

# Procijepljenost protiv humanog papilomavirusa u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

Žaja, Ema

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:736297>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Ema Žaja**

**PROCIJEPLJENOST PROTIV HUMANOG  
PAPILOMAVIRUSA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ  
ŽUPANIJI**

**Završni rad**

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Ema Žaja**

**PROCIJEPLJENOST PROTIV HUMANOG  
PAPILOMAVIRUSA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ  
ŽUPANIJI**

**VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILOMAVIRUS IN  
SPLITSKO-DALMATIAN COUNTY**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Mario Podrug**

Split, 2024.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu  
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
Sveučilišni prijediplomski studij sestrinstvo

**Znanstveno područje:** biomedicina i zdravstvo  
**Znanstveno polje:** kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** doc. dr. sc. Mario Podrug

### PROCIJEPLJENOST PROTIV HUMANOG PAPILOMAVIRUSA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI Ema Žaja, 0346013042

#### SAŽETAK

Humani papiloma virus (HPV) jedna je od najčešćih spolno prenosivih infekcija diljem svijeta. Zahvaća žene i muškarce te uzrokuje različita benigna i zloćudna stanja. Veliki dio svjetske populacije zaražen je HPV-om koji uzrokuje čak i do 5% karcinoma u svijetu uključujući rak vrata maternice, vulve, vagine, orofarinksa, anusa i penisa. **Cilj:** prikazati procijepljenost protiv HPV-a školske populacije, mladeži i adolescenata od 2018. do 2022. godine prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) Splitsko-dalmatinske županije. **Metode:** u istraživanju je korišten Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. godine te su uzeti statistički podaci o brojkama cijepljenih. **Rezultati:** pokazali su da je 2018. godine broj cijepljene osnovnoškolske djece iznosio 432, srednjoškolske djece 374 a visoke škole 64. U 2019. godini skoro je duplo više djece cijepljeno. U osnovnoj školi zabilježeno je 616 djece, u srednjoj školi 449 a u visokoj čak 154. Treća tablica za 2020. godinu prikazuje sličan broj cijepljenih kao i u 2019. godini. Osnovna škola zabilježava 683, srednja škola 305 djece dok viša škola 113. U posljednjoj istraženom 2021. godini možemo vidjeti da je najviše cijepljenih. Iz osnovne škole broj je iznosio 528, srednjoškolaca 876, dok viša škola zabilježava čak 398 cijepljene populacije. **Zaključak:** u svim populacijama 2018/2019 postotak ukupno procijepljenih iznosi 17,42%. U 2019/2020 godini postotak cijepljene školske populacije raste na 24,41%. U vrijeme Covid infekcije 2020/2021 godine postotak pada na 22,05% dok u 2021/2022 postotak raste i iznosi 36,09%. Budući da je infekcija HPV-om uzrok raka vrata maternice, uporaba cjepiva i sustavna i kontinuirana edukacija te ginekološki pregledi spolno aktivnih djevojaka vrlo su važni za primarnu prevenciju ukoliko je otkriven rak. Vrlo važnu ulogu pri tome imaju medicinske sestre, timovi školske medicine i nastavnog zavoda za javno zdravstvo.

**Ključne riječi:** cijepljenje; hpv infekcija; populacija; zdravstvo

**Rad sadrži:** 32 stranica; 10 slika; 5 tablica

**Jezik izvornika:** hrvatski

## BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split  
University Department for Health Studies  
University undergraduate study of nursing

