
- CIN II podrazumijeva umjerenu displaziju čija je zahvaćenost više od 1/3 do 2/3 debljine epitela [9].
- CIN III podrazumijeva tešku displaziju čija je zahvaćenost više od 2/3 debljine epitela [9].
- Karcinom *in situ* (CIS) predstavlja preinvazivni karcinom cerviksa koji zahvaća čitavu debljinu epitela [9].

## 2.5. Dijagnostika HPV-a

Dokazivanje prisustva HPV infekcije potvrđuje se pregledom vidljivih lezija, citološkom analizom – PAPA test, te molekularnom analizom detekcije HPV DNA iz staničnog materijala. PAPA test čini osnovnu metodu u dijagnostici HPV-a, a primjenjuje se u sklopu organiziranog programa probira. Pomoću PAPA testa, stanice epitela cerviksa razmazuju se na predmetno stakalce te se nakon bojenja po Papanicolau mikroskopski evaluiraju. Ovom metodom može se prepoznati do 70% staničnih promjena uzrokovanih infekcijom HPV-a. Citološkim analizama otkrivaju se stanične promjene koje su posljedica perzistentne infekcije, a ne samog uzročnika bolesti, HPV-a. Studije pokazuju da HPV DNA testiranje ima veću osjetljivost (84-100%) nego konvencionalni PAPA test, stoga se smatra da se uz citološku dijagnostiku treba uključiti i dokazivanje HPV-DNA [11].



U sklopu cjelovite dijagnostičke obrade i metode otkrivanja CIN-a potrebno je uz PAPA test, učiniti i kolposkopiju s ciljanom biopsijom i patohistološkom analizom bioptičkog uzorka. Ako citološki nalaz upućuje na infekciju HPV-om, potrebno je učiniti i kolposkopiju [9]. Infekcije HPV virusom mogu biti vidljive golim okom ili takve da se ne vide liječničkim pregledom, no vidljive su nakon premazivanja 3-5%-tnom octenom kiselinom uz primjenu kolposkopske/peniskopske tehnike koja se smatra pouzdanom metodom u dijagnostici supkliničkih HPV infekcija. Pod djelovanjem 3-5%-tne octene kiseline dolazi do koagulacije proteina u jezgrama i citoplazmi tkivo kao što je kod atipičnih i nezrelih stanica, poprima bijelu boju. Abnormalne i atipične stanice na taj način mogu se lako razlikovati od normalnog epitela koji je ružičaste boje. Kod žena učinak octene kiseline nastane za 10-30 sekundi i nestane za 30-40 sekundi, dok u muškaraca učinak traje duže i treba mu duže da nastane [20].

Također, preporučuje se da ako postoje kolposkopski vidljive promjene, učini se ciljana biopsija. Zahvat se radi kao nastavak kolposkopskog pregleda, uzorak tkiva dobiva se s kolposkopski najsuspektnijeg mjesta, a potom se patohistološki obrađuje [9]. Supklinička infekcija HPV-om, osim kolposkopijom, može se dijagnosticirati običnim svjetlosnim mikroskopom (histologija). Karakteristične promjene su koilociti koje predstavljaju morfološki promijenjene stanice inficirane HPV-om [20].

Molekularna dijagnostika HPV-a smatra se glavnom metodom za otkrivanje HPV DNA. Iako se koristi gen E1, kasni geni L1 i L2 kodiraju virusne kapside proteine koji se koriste za detekciju HPV genotipova. U molekularnoj dijagnostici koriste se metode temeljene na detekciji nukleinskih kiselina: metode temeljene na umnožavanju nukleinskih kiselina, fluorescentni niz temeljen na PCR-u, metode temeljene na HPV genotipizaciji temeljene na PCR-u u stvarnom vremenu, konvencionalne metode temeljene na PCR-u, praćenje PCR metoda temeljenim na hibridizaciji, analize probira temeljene na HPV E6/E7 mRNA, metode zasnovane na hibridizaciji nukleotida [21]. Za dokazivanje HPV DNA najčešće se koristi: Hybrid Capture 2, AmpliCor HPV test, Linear Array HPV genotyping test i PapilloCheck. Većina ovih testova bazira se na polimeraznoj lančanoj reakciji i hibridizaciji [11]. Također postoje imuno – biokemijske metode i potencijalni biomarkeri za otkrivanje HPV-a. Serološki testovi za određivanje HPV-a provode se na temelju čestica sličnih virusu, a osjetljivost je oko 50%. Biomarkeri povezani s visokorizičnom HPV infekcijom mogu pomoći u poboljšanju osjetljivosti cervikalnog citološkog probira, smanjiti lažno negativne dijagnoze, praćenje i prognozu povezanih bolesti [21].

## 2.6. Liječenje HPV-a

Danas, još uvijek ne postoji specifično liječenje HPV virusa. Napredak u imunoterapiji, biotehnologiji i molekularnoj biologiji zajedno s alternativnim i komplementarnim metodama otvaraju načine i prilike za razvoj učinkovitih lijekova i pristupa liječenju u borbi protiv HPV-a [22]. Liječenje kondiloma, s obzirom na mogućnost recidiva, ponekad predstavlja dugotrajan proces. 10-20% kondiloma spontano nestane tijekom 3-4 mjeseca, no 30-67% ih regredira bez obzira na način liječenja [8]. Kondilomi se mogu liječiti krioterapijom tekućim dušikom, citostatskom terapijom, ekskohleacijom, elektrokoagulacijom, laserskom metodom te uporabom medikamentoznih ili kirurških metoda [8, 9]. Sitni, multipli ravni kondilomi mogu se premazivati 3-10%-tnim srebrenim nitratom i 20%-tnom Podophyllin solucijom. Također, moguća je ekscizija elektrokauterom ili nekom drugom elektrokirurškom metodom. S obzirom na moguće recidive, ponekad je potrebno tretmane ponoviti nekoliko puta. Krioterapijom, odnosno smrzavanjem tekućim dušikom moguće je liječiti nešto manje promjene [9]. U zemljama s niskim i srednjim dohotkom krioterapija smatra se prikladnom, a stopa izlječenja vrlo visokom. Nedostatak rashladnog plina stvara smetnju u primjeni krioterapije za liječenje HPV infekcije. Unutar razdoblja od 3 mjeseca jedna četvrtina infekcije uzrokovane HPV-om može se ukloniti krioterapijom [22]. Muški spolni partner također mora biti uključen u liječenje kondiloma s obzirom na prenosivost infekcije spolnim putem [9]. Također, za lokalno uklanjanje kondiloma koristi se nekoliko citotoksičnih sredstava, uključujući podofilin ili trikloroctenu kiselinu. Imunomodulatori poput imikvimoda smatraju se sigurnim i učinkovitim načinom liječenja kondiloma uzrokovanih HPV-om [22].

Liječenje preinvazivnih promjena, individualno je za svaku ženu, no najčešće se preporučuje neka od poštenih metoda terapije. Odabrana metoda mora biti učinkovita u eradikaciji novonastalih promjena, ali ne smije ostavljati značajnije posljedice na ženski reproduktivni sustav [8, 9]. U medikamentoznom liječenju CIN-a uglavnom se koriste kirurške metode liječenja: lokalnodestruktivna ili ekscizijska tehnika (konizacija nožem, LETZ konizacija; engl. loop excision of the transformation zone), krioterapija, elektrokauterizacija, CO<sub>2</sub> laser vaporizacija, CO<sub>2</sub> laserska konusna biopsija [8]. Najraširenija metoda liječenja preinvazivnih promjena je ekscizija niskovoltaznom dijatermijskom petljom koja u jednom potezu može ukloniti čitavu zonu preobrazbe, odnosno LETZ metoda. Perzistencija CIN I u kombinaciji s HPV tipom niskog rizika može se tolerirati do 2 godine, no u kombinaciji s HPV tipom visokog onkogenog rizika do godinu dana. Perzistencija CIN II trebala bi se rješavati unutar godinu dana, a CIN III, čija je perzistencija

potvrđena na citološko – kolposkopskom pregledu, rješava se bez odlaganja, najčešće primjenom ekscizijske kirurške tehnike [9].

Trenutno najčešći lijek koji se koristi u adjuvantnoj terapiji je cidofovir. Ekspresija E6, kao i E7, smanjena je cidofovirom. Ovaj lijek također je uključen u smanjenje metastatskih karakteristika tumorskih stanica koje su pozitivne na HPV. Za smanjenje veličine prekanceroznih lezija vrata maternice, uveden je lijek koji sadrži eterično, prirodno ulje poznat kao antivirusni 2 (AV2). Lijek sadrži različite organske spojeve, geraniol, eugenol, nerolidol i karvon koji mogu dati široki spektar djelovanja pri oralnoj primjeni kao i kod lokalne primjene. Više od polovice veličine lezije smanjeno je kada se primijeni AV2 [22].

Novija istraživanja sve veću pozornost pridaju mogućem utjecaju pročišćenih prirodnih tvari i ekstrakata na razvoj HPV tumora. Mnoge fitokemikalije imaju antioksidativno djelovanje koje, eliminirajući slobodne kisikove radikale, sprječavaju oštećenje stanične DNA i, prema tome, suzbijaju jedan od mehanizama karcinogeneze. Utvrđeno je da učinak kurkumina (*Curcuma longa*) na tumorske HeLa, SiHa i C-33A stanice uključuje indukciju apoptoze i nižu regulaciju COX-2. Kurkumin također djeluje na nižu regulaciju transkripcije HPV-18, inhibiciju aktivnosti vezanja AP-1 i ekspresiju c-fos i fra-1 u HeLa stanicama. Također je pronađena smanjena ekspresija HPV-18 i HPV-16 E6 i E7 onkogeni [23].

## **2.7. Prevencija HPV-a**

Prevencija infekcije HPV-om dijeli se na primarnu prevenciju koja obuhvaća zdravstveni odgoj i cijepljenje te sekundarnu prevenciju koja podrazumijeva organizirani probir žena na karcinom cerviksa [4]. Postoje dvije vrste cjepiva, a to su profilaktička i terapijska cjepiva. Iako različiti istraživački timovi pokušavaju razviti sigurno i učinkovito terapijsko cjepivo, do danas nijedno terapijsko cjepivo nije odobreno za uporabu kod virusnih infekcija. Istraživane su različite metode za sintezu i razvoj terapijskih cjepiva, uključujući cjepiva na bazi nukleinske kiseline, na bazi peptida, na bazi proteina, na bazi stanica i živih vektora, a sva su trenutno u kliničkim ispitivanjima. Profilaktička cjepiva aktiviraju humoralni imunitet i proizvodnju antitijela koja neutraliziraju virus, inhibiraju ulazak virusa u stanice domaćina i induciraju učinkovitu zaštitu od HPV infekcije [24].

### **2.7.1. Cijepljenje protiv HPV-a**

Najučinkovitijom zaštitom u pogledu sprječavanja infekcije HPV-om te daljnjem razvojem neželjenih promjena predstavlja cijepljenje protiv HPV-a [19]. Registrirana su tri cjepiva protiv infekcije HPV-om: dvovalentno (Cervarix), četverovalentno (Silgard / Gardasil) i devetvalentno (Gardasil 9). Sve tri vrste cjepiva štite od infekcije tipovima 16 i 18, dok četverovalentno cjepivo sadrži još i tipove 6 i 11 koji najčešće uzrokuju spolne bradavice. Devetvalentno cjepivo uz tipove 16, 18, 6 i 11 sadrži još i 31, 33, 45, 52, 58, koji također spadaju u onkogene tipove [4]. U mnogim zemljama cijepljenje protiv HPV-a ušlo je u kalendar cijepljenja, a u nekima je i obavezno. Primjenom Gardasil cjepiva koje je pripremljeno protiv četiri tipa HPV-a (6, 11, 16 i 18) u Hrvatskoj 2008. godine započinje cijepljenje te se 2015. godine u Europi odobrava deveterovalentno Gardasil 9 cjepivo koje je pripravljeno protiv devet tipova HPV-a (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) [19]. Sva navedena cjepiva pripravlja se iz visoko pročišćenih čestica proteina L1 tehnologijom rekombinantne DNA te je s 175.000.000 doza cjepiva, cijepljeno ukupno preko 80.000.000 djevojčica, djevojaka i žena [4, 14].

Cijepljenje protiv HPV-a preporučuje se za djevojčice u dobi od 11 do 12 godina i žene s imunosupresijom ili nedostatkom imunološkog sustava. Iako je učinkovitost anti-HPV cjepiva započeta i potvrđena nakon primjene tri doze kod žena u dobi od 16 do 25 godina, Savjetodavni odbor za praksu cijepljenja (ACIP) 2016. potvrdio je da samo dvije doze (u rasponu od 6 do 12 mjeseci) cijepljenja su potrebna za osobe mlađe od 15 godina. Za žene oslabljenog imuniteta ili žene koje su počele cijepiti između 15 i 45 godina, preporučuje se program s tri doze (na 0, 1-2 mjeseca, 6 mjeseci). Osim toga, treću dozu cjepiva treba primijeniti za osobe koje nisu primile cjepivo prije navršanih 15 godina. Također, preporučuje se cijepljenje žena od 15 do 26 godina, muškaraca od 15 do 21 godine i visokorizičnih muškaraca do 26 godina starosti u seriji od tri doze [24]. Cjepiva protiv HPV-a sigurna su, no postoje lokalne nuspojave kao što su bol, otekline, crvenilo koje su obično reverzibilne i kratkog trajanja. Rjeđe nakon cijepljenja opažaju se sistemske reakcije uključujući vrućicu, mučninu, vrtoglavicu, umor, glavobolju i mialgiju [24].

#### **□ Učinkovitost i djelotvornost cjepiva**

Cjepivo je pokazalo velik učinak u smanjenu prevalencije infekcije HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 kod žena u dobi od 14 do 19 godina. Pad prevalencije i incidencije genitalnih bradavica izravno je uslijedio sa smanjenjem HPV infekcije tipovima 6 i 11, osobito kod mladih žena u zemljama s visokim obuhvatom cijepljenja. U žena mlađih od 21 godine, stopa smanjenja bila je 50% godišnje, dok je stopa smanjenja bila niža u područjima s umjerenom do niskom pokrivenošću cjepivom

[25]. Dvovalentna i četverovalentna HPV cjepiva pružaju visoku razinu zaštite od perzistentne infekcije uzrokovane HPV tipovima 16 i 18. Također, otkriveno je da profilaktička cjepiva protiv HPV-a proizvode niže razine neutralizirajućih protutijela kod žena cijepljenih u dobi od 24 do 45 godina. Stoga, mlađe žene u dobi od 15 do 26 godina smatraju se primarnom ciljnom populacijom za cijepljenje protiv HPV-a [24].

#### □ **Promicanje cijepljenja protiv HPV infekcije**

U Hrvatskoj je cjepivo protiv HPV-a postalo dostupno na nacionalnoj razini kroz Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom za pojedine infekcije tijekom školske godine 2015./2016. Svim učenicima i učenicama prvih razreda srednje škole te djevojkama i mladićima iste dobi koji ne pohađaju školu omogućeno je tada dobrovoljno i besplatno cjepivo [26]. Također, tijekom 2020. godine, cijepljenje je bilo besplatno i za sve osobe nakon osmog razreda osnovne škole do 25. godine starosti čime je cilj pružiti mogućnost zaštite zdravlja mladima koji se do sada nisu cijepili [4].