**Scientific area:** biomedicine and health care  
**Scientific field:** clinical medical sciences

**Supervisor:** Asst. Prof. Mario Podrug, PhD

### VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILOMAVIRUS IN SPLITSKO-DALMATIAN COUNTY

Ema Žaja, 0346013042

#### SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections worldwide. It affects women and men and causes various benign and malignant conditions. A large part of the world's population is infected with HPV, which causes up to 5% of cancers in the world, including cancer of the cervix, vulva, vagina, oropharynx, anus and penis. **Objective:** to show the vaccination against HPV of the school population, youth and adolescents from 2018 to 2022 according to the data of the Croatian Institute of Public Health (HZJZ) of the Split-Dalmatia County. **Methods:** the Croatian Health and Statistical Yearbook for 2022 was used in the research and statistical data on the number of vaccinated people was taken. **Results:** in 2018, the number of vaccinated primary school children was 432, 374 high school children, and 64 high school children. In 2019, almost twice as many children were vaccinated. 616 children were recorded in the primary school, 449 in the secondary school and 154 in the high school. The third table for 2020 shows a similar number of vaccinated as in 2019. The primary school records 683 children, the secondary school 305 children, while the high school records 113. In the last researched year, 2021, we can see that the most were vaccinated. The number of primary school students was 528, high school students 876, while the high school records as many as 398 vaccinated population. **Conclusion:** in all populations in 2018/2019, the percentage of total vaccinated is 17.42%. In 2019/2020, the percentage of vaccinated school population increases to 24.41%. At the time of the Covid infection in 2020/2021, the percentage drops to 22.05%, while in 2021/2022 the percentage rises to 36.09%. Since HPV infection is the cause of cervical cancer, the use of vaccines and systematic and continuous education and gynecological examinations of sexually active girls are very important for primary prevention if cancer is detected. A very important role is played by nurses, school medicine teams and the teaching institute for public health.

**Keywords:** hpv infection; health; population; vaccination

**Thesis contains:** 32 pages; 10 figures; 5 tables

**Original in:** English

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA**

HPV- humani papiloma virus

HZJZ- Hrvatski zavod za javno zdravstvo

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

Nm- nanometar

mm- milimetar

kDa- kilodalton

VLP- virus like particles

CIN- cervikalna intraepitelna neoplazija

VAIN- vaginalna intraepitelna neoplazija

VIN- vulvarna intraepitelna neoplazija

AIN- analna intraepitelna neoplazija

SZO- svjetska zdravstvena organizacija

TCA- trikloroetna kiselina

SAD- Sjedinjene Američke Države

RH- Republika Hrvatska

ZZ- zdravstvena zaštita

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
1.2. ETIOLOGIJA .....	3
1.2.1. Tipovi HPV-a .....	5
1.3. KLINIČKA SLIKA .....	6
1.3.1. Karcinom vrata maternice .....	8
1.4. PREVENCIJA INFEKCIJE HPV-OM .....	10
1.5. CJEPIVA PROTIV HPV-A .....	10
1.6. DIJAGNOSTIKA .....	13
1.7. LIJEČENJE .....	14
<b>2. CILJ RADA</b> .....	<b>17</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>18</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>19</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>25</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>28</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>29</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>32</b>

# 1. UVOD

Humani papiloma virus (HPV) jedna je od najučestalijih spolno prenosivih infekcija u cijelome svijetu (1). Javlja se u muškaraca i žena među različitim dobnim skupinama i smatra se da tijekom života svaka druga osoba koja je spolno aktivna dolazi u kontakt sa HPV infekcijom. Prenosjen je virusa je putem spolnog odnosa, a moguć je prijenos i kontaktom s kože na kožu ili sluznicu. Najveća incidencija infekcije sa HPV-om je u žena mlađih od 25 godina koje su spolno aktivne ali se može javiti u svim dobnim skupinama (1).

Danas je otkriveno više od čak 200 podvrsta HPV-a, međutim nije jednak potencijal uzrokovanja malignih promjena u ljudskim stanicama organizma. Zbog toga onkogenog potencijala, HPV se dijele u 2 osnovne skupine a to su niskorizični virusi koji uzrokuju nastanak spolnih bradavica (šiljasti kondilomi). Druga skupina ubraja visokorizične viruse koji uzrokuju maligne tumore grlića maternice, rodnice, stidnice, anusa, penisa, ždrijela. Tipovi 16 i 18 su najopasniji jer imaju najveći kancerozni rizik (2).