Usporedbom dvaju istraživanja, cilj je bio analizirati stavove i mišljenje roditelja o HPV cjepivu u Hrvatskoj i Kanadi. Prvo istraživanje provedeno je na 806 ispitanika 2015. u Quebecu, Kanada, a drugo, s 580 ispitanika, provedeno je 2019. u Zagrebu. Od 806 kanadskih roditelja koji su sudjelovali u istraživanju, 708 (88%) roditelja je cijepilo svoje kćeri, a njih 98 (12%) je to odbilo učiniti, dok je drugo istraživanje provedeno u Hrvatskoj pokazalo da je samo 45,5% roditelja pristalo cijepiti svoje kćeri. Zbog velikih razlika u stopama procijepljenosti, zaključuje se da su Kanađani bolje informirani od roditelja u Hrvatskoj te da imaju veće povjerenje u zdravstveni sustav [27].

U istraživanju provedenom u Švicarskoj, cilj je bio procijeniti svijest o cjepivu protiv HPV-a te ispitati znanje i izvore informacija u procesu donošenja odluke o cjepivu protiv HPV-a kod mladih muškaraca i žena. Sudionici su bili u dobi od 15 do 26 godina. Kvantitativnim upitnikom bilo je ispitano 997 mladih osoba (585 muškaraca, 412 žena), dok je kvalitativni intervju bio proveden na 31 osobu (17 muškaraca, 14 žena). Ovom studijom utvrđeno je da znanje o cjepivu protiv HPV-a bilo je veće među ženama nego među muškarcima, a percepcija HPV cjepiva prema ženskom spolu i dalje je prevladavajuća. Muškarci još uvijek imaju ograničenu svijest i znanje o HPV cjepivu, stoga je i dalje potrebno ulagati napore u edukacije, povećanje znanja i svijesti o prihvaćanju cjepiva protiv HPV-a [28].

Cijeli niz čimbenika utječe na odaziv cijepljenja protiv HPV-a, a jedan od glavnih je osviještenost roditelja o toj problematici. Edukacijom i informiranjem dolazi do prihvatanja cijepljenja ranije u životu, smanjenje kasnijeg rizika od infekcije HPV-om kod adolescenata i potom potencijalno smanjenje tereta bolesti povezane s HPV-om [26]. Izloženost zdravstvenim informacijama na društvenim medijima može oblikovati znanje, stavove i uvjerenja što kasnije utječe na odluku roditelja o cijepljenju svog djeteta. Također, zdravstvene informacije na društvenim mrežama mogu se iskoristiti za povećanje znanja o prednostima cijepljenja protiv HPV-a kao prevencije raka, što može doprinjeti većem prihvatanju cjepiva protiv HPV-a [29].

## **2.8. Povezanost HPV-a sa zloćudnim bolestima**

Humani papiloma virusi povezani su s invazivnim zloćudnim bolestima, osobito na razini genitalne sluznice, gornjih dišnih putova i kože. Najmanje 12 visokorizičnih tipova HPV-a (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) povezano je s rakom vrata maternice, anusa, vagine, vulve, penisa i orofarinksa. HPV se uglavnom širi spolnim kontaktom, a perzistentna infekcija povezana je s kancerogenetskim mehanizmima. HPV se replicira unutar zaraženih proliferirajućih stanica i ima transkriptirane gene, što dovodi do sinteze šest ranih proteina (E1, E2, E4, E5, E6 i E7), a zatim dva kasna kapsidna proteina. HPV eksplicira svoj karcinogeni učinak ne samo integracijom u DNA domaćina, već i korištenjem alternativnih putova karakteriziranih episomalnom ekspresijom E2, E4 i E5 (E2/E4/E5). Ekspresija HPV E6 i E7 onkogeni predstavlja glavni karcinogeni mehanizam virusa. Infekcija HPV-om smatra se odgovornom za 3% karcinoma dijagnosticiranih kod žena i 2% karcinoma dijagnosticiranih kod muškaraca [30]. Među njima, HPV16 je najrašireniji u svijetu i glavni uzrok karcinoma povezanih s HPV-om [31].

Rak vrata maternice povezan je s tipovima 16 i 18 u oko 70% slučajeva, a od toga 80% slučajeva predstavljaju karcinomi skvamoznih stanica, dok se 20% manifestira kao adenokarcinomi [30]. Osim karcinoma vrata maternice, znatan udio neoplazmi vulve, vagine, penisa, anusa i orofarinksa također je u visokoj korelaciji s HPV-om, uglavnom tip 16. Trenutno se klinička metoda otkrivanja HPV-a uglavnom temelji na metodi lančane reakcije polimerazom (PCR). Ova se metoda može koristiti samo za otkrivanje HPV DNA i tipova HPV-a i ne može se koristiti za točno predviđanje HPV-pozitivnih karcinoma [31].

Kao i kod cervikalne neoplazije uzrokovane HPV-om, analna neoplazija može se očitovati kao preinvazivna skvamozna intraepitelna lezija (SIL), koja može napredovati od displazije niskog stupnja do displazije visokog stupnja, i naposljetku do invazivnog raka. Chunqing Lin i suradnici značajno su pridonijeli demonstrirajući da je HPV tip 16 daleko najkancerogeniji tip analnog raka

i kod muškaraca i kod žena, bez obzira na HIV status, te da se pozitivnost na HPV16 povećava s težinom lezija [32]. Također, rak penisa obično se dijagnosticira kod muškaraca starijih od 60 godina, a njegova prevalencija veća je u nerazvijenim područjima svijeta. Infekcija HPV-om smatra se čimbenikom rizika, jer je HPV-DNA otkrivena u do 50% slučajeva invazivnog karcinoma penisa i do 80% slučajeva intraepitelne neoplazije penisa. Iako je rak penisa rijetka bolest, u obzir treba uzeti i druge čimbenike rizika kao što su pušenje i HIV infekcija [32].

HPV se također može pripisati više od 70% orofaringealnih karcinoma u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). U 2020. u svijetu je bilo 98 412 novih slučajeva raka orofaringeusa. Visokorizični tipovi HPV-a čine značajan udio slučajeva oralnog HPV-a. HPV ima tendenciju zaraziti stražnji dio usne šupljine od baze jezika kroz jednjak, uključujući orofarinks i krajnike. Ne postoji rutinski probir za oralnu HPV infekciju, stoga dolazi do manjeg otkrivanja oralnog raka, što rezultira kasnijom dijagnozom i težem liječenju raka [33].

### 3. Rak vrata maternice

Vrat maternice (*cervix uteri*) dug oko 3 cm najniži je dio maternice. U endocervikalnom kanalu nalazi se cilindrični epitel, a na egzocerviksu (ektocerviksu) višeslojni pločasti epitel. Gotovo svi slučajevi raka vrata maternice započinju na skvamokolumnnoj granici, uz zahvaćanje višeslojnog pločastog epitela egzocerviksa ili jednoslojnog cilindričnog epitela endocervikalnog kanala [18, 34]. Rak vrata maternice je zloćudna bolest ženskog spolnog sustava koja se javlja kada dođe do promjena na stanicama vrata maternice i one počnu nekontrolirano rasti [6]. Rak vrata maternice smatra se i dalje jednim od najčešćih karcinoma kod žena, četvrti je najčešći nakon raka dojke, debelog crijeva i pluća. Poznavanje HPV-a i njegove uloge u nastanku raka rezultiralo je razvojem dviju glavnih strategija za prevenciju i rano otkrivanje, a to su cijepljenje protiv HPV-a i probir na prekancerozne lezije [34]. Pravodobno otkrivanje prekanceroznih stupnjeva raka vrata maternice omogućava i učinkovitu terapiju, što se pokazalo uspješnim u prevenciji nastanka invazivnog karcinoma [9].

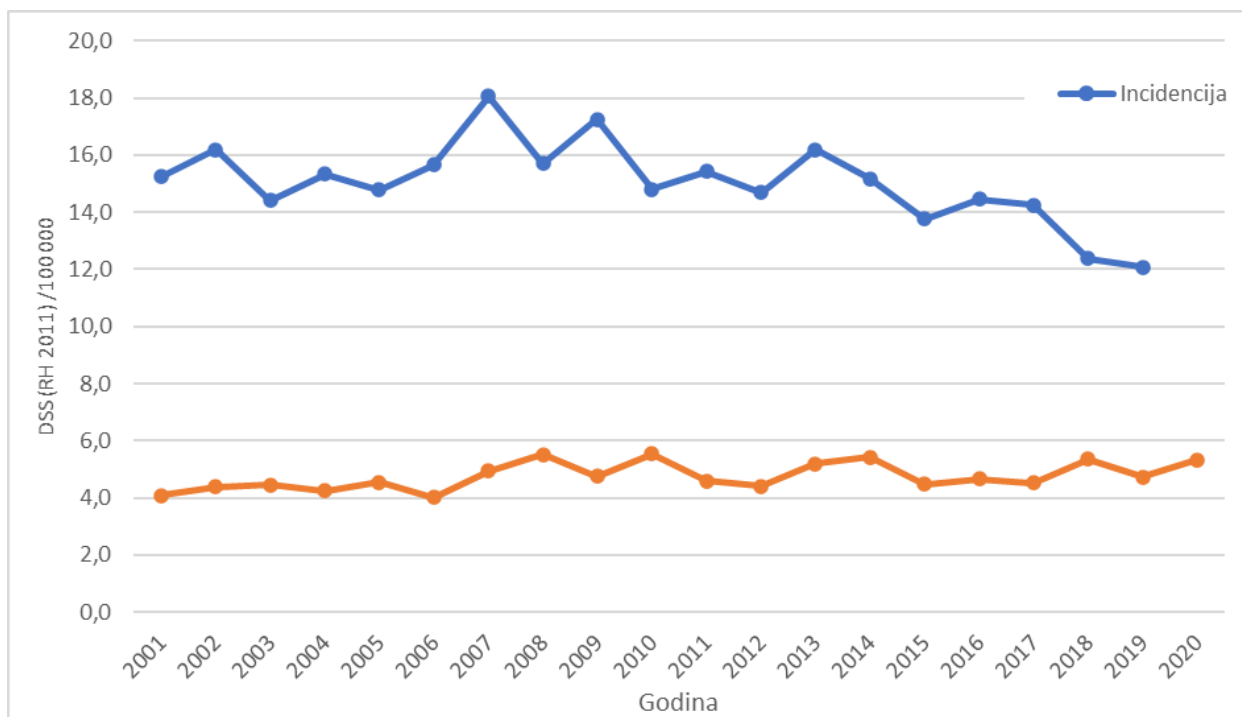
#### 3.1. Epidemiologija

Prema podacima o procjenama raka iz 185 zemalja svijeta iz baze podataka Global Cancer Observatory, približno 570 000 slučajeva raka vrata maternice i 311 000 smrtnih slučajeva od te bolesti dogodilo se 2018. godine. Rak vrata maternice bio je četvrti najčešći rak u žena, odmah nakon raka dojke (2,1 milijuna slučajeva), kolorektalnog raka (0,8 milijuna) i rak pluća (0,7 milijuna). Procijenjena dobno standardizirana incidencija bila je 13,1 na 100 000 žena u svijetu i uvelike je varirala među zemljama, sa stopama u rasponu od manje od 2 do 75 na 100 000 žena. Rak vrata maternice bio je vodeći uzrok smrti od raka kod žena u istočnoj, zapadnoj, srednjoj i južnoj Africi. Kina i Indija zajedno su pridonijele više od trećine globalnog opterećenja ove bolesti, sa 106 000 slučajeva u Kini i 97 000 slučajeva u Indiji, i 48 000 smrtnih slučajeva u Kini i 60 000 smrtnih slučajeva u Indiji. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze raka vrata maternice bila je 53 godine, u rasponu od 44 godine (Vanuatu) do 68 godina (Singapur). Globalna prosječna dob umrlih od raka vrata maternice bila je 59 godina, u rasponu od 45 godina (Vanuatu) do 76 godina (Martinik). Rak vrata maternice rangiran je među tri najčešća karcinoma koji pogađaju žene mlađe od 45 godina u 146 (79%) od 185 procijenjenih zemalja [35].

U Hrvatskoj je 2019. godine prema podacima Registra za rak dijagnosticirano 268 slučajeva raka vrata maternice, a primjećeno je da se javlja u nešto mlađoj dobi nego druga sijela raka. U 2019. godini trećina novooboljelih žena bila je mlađa od 50 godina, a prosječna dob bila je 57



godina. Prema podacima o smrtnosti, u 2020. godini od raka vrata maternice u Hrvatskoj umrlo je 126 žena od kojih je 37% bilo mlađe od 60 godina. Posljednjih nekoliko godina, Hrvatska bilježi pad incidencije raka vrata maternice, dok stopa mortaliteta ostaje stabilna (Slika 3.1.1). Prema procjenama Europske komisije za 2020. godinu, Hrvatska se nalazi na 11. mjestu od 27 zemalja Europske unije po dobno-standardiziranim stopama incidencije i mortaliteta od raka vrata maternice [36].



Slika 3.1.1 Trend incidencije i mortaliteta raka vrata maternice u Hrvatskoj, 2001.-2020.

Izvor: HZJZ, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/rak-vrata-maternice-epidemioloski-podaci/>

### 3.2. Etiologija

Iako se još uvijek ne zna točna etiologija, postoje mnogobrojni rizični čimbenici za nastanak raka vrata maternice:

- nizak socioekonomski status
- spolno prenosive bolesti (infekcija HPV-om)
- rani početak spolnog života
- prva trudnoća u ranijoj životnoj dobi
- multiparitet

- promiskuitetno ponašanje
- pušenje cigareta [9].

Također, istraživanja upućuju na to da karakteristike žene kao što su dob, broj trudnoća, povijest spolno prenosivih infekcija te povijest dugotrajnog korištenja oralnih kontraceptiva imaju ulogu u nastanku maligniteta. Smatra se da je povećani rizik od raka vrata maternice među ženama s visokim paritetom povezan s visokom stopom abnormalnosti vrata maternice tijekom trudnoće te visokom stopom otkrivanja HPV-a među trudnicama [37]. Među navedenim rizičnim čimbenicima, posebna se pozornost daje infekciji HPV-om te je u preko 90% bolesnica dokazana infekcija HPV-om tipovima visokog rizika [9].