U faktore rizika spadaju dob stupanja u prvi odnos, broj spolnih partnera te neke druge infekcije kao što su infekcija sa herpesom simplexom ili klamidijom. Kronična infekcija HPV-om spada u niski rizik te dovodi do razvoja genitalnih bradavica na genitalnom ili analnom dijelu kod muškaraca i žena. One budu uglavnom asimptomatske i bezbolne. Mogu nastati i sluzničke promjene na grliću maternice koje ne uzrokuju maligne promjene.

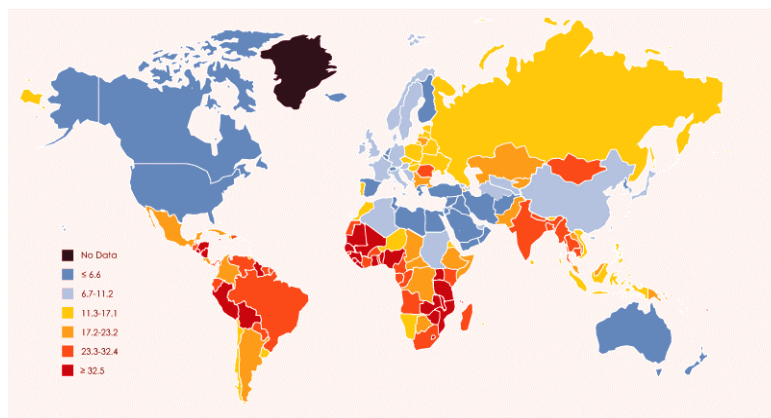
Visokorizična HPV infekcija uzrokuje izmjene u epitelnom dijelu grlića maternice što se zove cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), te povećava rizik za nastanak i razvoj karcinoma vrata maternice ili nekih drugih lokalizacija genitalnog i analnog područja kod žena ili muškaraca. Kako je HPV infekcija glavni uzrok raka vrata maternice, ključni su mjere primarne prevencije, uključujući cijepljenje, redovite ginekološke preglede i kontinuiranu edukaciju spolno aktivnih djevojaka.



## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Virusna infekcija HPV-om jedna je od vrlo čestih uzročnika bolesti koje se prenose spolnim putem kod oba spola diljem svijeta, posebice kod zemalja u razvoju (3). Tijekom života spolno aktivne žene i muškarci bit će zaraženi najmanje jednom, a da nužno ne razviju nikakve simptome. Općenito, epidemiološka podjela HPV infekcije značajno se mijenja diljem svijeta, a u čimbenike spadaju geografski, socioekonomski, kulturološki i genetski čimbenici povezani sa virusnim genomom te neki individualni čimbenici kao što su dob, spol i zdravstveno stanje. Kod svih žena, najveća prevalencija je utvrđena u azijskim regijama.

Stope infekcije HPV-om uglavnom su brojnije u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama. Skoro u svim državama Europe zastupljenost HPV-a je manja. Homoseksualci i muškarci zaraženi HIV-om su pod povećanim rizikom, s višim stopama incidencije HPV analne infekcije nego kod heteroseksualnih muškaraca. Globalno, 4,5% svih karcinoma može se pripisati HPV-u, koji je odgovoran za 8,6% slučajeva raka kod žena (treći najčešći uzrok, s visokom smrtnošću) i 0,8% kod muškaraca (3). Rak vrata maternice, treći najčešći rak u žena, bolest je povezana s HPV-om za koju je najveći teret jer dovodi do visoke smrtnosti žena nakon raka dojke.



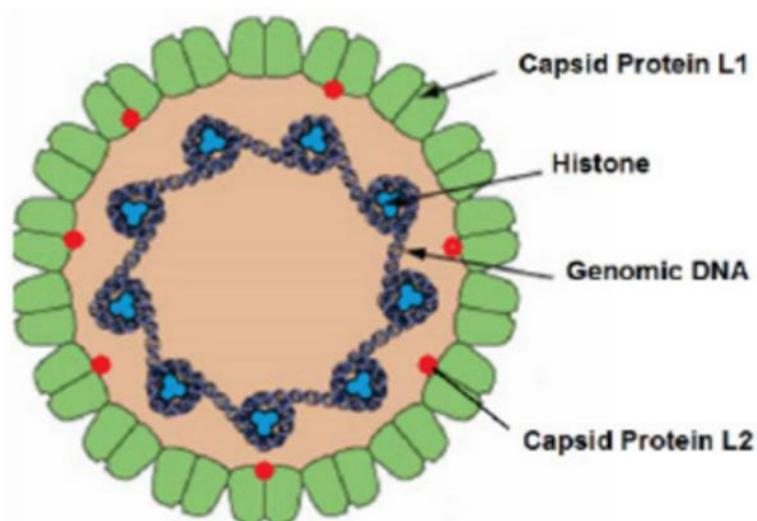
**Slika 1:** Globalna karta koja prikazuje procijenjenu dobnu stopu incidencije raka vrata maternice na 100000 stanovnika