### **3.3. Klinička slika - simptomatologija**

Pretpostavlja se da od infekcije HPV-om do invazivnog raka vrata maternice treba proći 5-20 godina tijekom kojih bolest prolazi kroz razne stupnjeve predstadija. Tijek bolesti često je asimptomatski, a sama bolest se ne prepoznaje dok ne dosegne već uznapredovalu fazu. Simptomi se najčešće manifestiraju krvarenjem za vrijeme ili nakon spolnog odnosa, između menstruacije ili u menopauzi. Osim krvarenja, može se pojaviti bol i nelagoda tijekom spolnog odnosa, neobičan ili neugodan vaginalni iscjedak te bol u donjem dijelu leđa ili zdjelici. Kod metastazirajućeg raka vrata maternice može se pojaviti bol u donjem dijelu leđa ili zdjelici, jaka bol u boku ili bubrezima, zatvor, urinarna inkontinencija, inkontinencija crijeva, hematurija, edemi jedne ili obje noge te jaka vaginalna krvarenja [19].

### **3.4. Dijagnostika**

Rana dijagnostika za otkrivanje raka vrata maternice obuhvaća ginekološki pregled, PAPA-test, rektovaginalni palpacijski pregled, kolposkopiju i biopsiju sumnjivih dijelova vrata maternice [9]. Dijagnoza raka vrata maternice postavlja se patohistološkom analizom uzorka tkiva dobivenog nekim od kirurških postupaka: biopsijom, ekscizijom, konizacijom, jednostavnom ili radikalnom histerektomijom [38]. Također, uz inspekcijski i klinički pregled i slikovne metode prikaza, magnetska rezonancija (MR), scintigrafija, ili pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija (PET-CT) utvrdit će stupanj bolesti, kao i intravenska urografija. Tumorski biljezi SCC i CEA mogu pomoći u dijagnozi uz biokemijske biljege jetrene (hepatogram) i bubrežne funkcije (renogram) [18]. Uz navedene dijagnostičke metode još se radi kompletna krvna slika/diferencijalna krvna slika, kompletne biokemijske pretrage krvi, sediment urina te glomerularna filtracija [38]. Ako je postavljena dijagnoza, potrebno je utvrditi proširenost

bolesti ultrazvučnim pregledom zdjelice i trbuha, cistoskopijom (detekcija prodora u mokraćni mjehur), rektosigmoidoskopijom (otkrivanje prodora u debelo crijevo), rendgenskom snimkom pluća te scintigrafijom skeleta [9].

### 3.5. Stupanj proširenosti bolesti

Rak vrata maternice širi se najprije lokalnom invazijom u okolne strukture te limfogeno u regionalne limfne čvorove. Izravnim prodorom može zahvatiti stromu vrata maternice, tijelo maternice, rodnicu, parametrije, donji dio mokraćnog sustava i rektum. Limfogeno metastazira u sve limfne čvorove zdjelice, a krvlju se može proširiti u sve dijelove tijela izazivajući udaljene metastaze, najčešće u pluća, jetru i kosti [9]. Uz standardnu TNM klasifikaciju, provodi se i klasifikacija FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) koja je 2018. godine revidirana i upotpunjena uključanjem radiološke obrade i patohistološkog nalaza [38]. Tablica 3.5.1 pokazuje klasifikaciju raka vrata maternice prema TNM i FIGO klasifikaciji.

TNM kategorije	FIGO stadiji	Kirurško-patološki nalazi
TX		Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti
T0		Nema dokaza primarnog tumora
Tis		Ca <i>in situ</i> (preinvazivni karcinom)
T1	I	Invazivni rak vrata maternice ograničen na vrat maternice (širenje na tijelo maternice treba zanemariti)
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran mikroskopski s invazijom strome u dubini <5 mm
T1a1	IA1	Invazija strome <3 mm u dubini
T1a2	IA2	Invazija strome $\geq 3$ mm i <5 mm u dubini
T1b	IB	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome $\geq 5$ mm (većom od stadija IA)
T1b1	IB1	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome $\geq 5$ mm, < 2 cm u najvećoj protežnosti
T1b2	IB2	Invazivni karcinom $\geq 2$ cm i <4 cm u najvećoj protežnosti
T1b3	IB3	Invazivni karcinom $\geq 4$ cm u najvećoj protežnosti

T2	II	Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu rodnice
T2a	IIA	Tumor se širi na gornje dvije trećine rodnice bez infiltracije parametrija
T2a1	IIA1	Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj protežnosti
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija $\geq 4$ cm u najvećoj protežnosti
T2b	IIIB	Tumor se širi na parametrije, ali ne do zidova zdjelice
T3	III	Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu rodnice, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega, i/ili zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu rodnice, ali ne do zidova zdjelice
T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega (osim ako je uzrok neke druge prirode)
T3c	IIIC	Zahvaćenost zdjeličnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova nevezano za veličinu tumora i proširenost (preporuka dodavanja r – radiološki ili p – patološki uz stadij ovisno o načinu utvrđivanja stadija)
T3c1	IIIC1	Zahvaćenost samo zdjeličnih limfnih čvorova
T3c2	IIIC2	Zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova
T4	IV	Tumor se širi izvan zdjelice ili zahvaća (uz patohistološki dokaz) sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma (bulozni edem sluznice ne kategorizira bolest u stadij IV)
T4a	IVA	Širenje u susjedne organe
T4b	IVB	Širenje u udaljene organe

*Tablica 3.5.1 Klasifikacija raka vrata maternice (FIGO Cancer Report 2018.)*

### 3.6. Liječenje

Način liječenja raka vrata maternice ovisi o stupnju bolesti te reprodukciji žene s obzirom na dobnu pojavnost raka. Liječenje podrazumijeva tretiranje primarnog tumora, ali i potencijalnih mjesta metastaza. Liječenje se može provoditi kirurški, zračenjem, kemoterapijom ili kombinirano. Kirurški zahvat prikladan je za rane stadije, gdje se prema stadiju bolesti može odabrati konizacija cerviksa, jednostavna histerektomija ili radikalna histerektomija. U početnim

stupnjevima raka u kojem nema limfnih presadnica, operira se minimalno invazivno, konizacijom ili dijatermijskom ekscizijom u 0. stupnju. Rak u stupnju IA1, najčešće zahtjeva (radikalnu) trahelektomiju, kirurško uklanjanje materničnog vrata uz parametrijsku limfadenektomiju, uz očuvani trup maternice kako bi se mogla ostvariti trudnoća. U idućim stupnjevima radikalno laparotomijsko kirurško uklanjanje maternice s adneksektomijom, parametrijima i zdjeličnom limfadenektomijom. Zračenje se može primijeniti u liječenju svih stadija, no najčešće je izbor liječenja uznapredovale bolesti, dok se kemoterapija primjenjuje u liječenju uznapredovalih stadija bolesti ili ako se pojavi recidiv nakon provedene terapije zračenjem. Od citostatika kao monoterapije (15-30%) ordinira se cisplatin, ifosfamid, paklitaksel, vinorelbin i topotekan. Nakon kirurškog zahvata koji štedi plodnost, preporučuje se praćenje s PAPA testom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine, zatim 6-mjesečno sljedeće 3 godine. Uz normalno praćenje nakon 5 godina, pacijent se može vratiti na rutinski raspored probira prema nacionalnim smjernicama [9, 18, 34].

### **3.6.1. Kvaliteta života oboljelih od raka vrata maternice nakon liječenja**

Žene koje su preživjele rak vrata maternice često doživljavaju poremećaje kvalitete života povezane s osnovnom bolesti i liječenjem. Studije iz SAD-a pokazuju da postoji veća vjerojatnost da će žene koje su preživjele rak imati lošiju kvalitetu života povezanu s fizičkim i mentalnim zdravljem u usporedbi žena bez raka. Trajne posljedice uključuju bol, disfunkciju mjehura i crijeva, seksualnu disfunkciju, limfedem i simptome menopauze, kao i reproduktivne probleme kod žena u generativnoj dobi. Također, javljaju se i nepoželjne psihološke posljedice, a uključuju depresiju i anksioznost, poremećaj spavanja i poteškoće s koncentracijom [39]. Psihosocijalni problemi koji utječu na kvalitetu života žena koje su preživjele rak vrata maternice uključuju poremećaje raspoloženja i stresa, lošiju sliku o tijelu i strah od recidiva. U studiji koja se fokusirala na psihosocijalne probleme žena koje su primale vanjsko zračenje sa ili bez brahiterapije, pacijentice su iskusile psihološke i socijalne učinke bolesti i liječenja prvenstveno u prva 3 mjeseca nakon radioterapije. Depresija i zabrinutost u početku su bile prisutne kod žena s rakom vrata maternice, ali su se nakon 6 mjeseci smanjile na razinu kontrolne skupine [40].

### **3.7. Prevencija raka vrata maternice**

Cilj prevencije raka vrata maternice podrazumijeva sprječavanje trajne infekcije onkogenim tipovima HPV-a te rano otkrivanje i liječenje predstadija bolesti. Poznavanje infekcije HPV-om i njegove uloge u nastanku raka vrata maternice rezultiralo je razvojem dviju glavnih strategija za

prevenciju i rano otkrivanje: cijepljenje protiv HPV-a i probir na prekancerozne lezije [19, 34]. Osim cijepljenja, primarna prevencija obuhvaća i zdravstvenu edukaciju ciljane populacije o spolno odgovornom ponašanju, dok sekundarna prevencija obuhvaća posjet redovitom ginekološkom pregledu, redovito uzimanje PAPA testa, HPV testiranje te liječenje ranih promjena vrata maternice [19].

Probir se smatra važnom strategijom u globalnoj eliminaciji raka vrata maternice čiji je cilj rano otkrivanje prekanceroznih lezija vrata maternice kao što su CIN visokog stupnja i adenokarcinom *in situ* te njihovo učinkovito liječenje kako bi se spriječio invazivni rak i smanjila stopa smrtnosti. Učinkovitim metodama probira pokazala se konvencionalna citologija (PAPA test), tekućinska citologija (LBC) i HPV testiranje [34].

Najnovije europske smjernice preporučuju primarni probir temeljen na HPV testiranju umjesto standardnog probira temeljenog na citologiji. Trenutno Nizozemska, Turska, Finska, Italija, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo provode probir na HPV na nacionalnoj ili regionalnoj razini. Australija, Argentina, Čile i Meksiko su zemlje koje provode programe probira temeljene na HPV testiranju čime je povećana stopa upućivanja na kolposkopiju, ali je također rezultat i više stope otkrivanja CIN III lezija i raka vrata maternice [34]. U istraživanju provedenom među ženama u Tarabi, sjeveroistočnoj Nigeriji cilj je bio utvrditi njihovo znanje o raku vrata maternice, vjerovanje i praksu prevencije/probira. Strukturiran upitnik bio je korišten za dobivanje informacija od 978 žena u reproduktivnoj dobi. Zaključeno je da su žene imale odgovarajuće znanje o raku vrata maternice (73,2%), znakovima i simptomima (76,5%), čimbenicima rizika nastanka raka vrata maternice (88,0%) te prevenciji raka vrata maternice (90,3%). Međutim, žene nisu imale ispravna uvjerenja o raku vrata maternice i mjerama njegove prevencije. Vjerovale su da je postupak probira bolan i često stigmatiziran. Samo 45, 2% žena redovito je uključeno u probir i druge oblike prevencije. Također je zaključeno da su na vjerovanje i praksu utjecale demografske varijable poput mjesta stanovanja, vjere, bračnog statusa i dobi [41].

### **3.7.1. Uloga medicinske sestre/ tehničara u prevenciji i edukaciji**

Medicinske sestre/tehničari imaju vrlo važnu ulogu u prevenciji, edukaciji i probiru raka vrata maternice. Medicinska sestra treba biti upućena u primarnu i sekundarnu prevenciju čija je glavna uloga zdravstvena edukacija ciljanih populacija te zdravstveno prosvjeđivanje mladih. Nadalje, educira o spolno prihvatljivom ponašanju, mogućnostima korištenja mehaničke kontracepcije, upućuje na rizične faktore i načine prijenosa HPV infekcije. Osim toga, educira o prevenciji i

cijepljenju protiv HPV-a stoga pokazuje učinkovitost i djelotvornost cjepiva te na taj način promiče cijepljenje kao učinkovitu metodu prevencije.

Medicinske sestra educira i savjetuje žene o važnosti odlaska na redovite ginekološke preglede. Posebnu pozornost posvećuje populariziranju znanja o probiru raka vrata maternice, rizičnim čimbenicima te simptomima bolesti kako bi žene mogle prepoznati najranije znakove bolesti i reagirati sukladno tome. Također, savjetuje češće probire ženama s povećanim rizikom oboljenja.

Medicinska sestra provodi različita predavanja, radionice, edukacije te javnozdravstvene kampanje o prevenciji i ranom otkrivanju raka vrata maternice te omogućuje dostupnost informacija putem plakata, letaka i brošura. Medicinska sestra treba biti pristupačna, ljubazna, pružati konkretne i razumljive informacije. Nadalje, treba poticati i motivirati žene na redovite programe probira. Oboljelim ženama, medicinska sestra pruža profesionalni empatijski pristup, razgovor, stvara osjećaj sigurnosti i povjerenja te sugerira što raniji početak liječenja. Medicinska sestra mora koristiti razumljiv jezik u edukaciji i objašnjavanju postupaka koji slijede.

Također, medicinska sestra treba biti upućena u rano prepoznavanje znakova narušene kvalitete života žena nakon liječenja raka vrata maternice, pružati više humanističke skrbi i zdravstvene edukacije oboljelima, posebice ženama niskog stupnja obrazovanja, loših ekonomskih uvjeta te ih poticati na sudjelovanje u aktivnom liječenju radi poboljšanja kvalitete života.

### **3.8. Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice**

Rak vrata maternice, važan je javnozdravstveni problem koje je Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske prepoznalo i pokrenulo izradu Nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice koji je Vlada RH usvojila na sjednici 15. srpnja 2010. godine. U Hrvatskoj je 2012. godine uveden kao organizirani probir koji koristi citološko testiranje (PAPA test) na ciljanoj populaciji žena u dobi između 25 i 64 godine. Također, u sklopu mjera primarne prevencije raka vrata maternice provodi se i cijepljenje protiv HPV-a. Cilj spomenutog probira je smanjenje rizika, rano otkrivanje raka vrata maternice i promjene na stanicama koje mogu dovesti do raka. Time se postiže smanjenje incidencije i mortaliteta ove bolesti kao i poboljšanje kvalitete života i očuvanje zdravlja žena obuhvaćenih preventivnim programom [42].

Glavni cilj organiziranog probira je uključiti što veći broj žena u program i smanjiti pojavnost invazivnog raka vrata maternice za 60 % i smrtnost za 80 % u ciljanoj populaciji žena. Također,

cilj je pratiti rezultate programa i odaziv žena te na taj način poboljšati svijest javnosti i obuhvaćene populacije o važnosti odaziva na preventivne preglede za rano otkrivanje raka [42].

Prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete u probiru raka vrata maternice bilo je objavljeno 1993. godine, a odredilo je načela za organizirani probir temeljen na populaciji, pri čemu su se brojne zemlje pridržavale tih preporuka. Dodaci drugog izdanja Europskih smjernica za osiguranje kvalitete u probiru raka vrata maternice iz 2015. naglašavaju važnost provedbe organiziranog programa probira raka vrata maternice sa sustavom pozivanja [43].

Provedba Nacionalnog programa otkrivanja raka dojke i vrata maternice u SAD-u je jedini organizirani nacionalni programom probira raka koji više od 20 godina učinkovito služi ženama s niskim primanjima u nepovoljnom položaju. Danas taj nacionalni program nudi učinkovit model pružanja kliničkih usluga koji se temelji na nacionalnim smjernicama za probir, standardima kvalitete i praćenju pacijenata [44].



## 4. Istraživački dio rada

### 4.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je ispitati razinu znanja medicinskih sestara/tehničara o HPV-u kao uzroku raka vrata maternice te isto tako ispitati i stavove koje imaju o prevenciji i cijepljenju protiv HPV-a. Također se htjelo ispitati mišljenje o tome koliko su roditelji i mladež upoznati i informirani s HPV infekcijom.

### 4.2. Hipoteze

**H1** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na spol ispitanika. Medicinske sestre i medicinski tehničari pokazuju podjednaku razinu znanja o HPV-u.

**H2** Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na duljinu radnog staža. Medicinske sestre/tehničari pokazuju istu razinu znanja o HPV-u neovisno o duljini radnog staža.

**H3** Postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na razinu obrazovanja. Medicinske sestre/tehničari višeg stupnja obrazovanja imaju veću razinu znanja o HPV-u.

**H4** Ne postoji statistički značajna razlika u razini znanja o HPV-u s obzirom na radno mjesto. Medicinske sestre/tehničari pokazuju podjednaku razinu znanja o HPV-u neovisno o radnom mjestu.

### 4.3. Ispitanici

Istraživanjem znanja i stavova medicinskih sestara i tehničara o prevenciji HPV-a kao uzroka raka vrata maternice obuhvaćeno je 130 medicinskih djelatnika. Bio je korišten prigodni uzorak ( $n = 130$ ), a anketa je provedena krajem svibnja 2022. godine.

### 4.4. Instrumenti istraživanja

Ispitanici su dali podatke u upitnicima koji su imali tri skupine podataka:

- opći podaci o ispitanicima (spol, dob, razina obrazovanja, radni staž i trenutno radno mjesto);
- 15 pitanja o HPV (*human papillomavirus*);
- 10 pitanja o stavovima o HPV-u.

Pitanja u upitnicima su bila zatvorenog tipa, sa jednim mogućim odgovorom od njih više ponuđenih. Najveći broj pitanja o HPV-u je imao ponuđena tri moguća odgovora; da, ne i nisam siguran/na, tako da u ovom istraživanju prevladavaju nominalne varijable.

#### **4.5. Metode obrade podataka**

Svi upitnici su se popunjavali online te su iz dobivene Excel datoteke (tablice) konvertirani u SPSS datoteku. Na osnovu SPSS datoteke izvedene su statističke analize programom IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Grafički prikazi su izrađeni pomoću Microsoft Office Excel 2010. (Microsoft Corporation, Redmont, WA, SAD) i SPSS programa.

Metode statističke analize koje su ovdje korištene su:

- a) deskriptivne metode (tabelarni i grafički prikazi, postoci, srednje vrijednosti, mjere disperzije te Spearmanov koeficijent korelacije ranga);
- b) inferencijalne metode (Kolmogorov-Smirnovljev test normalnosti distribucije, hi-kvadrat test, Mann-Whitneyev U test i Kruskal-Wallisov H test);

Zaključci u vezi razlika i povezanosti među varijablama doneseni su na uobičajenom nivou signifikantnosti od 0,05 odnosno uz pouzdanost od 95%.

Rezultati analize su izneseni i opisani u tri poglavlja:

- deskriptivna statistička analiza,
- inferencijalna statistička analiza i
- zaključci u vezi hipoteza.

## 5. Rezultati istraživanja

### 5.1. Deskriptivna statistička analiza

Uzorak ispitanika činilo je šest muškaraca (5%) i premoćan broj od 124 žene (95%). Bile su to osobe pretežno sa manjim radnim stažem (0 - 5 g.) i sa većim radnim stažem (više od 20 godina). U tablici 5.1.1. su navedene frekvencije (apsolutne i relativne) odgovora na pojedina opća pitanja o ispitanicima. U tablici 5.1.2. su pitanja o znanju o HPV-u, dok su u tabeli 5.1.5. pojedina pitanja u vezi stavova o HPV-u.

*Tablica 5.1.1. Anketirane medicinske sestre/tehničari prema općim podacima (u apsolutnim i relativnim frekvencijama) n = 130 [Izvor: autor]*

Varijabla i oblik varijable	Broj ispit.	% ispit.
Spol ispitanika:		
muški	6	5
ženski	124	95
Ukupno	61	100
Dob ispitanika:		
18 – 25 godina	27	21
26 – 35 godina	37	28
36 – 45 godina	40	31
46 – 55 godina	16	12
više od 55 godina	10	8
Ukupno	130	100
Razina obrazovanja:		
medicinska sestra/tehničar opće njege	42	32
prvostupnik/prvostupnica sestrinstva	60	46
magistra/magistar sestrinstva	28	22
Ukupno	130	100
Godine radnog staža:		
0 – 5 godina	35	27
6 – 10 godina	18	14
11 – 15 godina	13	10
16 – 20 godina	19	15
> 20 godina	45	35
Ukupno	130	100
Trenutno radno mjesto:		
primarna zdravstvena zaštita	34	26
sekundarna zdravstvena zaštita	40	31
tercijarna zdravstvena zaštita	35	27

obrazovni sustav	13	10
ostale institucije	8	6
Ukupno	130	100

Prosječna dob ispitanika iznosi približno 40 godina, dok prosječni radni staž iznosi približno 15 godina. Za potrebe inferencijalne statističke analize dob je ispitanika svrstana u četiri grupe:

18-25 godina            27 ispitanika

26-35 godina           37 ispitanika

36-55 godina           56 ispitanika

više od 55 godina    10 ispitanika

Godine radnog staža svrstane su u tri grupe:

0 – 5 godina            35 ispitanika

6 – 15 godina          31 ispitanik

16 i više godina      64 ispitanika

*Tablica 5.1.2. Apsolutne i relativne frekvencije kod pitanja o HPV-u (pitanja 6 do 20 u upitniku) [Izvor: autor]*

Pitanje i ponuđeni odgovori	Broj ispit.	% ispit.
6. HPV se smatra najčešćom spolnom prenosivom bolesti u Hrvatskoj i svijetu.		
<b>Da</b>	<b>109</b>	<b>84</b>
Ne	8	
Nisam siguran/na	13	
7. HPV se smatra najčešćim i ključnim uzročnikom raka vrata maternice.		
<b>Da</b>	<b>125</b>	<b>96</b>
Ne	1	
Nisam siguran/na	4	
8. Najveća incidencija HPV infekcije kod spolno aktivnih žena je u dobi od 30-34 godine života.		
Da	38	
<b>Ne</b>	<b>48</b>	<b>37</b>
Nisam siguran/na	44	
9. HPV virus dijeli se u tipove visokog i tipove niskog rizika. Tipovi visokog rizika imaju maligni potencijal, dok tipovi HPV-a niskog rizika uzrokuju benigne genitalne bradavice.		
<b>Da</b>	<b>115</b>	<b>88</b>
Ne	3	
Nisam siguran/na	12	

10. Najznačajniji visokorizični tipovi HPV-a, te ujedno i najčešći uzročnici raka vrata maternice su HPV-6 i HPV-42.		
Da	29	
<b>Ne</b>	<b>42</b>	<b>32</b>
Nisam siguran/na	59	
11. Najveći dio šiljastih kondiloma uzrokovan je HPV-tipovima 6 i 11.		
<b>Da</b>	<b>64</b>	<b>49</b>
Ne	4	
Nisam siguran/na	62	
12. HPV visokog rizika može uzrokovati rak anusa, rak penisa te rak usne šupljine.		
<b>Da</b>	<b>96</b>	<b>74</b>
Ne	12	
Nisam siguran/na	22	
13. Pušenje cigareta smatra se čimbenikom rizika za nastanak HPV infekcije.		
<b>Da</b>	<b>40</b>	<b>31</b>
Ne	59	
Nisam siguran/na	31	
14. Upotreba prezervativa pri spolnom odnosu u potpunosti štiti od nastanka HPV infekcije.		
Da	41	
<b>Ne</b>	<b>77</b>	<b>59</b>
Nisam siguran/na	12	
15. Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA test) može otkriti promjene na stanicama vrata maternice.		
<b>Da</b>	<b>127</b>	<b>98</b>
Ne	-	
Nisam siguran/na	3	
16. CIN I označava tešku displaziju ili karcinom nultog stupnja.		
Da	22	
<b>Ne</b>	<b>91</b>	<b>70</b>
Nisam siguran/na	17	
17. HPV infekcija može se pojaviti kod muškaraca te je obično kraćeg trajanja nego kod žena.		
<b>Da</b>	<b>85</b>	<b>65</b>
Ne	15	
Nisam siguran/na	30	
18. Za primarnu prevenciju HPV infekcije koristi se cjepivo.		
<b>Da</b>	<b>123</b>	<b>95</b>
Ne	5	
Nisam siguran/na	2	
19. Cjepivo protiv HPV-a daje se u dvije doze.		
Da	66	

<b>Ne</b>	<b>32</b>	<b>25</b>
Nisam siguran/na	32	
20. Kod cijepljenih osoba protiv HPV-a, nije potrebno provoditi sekundarnu prevenciju, odnosno preglede te probir za rano otkrivanje raka vrata maternice.		
Da	4	
<b>Ne</b>	<b>115</b>	<b>88</b>
Nisam siguran/na	11	

Napomena: Broj točnih odgovora na pitanja o znanju o HPV-u deblje je otisnut i uz njega je naveden postotak točnih odgovora.

Kako bi se za svakog anketiranog medicinskog djelatnika dobila mjera kojom bi se izrazilo njegovo manje ili veće znanje o HPV-u osmišljen je sustav bodovanja odgovora na pitanja što su navedena u tablici 5.1.2. Suština tog sustava je dodjela po jednog boda za svaki ispravan odgovor. Prema ovom načinu vrednovanja odgovora svaki ispitanik može „osvojiti“ najmanje 0 bodova, a **najviše 15 bodova**.

Provedbom takvog sustava utvrđeni su bodovi svakom ispitaniku te je izvršeno zbrajanje tih bodova. Dobivena je distribucija bodova koja je prikazana u tablici 5.1.3., na osnovu nje izračunati su deskriptivni pokazatelji u tablici 5.1.4., dok je sama distribucija prikazana histogramom u koji je ucrтана prilagođena normalna (Gaussova) krivulja (grafikon 5.1.).

*Tablica 5.1.3. Anketirani ispitanici prema broju osvojenih bodova za znanje o HPV-u (n = 130) [Izvor: autor]*

Broj bodova	Broj ispit.	Broj bodova	Broj ispit.	Broj bodova	Broj ispit.
0	-	6	6	12	24
1	1	7	10	13	5
2	-	8	11	14	7
3	1	9	21	15	2
4	-	10	23	Svega	130
5	3	11	16		

Postotak točnih odgovora na pitanja o znanju o HPV-u varira između **25%** i **98%**. Najmanji je postotak točnih odgovora na pitanja 19 (25%), 13 (31%) i 10 (32%):

19. Cjepivo protiv HPV-a daje se u dvije doze.

13. Pušenje cigareta smatra se čimbenikom rizika za nastanak HPV infekcije.

10. Najznačajniji visokorizični tipovi HPV-a, te ujedno i najčešći uzročnici raka vrata maternice su HPV-6 i HPV-42.

Najveći je postotak točnih odgovora na pitanja 18 (95%), 7 (96%) i 15 (98%):

18. Za primarnu prevenciju HPV infekcije koristi se cjepivo.
7. HPV se smatra najčešćim i ključnim uzročnikom raka vrata maternice.
15. Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA test) može otkriti promjene na stanicama vrata maternice.

Tablica 5.1.4. Deskriptivni pokazatelji za broj bodova utvrđenih kod anketiranih ispitanika za poznavanje HPV-a ( $n = 130$ ) [Izvor: autor]

Deskriptivni pokazatelj	Vrijedn.
Aritmetička sredina	9,9
Medijalna vrijednost	10
Modalna vrijednost	12
Minimalna vrijednost	1
Maksimalna vrijednost	15
Standardna devijacija	2,45
Koeficijent varijacije	25%
Kolmogorov-Smirnovljev test:	
z vrijednost u testu	0,108
p vrijednost u testu	0,001
normalnost distribucije	ne

Bodovi za poznavanje HPV iznose:

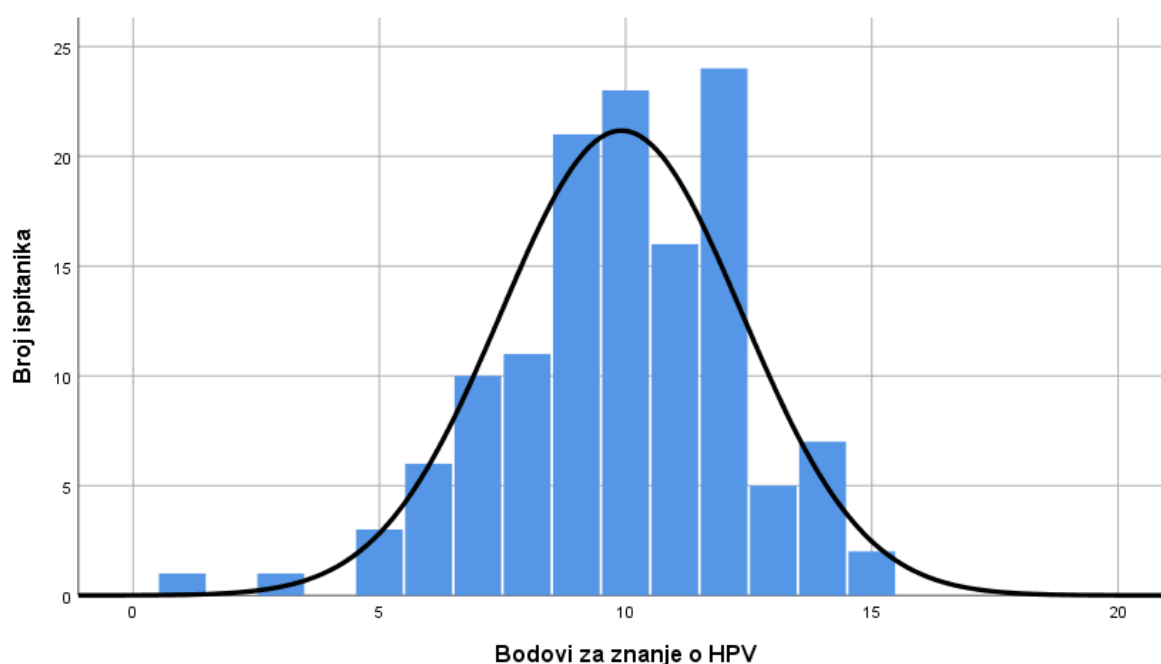
	teoretski	stvarno
minimalno	0	1
prosječno	8,5	9,9
maksimalno	15	15