Izvor: <https://www.researchgate.net/profile/MarcSteben/publication/259512460/figure/fig3/AS:559273148194821@1510352517971/Cervical-cancer-global-map-showing-estimated-age-standardized-world-standard-incidence.png>

## 1.2. ETIOLOGIJA

Humani papiloma virus (HPV) je maleni dvolančani deoksiribonukleinski (DNA) virus promjera 50-60 nm, bez ovojnice koji dolazi iz člana obitelji Papillomaviridae i roda Papillomavirus (4). HPV virus klasificiran je u dvije kategorije: niskorizični HPV (LR-HPV) odgovorni za anogenitalne i kožne bradavice i visokorizični HPV (HR-HPV) odgovorni za orofaringealne (oralno područje, krajnici i grlo) karcinome i anogenitalne karcinome, uključujući rak vrata maternice, anusa, vulve, vagine i raka penisa. HPV možemo podijeliti i na temelju L1 proteina na pet rodova (alfa, beta, gama, mu i nu). Oni sadrže više od 200 vrsta koji su različito raspoređeni po geografskim područjima (4).

Rod alfa se dijeli u 2 kategorije uključujući onu koja može razviti maligni i drugu koja izaziva benigni tumor. Trenutno je otkriveno preko 100 vrsta HPV-a od čega čak 40 uzrokuje infekciju anogenitalnog sustava, 50ak njih inficira spolno-mokraćni sustav. HPV inficira bazalne epitelne stanice koje su nedovoljno diferencirane stanice sluznice ili dubokog sloja kože (4).



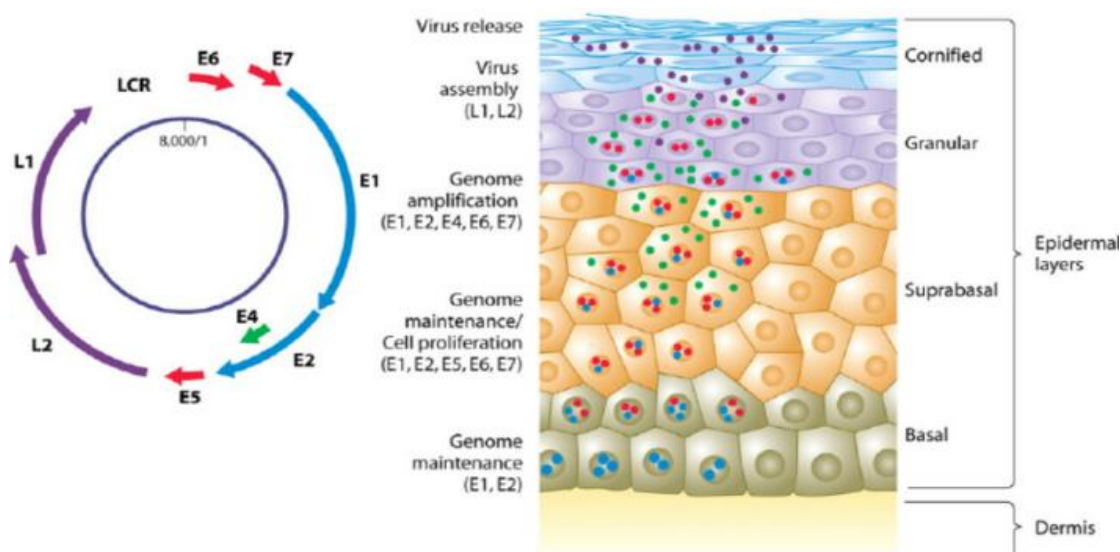
Slika 2: Struktura HPV-a

Izvor:

[https://www.researchgate.net/publication/26258503\\_The\\_EVER\\_Proteins\\_as\\_a\\_Natural\\_Barrier\\_against\\_Papillomaviruses\\_a\\_New\\_Insight\\_into\\_the\\_Pathogenesis\\_of\\_Human\\_Papillomavirus\\_Infections](https://www.researchgate.net/publication/26258503_The_EVER_Proteins_as_a_Natural_Barrier_against_Papillomaviruses_a_New_Insight_into_the_Pathogenesis_of_Human_Papillomavirus_Infections)

Kapsida virusa HPV sastoji se od dva glavna strukturalna proteina, poznata kao L1 (kasni 1) i L2 (kasni 2) proteini, koji su kodirani virusnim genomom. L1 protein, mase 55 kDa, čini oko 80% ukupnih proteina virusa i igra ključnu ulogu u formiranju virusne kapside. S druge strane, L2 protein ima masu od 70 kDa i također je uključen u strukturu kapside, ali u manjem broju i nije potpuno izložen na površini viriona (4-7).

Virusna kapsida sadrži 360 molekula L1 proteina, koje su organizirane u 72 kapsomera, dok je broj L2 molekula varijabilan. Kada se L1 ekspresira samostalno ili u kombinaciji s L2, mogu se formirati čestice nalik virusima (VLP - virus-like particles), što je značajno u kontekstu razvoja cjevica (4-7).



**Slika 3:** Ciklus života HPV-a

*Izvor:*

<https://www.researchgate.net/publication/26258503/figure/fig2/AS:277013429538818@1443056556121/The-HPV-life-cycle-Adapted-from-reference-39-with-permission-of-the-publisher.png>

HPV se prilagodio životnom ciklusu epitelnih stanica, inficirajući bazalne stanice epitela, često kroz mikroskopske ozljede ili putem neidentificiranih receptora poput alfa-6 integrina (6, 7). Nakon ulaska u bazalne stanice, HPV genom ulazi u jezgru, gdje se nalazi

kao episom izvan kromosoma, replicirajući se u skladu sa staničnom diobom, povećavajući broj kopija na 50 do 100.

U bazalnom sloju, virus minimalno izražava proteine, fokusirajući se na onkoproteine E6 i E7, koji prilagođavaju stanične uvjete za daljnju replikaciju. Protein E5 dodatno stimulira proliferaciju stanica, usporavajući njihovu diferencijaciju. Dok infekcija postoji, HPV dolazi do površine epitelnog dijela, te se sastavljaju virioni, potpomognuti proteinima E1 i E2, koji reguliraju smanjenje onkoproteina i omogućuju staničnu diferencijaciju. U višim slojevima epitelnih dijelova, virus HPV-a izražava proteine L1, L2 i E4 potrebne za stvaranje viriona, koji se dalje šire kontaktom s novim domaćinom (6).

### **1.2.1. Tipovi HPV-a**

Razlikujemo visokorizične i niskorizične viruse. Tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72, 73 i 81 kategorizirani su kao niskorizični, dok tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68 i 82 pripadaju visokorizičnim skupinama (7, 8). Najonkogeniji tipovi su HPV-16 i HPV-18 jer duga infekcija njima dovodi do premalignih i malignih promjena.

Humani papiloma virusi kategorizirani su u tri skupine na temelju vrste tkiva na koje zahvaćaju: kožni, mukozni i mukokutani. HPV tipovi koji zahvaćaju područja sluznice ciljaju na anogenitalne i aerodigestivne regije (usna šupljina i ždrijelo).

Kutani tipovi inficiraju epitel kože koji obično zahvaćaju područja na šakama i stopalima (7, 8). HPV tipovi 2, 27 i 57 mogu rjeđe uzrokovati infekcije kože, usne šupljine kao i lezije kod djece u anogenitalnom području.