Distribucija bodova za znanje o HPV-u je lijevostrano asimetrična ( $M_o > M_e > A_S$ ). U njoj je prosjek **9,9**  $\pm$  2,45 disperzija je umjerena ( $V = 25\%$ ), a distribucija nije slična normalnoj. Prema tome, mogu se konstatirati tri bitne činjenice:

- da je znanje o HPV-u kod ispitanika, u cjelini, dosta dobro:
  - jer je stvarni prosjek veći od teoretskog prosjeka ( $9,9 > 8,5$ );
  - jer je 9 i više bodova (što je preko 50% mogućih bodova) osvojilo 98 ispitanika odnosno većina njih (**75%**).
- da se ispitanici prema znanju o HPV-u umjereno međusobno razlikuju odnosno da je anketirana skupina ispitanika prema tom znanju osrednje homogenosti;

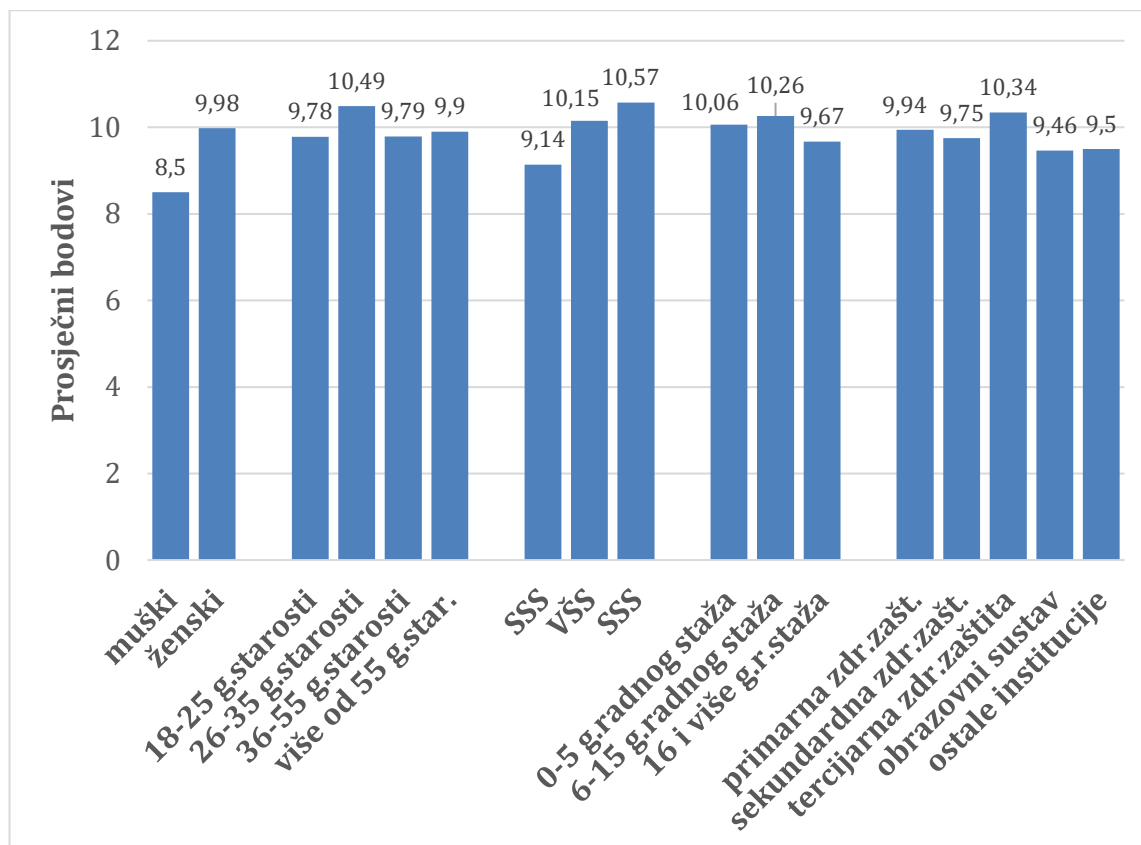
3. da distribucija bodova za znanje o HPV-u nije slična normalnoj distribuciji (prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu  $z = 0,108$   $p = 0,001$ ) što onda znači da kod primjene inferencijalne statističke analize nije moguće koristiti parametrijske već samo neparametrijske testove.

Prosječni broj bodova za znanje o HPV-u izračunat je i grafički prikazan jednostavnim stupcima za pojedine kategorije nezavisnih varijabli: spola, dobi, razine obrazovanja, radnog staža i radnog mjesta. Iz grafikona 5.1.2. može se uočiti, u cjelini gledano, da su prosjeci bodova dosta slični s obzirom na spol, dob, razinu obrazovanja, radni staž i radno mjesto.



*Grafikon 5.1.1. Grafički prikaz distribucije anketiranih medicinskih djelatnika prema broju bodova za znanje o HPV - pomoću histograma u koji je ucertana normalna krivulja (n = 130) [Izvor: autor]*





Grafikon 5.1.2. Prosječni broj bodova za znanje o HPV-u za ispitanike različitog spola, različite dobi, različite stručne spreme, različitog radnog staža i različitog radnog mjesta ( $n = 130$ ) [Izvor: autor]

Za potrebe inferencijalne statističke analize ispitanici su na osnovu vrijednosti kvartila ( $Q_1 = 8,75$   $Q_3 = 12$ ) podijeljeni u tri kategorije prema znanju:

- manje znanje (1 – 8 bodova) 32 ispitanika odnosno 25%
- srednje znanje (9 – 11 bodova) 60 ispitanika odnosno 46%
- veće znanje (12 – 15 bodova) 38 ispitanika odnosno 29%.

Preostalo je pogledati još odgovore ispitanika na pitanja o stavovima (pitanja 21 – 30 u upitniku) što je prezentirano u tablici 5.1.5.

Tablica 5.1.5. Apsolutne i relativne frekvencije uz pitanja o stavovima o HPV-u (pitanja 21 do 30 u upitniku) n = 130 [Izvor: autor]

Pitanje i ponuđeni odgovori	Broj ispit.	% ispit.
21. Smatrate li da je populacija dovoljno upoznata sa spolnom prenosivim bolestima, uključujući i HPV?		
Da	4	3
Ne	121	93
Nisam siguran/na	5	4
22. Smatrate li da su roditelji dovoljno upoznati i informirani o postojanju besplatnog programa cijepljenja protiv HPV-a?		
Da	3	2
Ne	118	91
Nisam siguran/na	9	7
23. Smatrate li da je mladež dovoljno educirana o rizičnim čimbenicima i načinima prijenosa HPV-infekcije?		
Da	6	5
Ne	121	93
Nisam siguran/na	3	2
24. Smatrate li da je mladež dovoljno upoznata s prevencijom HPV-infekcije?		
Da	4	3
Ne	121	93
Nisam siguran/na	5	4
25. Jeste li ikada bili u situaciji, da kao zdravstveno osoblje nekoga educirate o prevenciji i cjepivu HPV-a?		
Da	49	38
Ne	79	61
Nisam siguran/na	2	1
26. Smatrate li da zdravstveno osoblje dovoljno vremena posvećuje edukaciji i informiranju populacije o mogućim posljedicama HPV infekcije?		
Da	8	6
Ne	104	80
Nisam siguran/na	18	14
27. Smatrate li da bi se trebao pružati veći medijski prostor prevenciji i edukativnim programima HPV-a kao uzroka raka vrata maternice?		
Da	124	96
Ne	4	3
Nisam siguran/na	18	1
28. Koji je Vaš stav o cijepljenju protiv HPV infekcije?		
Smatram da je cjepivo djelotvorno te preporučam njegovu primjenu	92	71
Smatram da cjepivo nije djelotvorno te ne preporučam njegovu primjenu	3	2
Nisam siguran/na o djelotvornosti cjepiva	35	27
29. Biste li svoje dijete cijepili protiv HPV- infekcije?		
Da	90	69
Ne	17	13
Nisam siguran/na	23	18

30. Smatrate li da bi cjepivo protiv HPV-a trebalo uvesti u obavezni program cijepljenja?		
Da	80	62
Ne	28	21
Nisam siguran/na	22	17

Stavovi prema HPV-u kod posljednja tri pitanja (28, 29 i 30) stavljeni su u odnos prema znanju o HPV-u kako bi se ustanovilo postoji li neka pravilnost što je opisano u narednom poglavlju.

## 5.2. Inferencijalna statistička analiza

Ova je analiza napravljena različitim metodama pa su rezultati prezentirani u tri skupine prema tome koja je metoda korištena.

**Prvu skupinu analiza** čine hi-kvadrat testovi kojima je svrha provjeriti postoji li statistički značajna povezanost između nekih nominalnih varijabli ( $p < 0,05$ ) ili te povezanosti nema ( $p > 0,05$ ). Podaci za ovu analizu smještavaju se u kombinirane tablice (tablice kontingencije) sa različitim brojem kolona odnosno redova. Napravljeno je pet ovih neparametrijskih testova čiji su rezultati upisani u tablicu 5.2.6. U svih pet testova jedna od varijabli je znanje o prevenciji HPV-a iskazana u tri nivoa (slabije, srednje, bolje).

Tablica 5.2.6. Rezultati hi-kvadrat testova ( $n = 130$ ) [Izvor: autor]

R. b.	Varijable u kontingencijskoj tablici	Format konting. tablice	n	$\chi^2$	df	p	korek. testa
1.	Spol Znanje o HPV-u u 3 grupe	2 x 3	130	0,454	2	0,797	ne (50%)
2.	Dob u 4 grupe Znanje o HPV-u u 3 grupe	4 x 3	130	5,497	6	0,482	ne (25%)
3.	Razina obrazovanja u 3 grupe Znanje o HPV-u u 3 grupe	3 x 3	130	6,189	4	0,185	da
4.	Radni staž u 3 grupe Znanje o HPV-u u 3 grupe	3 x 3	130	3,516	4	0,475	da
5.	Radno mjesto u 5 grupa Znanje o HPV-u u 3 grupe	5 x 3	130	3,794	8	0,875	ne (33%)

Napomene: n = veličina uzorka u testu;  $\chi^2$  = hi-kvadrat vrijednost dobivena u testu; df = broj stupnjeva slobode; p = vjerojatnost odbacivanja istinite nul hipoteze o nepostojanju povezanosti između varijabli;

\* statistička značajnost do 5%; \*\* statistička značajnost do 1%; \*\*\* statistička značajnost do 0,1%

Test je korektan ukoliko je kod njegovog izvođenja bilo manje od 20% očekivanih frekvencija manjih od 5. Ukoliko je više od 20% očekivanih frekvencija bilo manje od 5 test nije korektan. Postotak očekivanih frekvencija koje su manje od 5 odštampan je u zagradi ispod riječi „ne“.

Zaključci na osnovu rezultata u tablici 5.2.6. su kod svih parova varijabli isti:

1. Između spola ispitanika i znanja o HPV-u ne postoji statistički značajna povezanost ( $p = 0,797$ ).
2. Između dobi ispitanika i znanja o HPV-u ne postoji statistički značajna povezanost ( $p = 0,482$ ).
3. Između razine obrazovanja ispitanika i znanja o HPV-u ne postoji statistički značajna povezanost ( $p = 0,185$ ).
4. Između radnog staža ispitanika i znanja o HPV-u ne postoji statistički značajna povezanost ( $p = 0,475$ ).
5. Između radnog mjesta ispitanika i nivoa znanja o HPV-u ne postoji statistički značajna povezanost ( $p = 0,875$ ).

**Drugu skupinu analiza** čine neparametrijski U i H testovi koji su alternativa za t-test odnosno F-test (analizu varijance). Mann-Whitneyev U test se koristi kada nezavisna varijabla ima dvije kategorije, a Kruskal-Wallisov H test se koristi kada nezavisna varijabla ima tri ili više kategorija. Kod oba testa zavisna varijabla treba biti numerička kontinuirana ili diskontinuirana varijabla. Ovdje je to broj bodova za znanje o HPV-u pri čemu se od tih brojeva bodova koriste medijalne vrijednosti, a ne aritmetičke sredine. Ovi su testovi izvedeni osam puta, a rezultati izvođenja prikazani su u tablici 5.2.7.

*Tablica 5.2.7. Rezultati usporedbe medijana za znanje o HPV-u pomoću Mann-Whitneyevog U testa odnosno Kruskal-Wallisovog H testa (n = 130) [Izvor: autor]*

	Testna kategorij. (nezavisna) varijabla	Podskup ispitanika	Broj ispit.	Sredine rangova	U odnosno H	z odnosno df	p <sup>1)</sup>
1.	Spol ispitanika	muški	6	55,75			
		ženski	124	65,97	U = 313,5	z = -0,655	0,512
2.	Dob ispitanika	18-25 g.	27	65,28			
		26-35 g.	37	73,03			
		36-55 g.	56	62,86			
		više od 55g.	10	53,05	H = 2,902	df = 3	0,407
3.	Razina obrazov.	SSS	42	55,62			
		VŠS	60	68,02			
		VSS	28	74,93	H = 5,008	df = 2	0,082

4.	Radni staž	manji	35	68,61			
		srednji	31	69,45			
		veći	64	61,88	H = 1,193	df = 2	0,551
5.	Radno mjesto	prim.zdr.dj.	34	66,41			
		sek.zdr.djel.	40	61,70			
		terc.zdr.djel	35	71,71			
		obraz.sustav	13	61,46			
		ostalo	8	60,00	H = 1,733	df = 4	0,785
6.	Stav o cijep.prot.	za	92	69,74			
	HPV-a (P28)	protiv i neodl.	38	55,22	U = 1357	z = -2,018	<b>0,044*</b>
7.	Stav o cijep.vlast	za	90	70,20			
	djece (P29)	protiv i neodl.	40	54,93	U = 1377	z = -2,155	<b>0,031*</b>
8.	Stav o obavezn.	za	80	69,75			
	cijepljenju (P30)	protiv i neodl.	50	58,70	U = 1660	z = -1,643	0,100

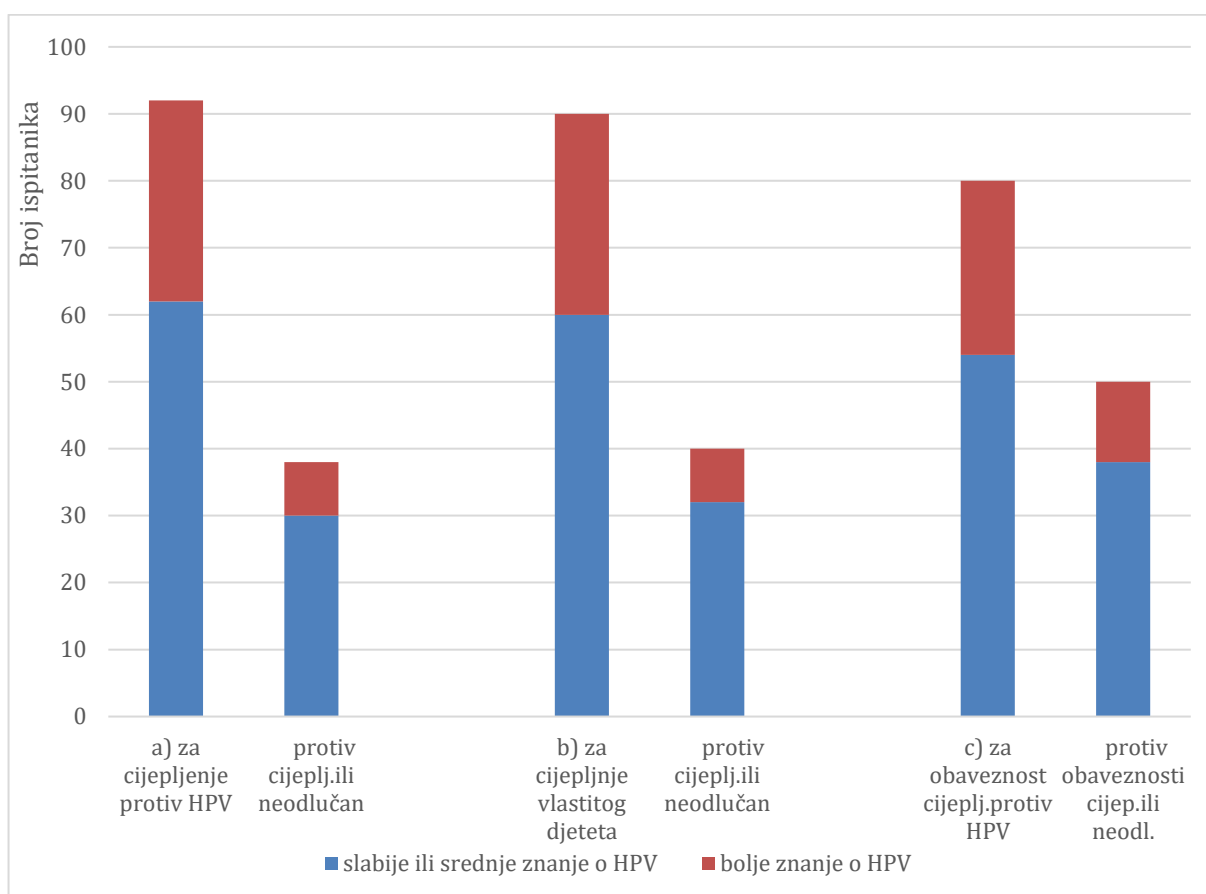
Napomena: <sup>1)</sup> \* statistička značajnost do 5%; \*\* statistička značajnost do 1%; \*\*\* statistička značajnost do 0,1%

Zaključci na osnovu rezultata navedenih u tablici 5.2.7. su sljedeći:

1. Ispitanici različitog spola imaju različit nivo znanja o HPV-u. Medicinske sestre su boljeg znanja od medicinskih tehničara (55,75<65,97), ali ta razlika nije statistički značajna (p=0,512).
2. Ispitanici različite dobi imaju različit nivo znanja o HPV-u. Najmanje znanje imaju najstariji ispitanici, a najveće znanje ima ispitanici 26-35 godina starosti. Međutim, te razlike nisu statistički značajne (p = 0,407).
3. Ispitanici različite razine obrazovanja imaju različit nivo znanja o HPV-u. Najmanje znanje imaju ispitanici SSS, a najveće magistre sestrištva što je očekivano. Međutim, te razlike u nivou znanja nisu statistički značajne (p = 0,082).
4. Ispitanici različitog radnog staža imaju sličan nivo znanja o HPV-u i on nije statistički značajno različit (p = 0,551).
5. Ispitanici različitih područja djelatnosti (primarna zdravstvena zaštita itd.) se s obzirom na znanje o HPV-u statistički značajno ne razlikuju (p = 0,785).
6. Oni ispitanici koji su za cijepljenje protiv HPV-a imaju **statistički značajno veće znanje** o HPV-u od onih koji su protiv cijepljenja ili su neodlučni (p = 0,044).
7. Ispitanici koji su se izjasnili da bi protiv HPV-a cijepili svoju vlastitu djecu imaju **statistički značajno veći nivo znanja** o HPV-u od onih koji u cijepljenje ne bi uključili svoju djecu (p = 0,031).

8. Prema stavu o uvođenju obaveznog cijepljenja protiv HPV-a (za ili protiv) ispitanici se statistički značajno ne razlikuju s obzirom na nivo znanja o HPV-u ( $p = 0,100$ ). Veći nivo znanja imaju oni koji su za cijepljenje u odnosu na one koji su protiv cijepljenja ili su u vezi cijepljenja neodlučni ( $69,75 > 58,70$ ). No, ta razlika nije statistički značajna.

Podaci u vezi posljednja tri U testa prikazani su i grafički na grafikonu 5.2.3. pomoću razdijeljenih stupaca. Svrha je tog grafikona pokazati odnos između triju stavova ispitanika i njihovog nivoa znanja o HPV-u. Stupci prikazuju apsolutne frekvencije (broj ispitanika) i vidljivo je da su stavovi pretežno pozitivni kod sva tri pitanja (a, b i c odnosno pitanja 28, 29 i 30 iz upitnika) budući da je 2/3 ispitanika **za**, a približno 1/3 protiv ili se ne može odlučiti. Među ispitanicima koji su **za**, veći je udio onih sa boljim znanjem o HPV-u.



Grafikon 5.2.3. Stavovi ispitanika: a) prema cijepljenju protiv HPV, b) prema cijepljenju vlastitog djeteta, c) prema obaveznosti cijepljenja – u odnosu na nivo znanja o HPV ( $n=130$ )

[Izvor: autor]

**Treću skupinu analiza** čine bivarijatni neparametrijski koeficijenti korelacije Charlesa Spearmana ( $r_s$ ). Navedeni koeficijenti korelacije mogu biti statistički značajni ( $p < 0,05$ ) ili ne ( $p$

> 0,05). Ako su statistički značajni onda utvrđena povezanost ne vrijedi samo u promatranom uzorku nego vrijedi i za čitavu populaciju (osnovni skup). Kako u čitavom ovom istraživanju postoje samo tri ordinalne varijable (dob, razina obrazovanja i radni staž) i samo jedna omjerna varijabla (broj bodova za znanje HPV-u) to je moguće izračunati samo tri koeficijenta korelacije. Dobiveni koeficijenti navedeni su u tablici 5.2.8.

Tablica 5.2.8. Rezultati korelacijske analize (n = 130) [Izvor: autor]

R b	Varijable	Spearm. koef.korel. $r_s$	p
1.	Dob u 5 grupa Bodovi za znanje o HPV-u	-0,10	0,282
2.	Razina obrazovanja (1=SSS,2=VŠS,3=VSS) Bodovi za znanje o HPV-u	0,20	<b>0,026*</b>
3.	Radni staž u 5 grupa Bodovi za znanje o HPV-u	-0,11	0,235

Napomene: n = broja parova vrijednosti; \* statistička značajnost do 5%; \*\* statistička značajnost do 1%;

Zaključuje se sljedeće:

1. Između dobi i broja bodova za znanje o HPV-u te između radnog staža i broja bodova za znanje o HPV-u postoji slaba i negativna korelacija koja nije statistički značajna;
2. Između razine obrazovanja i broja bodova za znanje o HPV-u postoji slaba, pozitivna i statistički značajna povezanost ( $r_s = 0,20$ ).

### 5.3. Zaključci u vezi hipoteza

U ovom su radu postavljene četiri hipoteze. U nastavku su iznesene te hipoteze, dokazi o njihovoj točnosti odnosno netočnosti te zaključak o njihovom prihvaćanju odnosno odbacivanju.

**Prva hipoteza** je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na spol ispitanika. Medicinske sestre i medicinski tehničari pokazuju podjednaku razinu znanja o HPV-u.“ Dokazi o točnosti ove hipoteze su sljedeći:

- a) U hi-kvadrat testu (tablica 5.2.6., redni broj 1) utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između spola i nivoa znanja o HPV-u (slabije, osrednje, bolje) budući da je  $p = 0,797$ .

- b) Pomoću U testa (tablica 5.2.7., redni broj 1) ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bodova za znanje o HPV-u ispitanika različitog spola ( $p = 0,407$ ).

Oba iznesena dokaza potvrđuju ispravnost iznesene hipoteze pa se ona **prihvaća**.

**Druga hipoteza** je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na duljinu radnog staža ispitanika. Medicinske sestre i medicinski tehničari pokazuju podjednaku razinu znanja o HPV-u.“ Dokazi o točnosti ove hipoteze su sljedeći:

- a) U hi-kvadrat testu (tablica 5.2.6., redni broj 4) utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između radnog staža ispitanika i nivoa znanja o HPV-u (slabije, osrednje, bolje) budući da je  $p = 0,475$ .
- b) Pomoću H testa (tablica 5.2.7., redni broj 4) ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bodova za znanje o HPV-u ispitanika različitog radnog staža ( $p = 0,551$ ).
- c) Pomoću koeficijenta korelacije ranga (tablica 5.2.8., redni broj 3) ustanovljeno je da nema povezanosti između radnog staža i bodova za znanje o HPV-u ( $r_s = -0,11$   $p = 0,235$ ).

Sva tri iznesena dokaza potvrđuju ispravnost iznesene hipoteze pa se ona **prihvaća**.

**Treća hipoteza** je glasila: „Postoji statistički značajna razlika u znanju o HPV-u s obzirom na razinu obrazovanja. Medicinske sestre/tehničari višeg stupnja obrazovanja imaju veću razinu znanja o HPV-u.“ U vezi ove hipoteze iznesena su tri dokaza koji nisu međusobno usklađeni. Naime:

- a) U hi-kvadrat testu (tablica 5.2.6., redni broj 3) utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između razine obrazovanja i nivoa znanja o HPV-u (slabije, srednje, bolje) budući da je  $p = 0,185$ .
- b) Pomoću H testa je ustanovljeno (tablica 5.2.7., redni broj 3) da ne postoji statistički značajna razlika u broju bodova za znanje o HPV-u ispitanika različitih razina obrazovanja ( $p = 0,082$ ).
- c) Neparometrijskom metodom izračunat je koeficijent korelacije ranga od 0,20 uz  $p = 0,026$  što znači da između razine obrazovanja i broja bodova za znanje o HPV-u postoji slaba, pozitivna povezanost koja je statistički značajna.

Dokaz pod a) i pod b) ne potvrđuju ispravnost iznesene hipoteze dok dokaz pod c) donekle potvrđuje njenu ispravnost. Stoga se treća hipoteza ipak **ne prihvaća** kao točna.

**Četvrta hipoteza** je glasila: „Ne postoji statistički značajna razlika u razini znanja o HPV-u s obzirom na radno mjesto. Medicinske sestre/tehničari pokazuju podjednaku razinu znanja o HPV-u neovisno o radnom mjestu.“ Dokazi o točnosti ove hipoteze su sljedeći:



- a) U hi-kvadrat testu (tablica 5.2.6., redni broj 5) utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između radnog mjesta i nivoa znanja o HPV-u (slabije, osrednje, bolje) budući da je  $p = 0,875$ .
- b) Pomoću H testa (tablica 5.2.7., redni broj 5) ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bodova za znanje o HPV-u ispitanika različitog radnog mjesta ( $p = 0,785$ ).
- Oba iznesena dokaza potvrđuju ispravnost iznesene hipoteze pa se ona **prihvća**.

## 6. Rasprava

U ovom istraživanju provedenom na temu „Znanja i stavovi medicinskih sestara/tehničara o prevenciji HPV-a kao uzroka raka vrata maternice“ sudjelovalo je ukupno 130 ispitanika. Anketni upitnik sastojao se od tri dijela u kojem su pitanja bila zatvorenog tipa s jednim mogućim odgovorom od više njih ponuđenih. Prvi dio upitnika čine sociodemografske karakteristike koje pokazuju da ukupno od 130 ispitanika njih 124 (95%) su ženskog spola, a njih 6 (5%) su muškog spola. Najveći broj ispitanika nalazi se u dobnoj skupini od 36-45 godina (31%), a najmanji broj ispitanika u skupini iznad 55 godina (8%), stoga prosječna dob ispitanika iznosi približno 40 godina. Prema razini obrazovanja najzastupljeniji su prvostupnici sestrinstva koji čine 46% ispitanika, zatim medicinske sestre/tehničari opće njege u udjelu 32% ispitanih, a najmanji broj su magistre/magistri sestrinstva koje čine 22% ispitanika. U kategoriji koja ispituje godine radnog staža, prevladavale su osobe s pretežno manjim radnim stažem (0-5 g.) njih 27% i osobe s većim radnim stažem (više od 20 godina) njih 35%, stoga prosječni radni staž iznosi 15 godina. Prema trenutnom radnom mjestu najveći dio ispitanika (31%) radi u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Drugi dio upitnika ispituje znanje medicinskih sestara općenito o HPV-u, prevenciji i cijepljenju te se sastoji od 15 pitanja. Na temelju toga osmišljen je sustav bodovanja odgovora na pitanja kako bi se za svakog zdravstvenog djelatnika dobila mjera kojom bi se izrazilo njegovo manje ili veće znanje na postavljena pitanja. Za ispravan odgovor, ispitanik može dobiti po jedan bod, stoga može „osvojiti“ najmanje 0 bodova, a najviše 15 bodova. Na prvu tvrdnju koja je glasila „HPV se smatra najčešćom spolnom prenosivom bolesti u Hrvatskoj i svijetu“ 84% ispitanika odgovorilo je s odgovorom „da“. Najveći broj ispitanika (98%) odgovorilo je točno na tvrdnju „Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA test) može otkriti promjene na stanicama vrata maternice“ te na tvrdnju „HPV se smatra najčešćim i ključnim uzročnikom raka vrata maternice“ odgovorilo je točno 96% ispitanika. Također, 95% ispitanika odgovorilo je točno na tvrdnju „Za primarnu prevenciju HPV infekcije koristi se cjepivo“. Najmanji postotak točnih odgovora odnosio se na tvrdnje: „Cjepivo protiv HPV-a daje se u dvije doze“ (25%), zatim na „Pušenje cigareta smatra se čimbenikom rizika za nastanak HPV infekcije“ (31%) te na posljednju „Najznačajniji visokorizični tipovi HPV-a, te ujedno i najčešći uzročnici raka vrata maternice su HPV-6 i HPV-42“ (32%). Prema tome, može se zaključiti da je znanje o HPV-u dosta dobro jer je 9 i više bodova osvojilo 98 ispitanika odnosno većina njih (75%).

Istraživanje na Novom Zelandu provedeno između travnja 2016. i srpnja 2017. godine u kojem je sudjelovalo 230 medicinskih sestara ispitalo je opće znanje o HPV-u, znanje o cjepivu protiv

HPV-a, stavove prema cjepivu te samoprocjenu adekvatnosti znanja o HPV-u. Rezultati pokazuju da je prosječna ocjena na pitanjima o općem poznavanju HPV-a bila 13,2 od 15, pri čemu je samo 25,2% ispitanika postiglo rezultat od 100%. Prosječna ocjena na pitanjima znanja o cjepivu protiv HPV-a bila je 6,0 od 7, a 44,3% je postiglo 100%. Samo 63,7% ispitanika složilo se ili se u potpunosti složilo da su dovoljno informirani o HPV-u, iako se 73,3% složilo ili u potpunosti složilo da mogu s pouzdanjem odgovoriti na pitanja o HPV-u koja su postavljali pacijenti [45].