Mukokutani genotipovi HPV-a prvenstveno zahvaćaju višeslojno pločasto tkivo. Površinski slojevi karakteriziraju pločasti epitel. Ključni genotipovi unutar ove kategorije su 4, 7, 26-29, 10, 37, 38, 41, 48 i 49 (7, 8).

Mukozni genotipovi pretežno obuhvaćaju višeslojni pločasti epitel. Među ovom kategorijom, ključni genotipovi uključuju tipove: 16 i 18, 11, 6, 13, 30-35, 39, 40, 42-45 i 51 (7, 8). Simptomi infekcije mogu varirati ovisno o razini izloženosti koju pojedinac doživljava. Infekcije u genitalnom području su jedne od najčešćih koje su bez simptoma i posljedica. Primarni uzrok raka donjeg dijela maternice u žena je HPV infekcija koja traje dulje od 2 godine. Razdoblje inkubacije može trajati od tri do četiri tjedna, a može trajati

nekoliko mjeseci čak i godina. Kod nekih osoba simptomi mogu biti blagi, dok se kod drugih mogu pojaviti tek kasnije tijekom godine nakon izlaganja virusu.

HPV može zaraziti bazalne epitelne stanice koje se nalaze u koži ili sluznici i kategoriziran je u kožne i mukozne tipove. Dok neki sojevi dovode do stvaranja bradavica, drugi su povezani sa značajnim rizikom koje može dovesti do invazivnog raka grlića maternice i prekanceroznih lezija. Međutim, samo kod nekih osoba zaraženih HPV infekcijom daljnji tijek napreduje prema invazivnom karcinomu grlića maternice (7, 8).

### **1.3. KLINIČKA SLIKA**

Kod tipova 1, 2 i 4, bolest se klinički očituje kao duboke bradavice smještene na područjima dlanova ili tabana, karakterizirane tvrdim, granularnim izraslinama koje se obično razvijaju u područjima koja su izložena najvećem pritisku (7, 8). Zbog pritiska koji se vrši na ove bradavice, one imaju tendenciju rasti ispod debelog, tvrdog sloja kože te nastaje žulj, odnosno callus.

Obične bradavice nalazimo kod tipova 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57 (7, 8) a mogu se pojaviti kao žuljevi ili mjehurići. Nalikuju malim, mesnatim tvorevinama bradavičastog izgleda koje se obično pojavljuju na području koje obuhvaća šaku i prste. Vrlo je rašireno među djecom i mladima kojima je imunitet oslabljen, a prijenos se događa dodirrom. Obično nestaju same od sebe nakon menstruacije ili se mogu lako ukloniti.

Kod tipova 3, 10, 27, 28, 41 i 49 nalazimo prisutnost ravnih plosnatih bradavica koje su sitne, mekše nego druge bradavice i imaju ravnu teksturu kože. Često ih se može pronaći više istovremeno obično na područjima lica, ruku i stopala, a češće su među djecom i mladim osobama. Mogu se pojaviti u nijansama ružičaste, svijetlo smeđe ili svijetlo žute boje (8).

Genitalne bradavice ili condyloma acuminata nalaze se u anogenitalnom području i one spadaju u najčešće prenosive bolesti (7, 8). Mogu biti sitne, gotovo nevidljive izbočine u boji kože ili se mogu razviti u oblik cvjetače i povećati se na veličinu od par centimetara. Mogu se ponekad razmnožavati i formirati skupinu bradavica koje nalikuju grozdovima (8).

Do 90 posto genitalnih bradavica uzrokovano je virusima HPV-a 6 i 11, a mogu uzrokovati tipovi 30, 40-45, 51, 5. Najpoznatiji predstavnici su virusi HPV-a 16 i 18 koji

dovode do karcinoma grlića maternice, stidnice, vulve, anusa i penisa. Do 70% karcinoma vrata maternice uzrokovano je virusima HPV-a 16 i 18, zajedno s tipovima 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i 69 (8).