U istraživanju provedenom u Kini sudjelovalo je 1394 ispitanika od kojih je 66,3% bilo liječnika, a 33,3% medicinskih sestara. Ispitalo se znanje i percepcije zdravstvenih djelatnika o HPV-u i cjepivu protiv HPV-a, kao i to jesu li njihove percepcije o vlastitom znanju u skladu s njihovim znanjem u kontekstu oklijevanja oko cjepiva. Rezultati pokazuju da su percepcije sudionika o njihovom znanju o HPV-u i HPV cjepivu općenito bile u skladu s njihovim rezultatima znanja [46].

Deskriptivno presječno istraživanje provedeno u Gani s prigodnim uzorkom od 318 medicinskih sestara i primalja, u dobi od 20 do 59 godina, nastojalo je procijeniti njihovo znanje, stavove i prihvaćanje cijepljenja protiv HPV-a. Dobiveni podaci pokazuju da 41,5% sudionica ima visoku razinu znanja o čimbenicima rizika od raka vrata maternice, a 17,6% ispitanica primilo je barem jednu dozu cjepiva protiv HPV-a [47].

Uspoređujući dobivene podatke ovog istraživanja s istraženom literaturom, moguće je uvidjeti solidnu razinu znanja, no još uvijek postoje nedostaci u znanju i percepciji HPV-a, što ukazuje potrebu za ciljanim edukativnim intervencijama.

Treći, ujedno i posljednji dio upitnika sastojao se od 10 pitanja o stavovima prema HPV-u. Na prvo pitanje „Smatrate li da je populacija dovoljno upoznata sa spolnom prenosivim bolestima, uključujući i HPV?“ 93% ispitanih odgovorilo je s „ne“. Na sljedeće pitanje „Smatrate li da su roditelji dovoljno upoznati i informirani o postojanju besplatnog programa cijepljenja protiv HPV-a?“ 91% ispitanika odgovorilo je „ne“. Također, negativni odgovor s 93% ispitanih sadržavala su sljedeća dva pitanja: „Smatrate li da je mladež dovoljno educirana o rizičnim čimbenicima i načinima prijenosa HPV-infekcije?“ i „Smatrate li da je mladež dovoljno upoznata s prevencijom HPV-infekcije?“ Od ukupno 130 ispitanika, njih 49 (38%) našlo se u situaciji da kao zdravstveno osoblje provodi edukaciju o prevenciji i cjepivu protiv HPV-a. Veći broj ispitanika, njih 80% smatra da zdravstveno osoblje ne posvećuje dovoljno vremena edukaciji i informiranju populacije o mogućim posljedicama HPV infekcije, dok 96% ispitanika smatra da bi se trebao pružati veći

medijski prostor u prevenciji i edukativnim programima ove bolesti. Kada se ispitanike pitalo o njihovom stavu prema cijepljenju protiv HPV infekcije, 71% ispitanih smatra da je cjepivo djelotvorno te bi preporučili njegovu primjenu, 2% ispitanih smatra da cjepivo nije djelotvorno te ne bi preporučili njegovu primjenu, dok 27% ispitanika nije sigurno u djelotvornost cjepiva. Na pitanje „Biste li svoje dijete cijepili protiv HPV infekcije“ 69% ispitanika odgovorilo je potvrdno, 13% odgovorilo je negacijski, a 18% ispitanika nije sigurno. Posljednje pitanje koje se odnosilo na stav da bi cjepivo protiv HPV-a trebalo uvesti u obavezni program cijepljenja, 62% ispitanih slaže se s tom tvrdnjom, 21% ispitanih se ne slaže, dok preostalih 17% nije sigurno u ovu tvrdnju.

Istraživanje koje se provelo u sjevernoj Norveškoj na 220 ispitanika imalo je za cilj istražiti znanje i stavove o HPV infekciji, cijepljenju protiv HPV-a, raku vrata maternice te spremnost na cijepljenje vlastite kćeri među osobljem primarne zdravstvene zaštite (PZZ). 47% ispitanika znalo je da HPV infekcija predstavlja nužan uzrok raka vrata maternice. Također, 93% liječnika javnog zdravstva i 68% liječnika opće prakse cijepilo bi svoju 12-godišnju kćer [48].

Presječno istraživanje u južnoj Kini, pokrivajući pokrajine Guangdong, Guangxi i Hainan provedeno je između travnja 2019. i listopada 2019. godine, a istraživalo je varijable povezane s razumijevanjem i preporukama cjepiva protiv HPV-a od strane pružatelja zdravstvenih usluga. U konačnu analizu bilo je uključeno 2054 sudionika od kojih je 77,9% čulo za cjepivo protiv HPV-a, a 68,1% zdravstvenih radnika izjavilo je da su preporučili HPV cjepivo drugima. Zdravstveni radnici u Guangdongu dobili su puno bolju ocjenu znanja i izvijestili o boljem stavu prema preporukama cijepljenja (82,8%). Razina znanja i stavovi prema preporukama za cjepivo bili su relativno niži u južnoj Kini i značajno su se razlikovali između pokrajina [49].

U istraživanju provedenom 2019. godine u Južnoj Karolini sudjelovala je 61 vodeća školska medicinska sestra. Anketna pitanja procijenila su uvjerenja vodećih školskih medicinskih sestara o cijepljenju protiv HPV-a, prepreke i ulogu cijepljenja protiv HPV-a u školama. Unatoč tome što 95,1% medicinskih sestara predviđa ulogu u podršci cijepljenju protiv HPV-a u svojim školama, samo 41% njih predviđa aktivnu ulogu u promicanju cjepiva protiv HPV-a među učenicima. Medicinske sestre smatraju da su nedostatak vremena, različiti prioriteti kao i nedostatak samopouzdanja glavne prepreke cijepljenju protiv HPV-a [50].

U studiji presjeka koja je koristila internetsku anketu, sudjelovalo je ukupno 1041 student sestrinstva s Medicinskog sveučilišta Fujian, Fuzhou, Kina. Ovo je istraživanje imalo za cilj istražiti perspektive studenata sestrinstva u vezi s ulogom medicinskih sestara kao zagovornika

cjepiva protiv HPV-a i njihovu percepciju prepreka zagovaranju. Ukupno je 58% studenata izrazilo namjeru zagovaranja cjepiva protiv HPV-a kao savjetnika, a 56,4% kao pružatelja informacija o HPV-u u svojoj budućoj praksi. Međutim, 33,4% izjavilo je da ne namjeravaju biti zagovornici cjepiva protiv HPV-a [51].

Prema dobivenim podacima ovog istraživanja s istraženom literaturom, možemo uvidjeti kako velik broj zdravstvenih djelatnika smatra da općenito populacija, roditelji i mladež nisu dovoljno upoznati s infekcijom HPV-a, prevencijom i mogućnostima cijepljenja. Također, veći broj medicinskih sestara/tehničara pokazuju dobru razinu znanja o HPV-u kao glavnom uzročniku raka vrata maternice. Osim toga, veći broj zdravstvenih djelatnika preporučilo bi cijepljenje drugima ili bi i sami cijepili svoje dijete. Manji broj medicinskih sestara vidi se u aktivnoj ulozi u promicanju cijepljenja protiv HPV-a, što nam ukazuje na dodatnu potrebu edukacije u povećanju znanja i poboljšanju pozitivnih stavova.

## 7. Zaključak

Humani papiloma virus je onkogen, najčešća spolno prenosiva infekcija koja se smatra glavnim uzročnikom raka vrata maternice. Također, smatra se da je HPV infekcija usko povezana s nastankom raka anusa, vagine, vulve, penisa i orofarinksa. Stoga glavnu ulogu u smanjenju mogućnosti nastanka maligniteta ima primarna prevencija koja obuhvaća edukaciju i cijepljenje te sekundarna prevencija koja podrazumijeva organizirani probir žena na rak vrata maternice. Podaci proučene literature pokazuju da je cjepivo protiv HPV-a učinkovito, sigurno te se preporučuje za dječake i djevojčice u dobi od 11 i 12 godina, bez obzira jesu li spolno aktivni ili ne. Istraživački dio rada, baziran na ispitivanju znanja i stavova o HPV-u ukazuje kako velik broj zdravstvenih djelatnika ima dosta dobru razinu znanja o HPV-u, njegovoj prevenciji i mogućnostima cijepljenja, no još uvijek postoje nedostaci u pozitivnim stavovima, posebice u promicanju cijepljenja, stoga postoji potreba za provođenjem daljnjih istraživanja i bavljenja ovom temom. Zbog visoke razine obrazovanja, magistre sestrinstva imaju važnu ulogu u edukaciji populacije, roditelja i mladeži o strategijama prevencije raka vrata maternice. Zaključno, možemo reći da su potrebne daljnje ciljane obrazovne intervencije i za zdravstvene djelatnike kako bi se poboljšao angažman medicinskih sestara/tehničara u promicanju prevencije HPV-a.

## 8. Literatura

- [1] K. Rosalik, C. Tarney, J. Han: Human papilloma virus vaccination, *Viruses*, lipanj 2021., (13) 6: 1091, dostupno na <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1091/htm> , pristupljeno 08.06.2022.
- [2] S. de Sanjosé, M. Brotons, M.A. Pavón: The natural history of human papillomavirus infection, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, veljača 2018., 47:2 - 13, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964706/> , pristupljeno 08.06.2022.
- [3] R. Wang i suradnici: Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge, *Cancer Letters*, veljača 2020., Volume 471, 88-102, dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383519306044?via%3Dihub>, pristupljeno 08.06.2022.
- [4]<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/#h7> ,pristupljeno 08.06.2022.
- [5]<https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/odsjek-za-programe-probira-raka-vrata-maternice/>, pristupljeno 08.06.2022.
- [6] Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice: Letak o nacionalnom programu za rano otkrivanje raka vrata maternice, dostupno na [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Letakvrat\\_maternice\\_2015\\_web.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Letakvrat_maternice_2015_web.pdf) , pristupljeno 10.6.2022.
- [7] D. Boda i suradnici: Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review), *Int J Oncol*, ožujak 2018., 52(3):637-655, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393378/>, pristupljeno 10.06.2022.
- [8] S. Ljubojević, J. Lipozenčić, M. Skerlev: Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, 2007., *Medicus*, 2007., Vol. 16 No. 1\_Dermatologija, 51-57, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/clanak/36275>, pristupljeno 10.06.2022.
- [9] N. Ljubojević: Ginekologija i porodništvo, Zdravstveno veleučilište, Zagreb, 2005.
- [10] A. J. Kombe Kombe i suradnici: Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation, *Front Public Health*, siječanj 2021., 8:552028, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553082/>, pristupljeno 12.06.2022.
- [11] I. Hadžisejdić, M. Grce, B. Grahovac: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa, *Medicina*, 2010., Vol. 46 No. 2, 112 – 123, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/clanak/81103>, pristupljeno 12.06.2022.
- [12] Mayo clinic: HPV infection Symptoms and causes, dostupno na <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hpv-infection/symptoms-causes/dxc-20199064>, pristupljeno 13.07.2022.

- [13] [https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/risk_factors.htm), pristupljeno 13.07.2022.
- [14] <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/921>, pristupljeno 13.07.2022.
- [15] A. Petca i suradnici: Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review), *Exp Ther Med*, prosinac 2020, 20(6):186, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33101476/>, pristupljeno 13.07.2022.
- [16] S. Syrjänen: Oral manifestations of human papillomavirus infections, *Eur J Oral Sci*, listopad 2010., 26 Suppl 1(Suppl Suppl 1):49-66, dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178562/>, pristupljeno 13.07.2022.
- [17] S. Žuža Jurica i suradnici: Humani papiloma virus (HPV): Prevencija – cijepljenje – liječenje, *Medicina*, 2009., Vol. 45, No. 1, p. 49-55, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/en/file/54945>, pristupljeno 15.07.2022.
- [18] D. Habek: Ginekologija i porodništvo, Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
- [19] I. Stanišić, I. Pavlović: Rak vrata maternice, Nove staze, veljača 2020., No. 37, 21-22, dostupno na [https://www.zzjz-kkz.hr/Dokumenti/NoveStaze\\_br37web\\_21.2.2020.pdf](https://www.zzjz-kkz.hr/Dokumenti/NoveStaze_br37web_21.2.2020.pdf), pristupljeno 15.07.2022.
- [20] S. Ljubojević, J. Lipozenčić: Supkliničke i latentne HPV-genitalne infekcije, *Medicus*, 2009., Vol. 18 No. 1\_Spolno prenosive b, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/clanak/74372>, pristupljeno 17.07.2022.
- [21] M. Soheili, H. Keyvani, M. Soheili, S. Nasser: Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers, *Med J Islam Repub Iran*, 2021. godina, 35:65, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278030/>, pristupljeno 17.07.2022.
- [22] M. Dadar i suradnici: Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus, 2018. godina, *Front Immunol*, 9: 2478, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240620/>, pristupljeno 20.07.2022.
- [23] S. Massa, R. Pagliarello, F. Paolini, A. Venuti: Natural Bioactives: Back to the Future in the Fight against Human Papillomavirus? A Narrative Review, *J Clin Med*, ožujak 2022., 11(5): 1465, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8911515/>, pristupljeno 20.07.2022.
- [24] Z. Yousefi i suradnici: An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy, *Front Immunol*, 2021. godina, 12: 805695, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8828558/>, pristupljeno 20.07.2022.
- [25] S. Kamolratanakul, P. Pitisuttithum: Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer, *Vaccines (Basel)*, prosinac 2021., 9(12): 1413, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8706722/>, pristupljeno 20.07.2022.



- [26] I. Pavić Šimetin, A. Belavić, M. Žehaček Živković: Organizacija promicanja cijepljenja protiv HPV infekcije na nacionalnoj razini, *Paediatr Croat.*, 2018. godina, 62:9-13, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/296310>, pristupljeno 21.07.2022.
- [27] T. Šklebar, L.K. Rudež, K.D. Rudež, R. Likić: Usporedba stavova roditelja prema cjepivu protiv HPV-a u Hrvatskoj i Kanadi, *Hrana u zdravlju i bolesti*, 2019. godina, Specijalno izdanje, br. 11, 44, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/338901>, pristupljeno 21.07.2022.
- [28] C.L. Schwendener i suradnici: HPV vaccine awareness, knowledge and information sources among youth in Switzerland: a mixed methods study, *BMJ Open*. 2022. godina, 12(1), dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8808397/>, pristupljeno 22.07.2022.
- [29] Y. Lama, S. Crouse Quinn, X. Nan, R. Cruz-Cano: Social media use and human papillomavirus awareness and knowledge among adults with children in the household: examining the role of race, ethnicity, and gender, *Hum Vaccin Immunother*, 2021.godina, 17(4):1014–1024, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8018449/>, pristupljeno 23.07.2022.
- [30] E. Krasniqui i suradnici: Circulating HPV DNA in the Management of Oropharyngeal and Cervical Cancers: Current Knowledge and Future Perspectives, *J Clin Med*. travanj 2021., 10(7): 1525, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8038737/>, pristupljeno 23.07.2022.
- [31] Z. Dhong i suradnici: Immunodiagnosis and Immunotherapeutics Based on Human Papillomavirus for HPV-Induced Cancers, *Front Immunol*, 2020. godina, 11: 586796, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820759/>, pristupljeno 23.07.2022.
- [32] G.V. Vieira i suradnici: Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis, *Cancers (Basel)*, srpanj 2022. 14(13): 3038, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264903/>, pristupljeno 23.07.2022.
- [33] K.H. Jordan, C.M. Beverly Hery, X. Zhang, E.D. Paskett: Low Rates of Dual-Site and Concordant Oral-Cervical Human Papillomavirus Infections and Cancers: A Systematic Review, *Front Oncol*, 2022. godina, 12:848628, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004260/>, pristupljeno 25.07.2022.
- [34] N.Bhatla, D. Aoki, D.N. Sharma, R. Sankaranarayanan: Cancer of the cervix uteri: 2021 update, *Int J Gynaecol Obstet*, listopad 2021., 155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi: 10, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298213/>, pristupljeno 25.07.2022.
- [35] M. Arbyn i suradnici: Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis, *Lancet Glob Health*, veljača 2020., 8(2): e191–e203, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025157/>, pristupljeno 25.07.2022.
- [36] <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/rak-vrata-maternice-epidemioloski-podaci/>, pristupljeno 27.07.2022.

- [37] Y. Tekalegn i suradnici: High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies, *Womens Health (Lond)*, 2022. godina, 18: 17455065221075904, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8819811/>, pristupljeno 27.07.2022.
- [38] A.A. Stanojević i suradnici: Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice, *Liječnički Vjesnik*, 2021. godina. 143:395–403, dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/405125>, pristupljeno 27.07.2022.
- [39] H. J. Mackay, L. Wenzel, L. Mileskin: Nonsurgical Management of Cervical Cancer: Locally Advanced, Recurrent, and Metastatic Disease, Survivorship, and Beyond, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015. godina, e299–e309, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920478/>, pristupljeno 28.07.2022.
- [40] K.S. Pfaendler, L. Wenzel, M.B. Mechanic, K.R. Penner: Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support, *Clin Ther*, siječanj 2015., 37(1): 39–48, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404405/>, pristupljeno 28.07.2022.
- [41] R. Rimande-Joel, G. Obiageri Ekenedo: Knowledge, Belief and Practice of Cervical Cancer Screening and Prevention among Women of Taraba, North-East Nigeria, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019. godina, 20(11): 3291–3298, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063016/>, pristupljeno 28.07.2022.
- [42] <https://necurak.hzjz.hr/o-programu/nacionalni-preventivni-program-npp-ranog-otkrivanja-raka-vrata-maternice/>, pristupljeno 28.07.2022.
- [43] A.C. Chrysostomou, D.C. Stylianou, A. Constantinidou, L.G. Kostrikis: Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing, *Viruses*, prosinac 2018., 10(12): 729, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315375/>, pristupljeno 01.08.2022.
- [44] N.C. Lee i suradnici: Implementation of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, *Cancer*, kolovoz 2014.,120(0 16): 2540–2548, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481738/>, pristupljeno 01.08.2022.
- [45] S.M. Sherman i suradnici: Knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among health professionals in New Zealand , prosinac 2018., *Plos one*, 13(12): e0197648, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312361/>, pristupljeno 25.09.2022.
- [46] J. Li i suradnici: Investigating HPV- and HPV Vaccine-Related Knowledge, Perceptions, and Information Sources among Health Care Providers in Three Big Cities in China, *Vaccines (Basel)*, rujan 2020., 8(3): 499, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564272/>, pristupljeno 25.09.2022.

- [47] N.I. Lost, G. M. Devil-Fly, D. Steel: Nurses and midwives' knowledge, attitudes, and acceptance regarding human papillomavirus vaccination in Ghana: a cross-sectional study, *BMC Nurs*, siječanj 2021., 20:11, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789304/>, pristupljeno 26.09.2022.
- [48] K. Nilsen, O. G. Aasland, E. Klouman: The HPV vaccine: knowledge and attitudes among public health nurses and general practitioners in Northern Norway after introduction of the vaccine in the school-based vaccination programme, *Scand J Prim Health Care*, prosinac 2017., 35 (4): 387–395, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5730038/>, pristupljeno 26.09.2022.
- [49] S. Chen i suradnici: Human papillomavirus vaccination related knowledge, and recommendations among healthcare providers in Southern China: a cross-sectional survey, *BMC Womens Health*, svibanj 2022., 22: 169, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9107117/>, pristupljeno 26.09.2022.
- [50] M. Bozigar i suradnici: A Cross-Sectional Survey to Evaluate Potential for Partnering With School Nurses to Promote Human Papillomavirus Vaccination, *Prev Chronic Dis*, rujan 2020., 17: E111, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7553228/>, pristupljeno 26.09.2022.
- [51] Y. Lin i suradnici: The role of nurses as human papillomavirus vaccination advocates in China: perception from nursing students, *Hum Vaccin Immunother*, veljača 2022., 18(1): 2030169, dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8993049/>, pristupljeno 26.09.2022.

## **Popis slika**

*Slika 3.1.1 Trend incidencije i mortaliteta raka vrata maternice u Hrvatskoj, 2001.-2020.*

*Izvor: HZJZ, <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/rak-vrata-maternice-epidemioloski-podaci/>, pristupljeno 27.07.2022.*

## Popis tablica

*Tablica 3.5.1 Klasifikacija raka vrata maternice (FIGO Cancer Report 2018.)*

*Tablica 5.1.1. Anketirane medicinske sestre/tehničari prema općim podacima (u apsolutnim i relativnim frekvencijama) n = 130 [Izvor: autor]*

*Tablica 5.1.2. Apsolutne i relativne frekvencije kod pitanja o HPV-u (pitanja 6 do 20 u upitniku) [Izvor: autor]*

*Tablica 5.1.3. Anketirani ispitanici prema broju osvojenih bodova za znanje o HPV-u (n = 130) [Izvor: autor]*

*Tablica 5.1.4. Deskriptivni pokazatelji za broj bodova utvrđenih kod anketiranih ispitanika za poznavanje HPV-a (n = 130) [Izvor: autor]*

*Tablica 5.1.5. Apsolutne i relativne frekvencije uz pitanja o stavovima o HPV-u (pitanja 21 do 30 u upitniku) n = 130 [Izvor: autor]*

*Tablica 5.2.6. Rezultati hi-kvadrat testova (n = 130) [Izvor: autor]*

*Tablica 5.2.7. Rezultati usporedbe medijana za znanje o HPV-u pomoću Mann-Whitneyevog U testa odnosno Kruskal-Wallisovog H testa (n = 130) [Izvor: autor]*

*Tablica 5.2.8. Rezultati korelacijske analize (n = 130) [Izvor: autor]*

## **Popis grafikona**

*Grafikon 5.1.1. Grafički prikaz distribucije anketiranih medicinskih djelatnika prema broju bodova za znanje o HPV - pomoću histograma u koji je ucrtana normalna krivulja (n = 130) [Izvor: autor]*

*Grafikon 5.1.2. Prosječni broj bodova za znanje o HPV-u za ispitanike različitog spola, različite dobi, različite stručne spreme, različitog radnog staža i različitog radnog mjesta (n = 130) [Izvor: autor]*

*Grafikon 5.2.3. Stavovi ispitanika: a) prema cijepljenju protiv HPV, b) prema cijepljenju vlastitog djeteta, c) prema obaveznosti cijepljenja – u odnosu na nivo znanja o HPV (n=130) [Izvor: autor]*

## Prilozi

Poštovane kolegice i kolege,  
pozivam Vas na sudjelovanje u istraživanju na temu "Znanja i stavovi medicinskih sestara/tehničara o prevenciji HPV-a kao uzroka raka vrata maternice". Upitnik je formiran s ciljem provođenja istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada na diplomskom studiju sestrinstva - Menadžment u sestrinstvu Sveučilišta Sjever, pod mentorstvom [izv.prof.dr.sc](mailto:izv.prof.dr.sc). Tomislava Meštrovića, dr.med. Cilj istraživanja je ispitati znanje i stavove medicinskih sestara/ tehničara o prevenciji HPV-a kao uzroka raka vrata maternice. Dobiveni rezultati koristit će se isključivo za izradu diplomskog rada, a rezultati će biti prezentirani na javnoj obrani diplomskog rada te eventualno objavljeni u stručnim/znanstvenim časopisima. Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i anonimno, a samo ispunjavanje ove ankete se smatra davanjem informiranog pristanka te suglasnosti.

Unaprijed Vam zahvaljujem na sudjelovanju i izdvojenom vremenu. U slučaju dodatnih pitanja slobodno me možete kontaktirati na e-mail adresu: [makefelja@unin.hr](mailto:makefelja@unin.hr)

Marija Kefelja, bacc.med.techn.

Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo - menadžment u sestrinstvu

Odjel za sestrinstvo

Sveučilišni centar Varaždin

Sveučilište Sjever

Ulica 104. brigade 3, 42 000 Varaždin

1. Spol:

Žensko

Muško

2. Dob:

18-25 godina

26-35 godina

36-45 godina

46-55 godina

Više od 55 godina

3. Razina obrazovanja:

Medicinska sestra/tehničar opće njege

Prvostupnica/prvostupnik sestrinstva

Magistra/magistar sestrinstva

4. Godine Vašeg radnog staža:

0-5

6-10

11-15

16-20

Više od 20 godina

5. Vaše trenutno radno mjesto:

Primarna zdravstvena zaštita

Sekundarna zdravstvena zaštita

Tercijarna zdravstvena zaštita

Obrazovni sustav

Ostalo: \_\_\_\_\_

Pred Vama se nalaze tvrdnje o HPV infekciji. Ako tvrdnju smatrate točnom odgovorite s „da“, ukoliko smatrate netočnom, odgovorite s „ne“, ukoliko niste sigurni odgovorite s „nisam siguran/na“.

6. HPV se smatra najčešćom spolnom prenosivom bolesti u Hrvatskoj i svijetu.

Da

Ne

Nisam siguran/na

7. HPV se smatra najčešćim i ključnim uzročnikom raka vrata maternice.

Da

Ne

Nisam siguran/na



8. Najveća incidencija HPV infekcije kod spolno aktivnih žena je u dobi od 30-34 godine života.

Da

Ne

Nisam siguran/na

9. HPV virus dijeli se u tipove visokog i tipove niskog rizika. Tipovi visokog rizika imaju maligni potencijal, dok tipovi HPV-a niskog rizika uzrokuju benigne genitalne bradavice.

Da

Ne

Nisam siguran/na

10. Najznačajniji visokorizični tipovi HPV-a, te ujedno i najčešći uzročnici raka vrata maternice su HPV-6 i HPV-42.

Da

Ne

Nisam siguran/na

11. Najveći dio šiljastih kondiloma uzrokovan je HPV-tipovima 6 i 11.

Da

Ne

Nisam siguran/na

12. HPV visokog rizika može uzrokovati rak anusa, rak penisa te rak usne šupljine.

Da

Ne

Nisam siguran/na

13. Pušenje cigareta smatra se čimbenikom rizika za nastanak HPV infekcije.

Da

Ne

Nisam siguran/na

14. Upotreba prezervativa pri spolnom odnosu u potpunosti štiti od nastanka HPV infekcije.

Da

Ne

Nisam siguran/na

15. Probir citološkom tehnikom po Papanicolau (PAPA test) može otkriti promjene na stanicama vrata maternice.

Da

Ne

Nisam siguran/na

16. CIN I označava tešku displaziju ili karcinom nultog stupnja.

Da

Ne

Nisam siguran/na

17. HPV infekcija može se pojaviti kod muškaraca te je obično kraćeg trajanja nego kod žena.

Da

Ne

Nisam siguran/na

18. Za primarnu prevenciju HPV infekcije koristi se cjepivo.

Da

Ne

Nisam siguran/na

19. Cjepivo protiv HPV-a daje se u dvije doze.

Da

Ne

Nisam siguran/na

20. Kod cijepljenih osoba protiv HPV-a, nije potrebno provoditi sekundarnu prevenciju, odnosno preglede te probir za rano otkrivanje raka vrata maternice.

Da

Ne

Nisam siguran/na

Pred Vama se nalaze pitanja koja se odnose na Vaše stavove.

21. Smatrate li da je populacija dovoljno upoznata sa spolnom prenosivim bolestima, uključujući i HPV?

Da

Ne

Nisam siguran/na

22. Smatrate li da su roditelji dovoljno upoznati i informirani o postojanju besplatnog programa cijepljenja protiv HPV-a?

Da

Ne

Nisam siguran/na

23. Smatrate li da je mladež dovoljno educirana o rizičnim čimbenicima i načinima prijenosa HPV-infekcije?

Da

Ne

Nisam siguran/na

24. Smatrate li da je mladež dovoljno upoznata s prevencijom HPV-infekcije?

Da

Ne

Nisam siguran/na

25. Jeste li ikada bili u situaciji, da kao zdravstveno osoblje nekoga educirate o prevenciji i cjevivu HPV-a?

Da

Ne

Nisam siguran/na

26. Smatrate li da zdravstveno osoblje dovoljno vremena posvećuje edukaciji i informiranju populacije o mogućim posljedicama HPV infekcije?

Da

Ne

Nisam siguran/na

27. Smatrate li da bi se trebao pružati veći medijski prostor prevenciji i edukativnim programima HPV-a kao uzroka raka vrata maternice?

Da

Ne

Nisam siguran/na

28. Koji je Vaš stav o cijepljenju protiv HPV infekcije?

Smatram da je cjevivo djelotvorno te preporučam njegovu primjenu

Smatram da cjevivo nije djelotvorno te ne preporučam njegovu primjenu

Nisam siguran/na o djelotvornosti cjeviva

29. Biste li svoje dijete cijepili protiv HPV- infekcije?

Da

Ne

Nisam siguran/na

30. Smatrate li da bi cjevivo protiv HPV-a trebalo uvesti u obavezni program cijepljenja?

Da

Ne

Nisam siguran/na

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, MARIJA KEFEJA (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom IZJAVE I STAVOVI MED. SESTAMA I TEMELJNA PRAKSA O PREVENCIJI I NEKULIVIRANJU HUPAVIMA PAPILOMA VIRUSOM KAO UZROKOM KATA VRATA MATERIJNE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Marija Kefelja  
(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, MARIJA KEFEJA (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom IZJAVE I STAVOVI MED. SESTAMA I TEMELJNA PRAKSA O PREVENCIJI I NEKULIVIRANJU HUPAVIMA PAPILOMA VIRUSOM KAO UZROKOM KATA VRATA MATERIJNE (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Marija Kefelja  
(vlastoručni potpis)