Papilomi glasnica su benigni epitelni tumori koji nalikuju bradavicama, ali sami papilomi glasnica su rijetki. Za vrijeme trudnoće infekcija može biti prenesena s majke na novorođenče što se naziva respiratorna papilomatoza. Potencijalno premaligne promjene stanica su predstadij raka-displazije vrata maternice i uzrokuju ih tipovi 16, 18, 34, 39, 42, 55 (7, 8). Lezije u stanicama grlića maternice pokazuju na veću šansu razvoja karcinoma. Takve abnormalne promjene nisu rijetke i javljaju se u svim životnim dobima, a najučestalije su u žena između 20 i 30 godina. Bol, krvarenje, pojačan iscjedak i svrbež neki su od simptoma koji se mogu pojaviti stoga je potrebno javiti se ginekologu na pregled kako bi se otkrio uzrok ovakvog stanja te dijagnosticirala bolest.

Razlikuju se tri stupnja staničnih promjena: CIN I, CIN II i CIN III (cervikalna intraepitelna neoplazija) (7, 8):

- CIN I – označava blagu intraepitelnu neoplaziju
- CIN II – označava umjerenu intraepitelnu neoplaziju
- CIN III – označava tešku intraepitelnu neoplaziju

CIS se također može dijagnosticirati i donekle je klasificiran kao CIS III, što ukazuje na rak te ne dolazi do metastaziranja (7, 8). Postoji i vaginalna intraepitelna neoplazija (VAIN) koja predstavlja pretkancerozne promjene unutar epitela rodnice (9). Često se javlja kod već prekanceroznih lezija vulve i cerviksa. Zato je važno u svim slučajevima detaljno pregledati vaginu kod displazije vulve ili cerviksa i obrnuto (9). Vaginalne intraepitelne neoplazije mogu se podijeliti u tri vrste (9):

- VAIN 1 – označava blagu displaziju: stanične promjene (diskeratoza ili atipija), dolazi do odstupanja stanica od zdravog izgleda te se manifestiraju kao razlike u veličini i obliku. Osim staničnih promjena, dolazi i do promjena u području jezgre, te poremećenog sazrijevanja i odnosa između jezgre i citoplazme, izgleda i broja jezgri te načina na koji su jezgre usmjerene.
- VAIN 2 – označava umjerenu displaziju: gornje stanične promjene javljaju se u donji dio 2/3 epitelnih stanica te je najočitije sazrijevanje je u gornjoj trećini epitela.

- VAIN 3 – označava tešku displaziju: karakterizira je CIS i abnormalne promjene genitalnih bradavica. U ovom tipu displastične, nezrele stanice nalaze se u preko 2/3 epitelnih stanica. Stoga je VAIN prekursor nastanka raka vagine (9).

Intraepitelna neoplazija vulve (VIN) prekancerozna je abnormalnost pločastih epitelnih stanica. Za razliku od planocelularnog karcinoma vulve ne prodire kroz bazalni dio membrane epitela (9). Zloćudni potencijal VIN-ova nije točno određen iz tog razloga, pa je VIN-ove visokih stupnjeva nužno liječiti (9). U simptome VIN-a spadaju vaginalni svrbež, neugodnost u vaginalnom području, peckanje i dugotrajna nelagoda. Samim time imaju negativan učinak na kvalitetu života i seksualno ponašanje i u većini slučajeva to je VIN uzrokovan infekcijom HPV-a podtipova 16 i 18 (9).

Dobročudne bradavice i ravne lezije i mogu biti prisutne u bilo kojem području muškog genitalnog trakta donjeg dijela, a infekcija HPV-om rijetko dovodi do razvoja analnih intraepitelnih neoplazija (AIN) i penilnih (PIN) te raka (9). Ključni uzrok analnog karcinoma je analna infekcija s onkogenim genotipovima HPV-a, kao i za rak vrata maternice (9). Analna intraepitelna neoplazija može potaknuti analni karcinom (9). AIN može biti lezija nižeg stupnja (AIN 1) a može i uznapredovati do (AIN 2 i AIN 3) lezija višeg stupnja (9).

### **1.3.1. Karcinom vrata maternice**

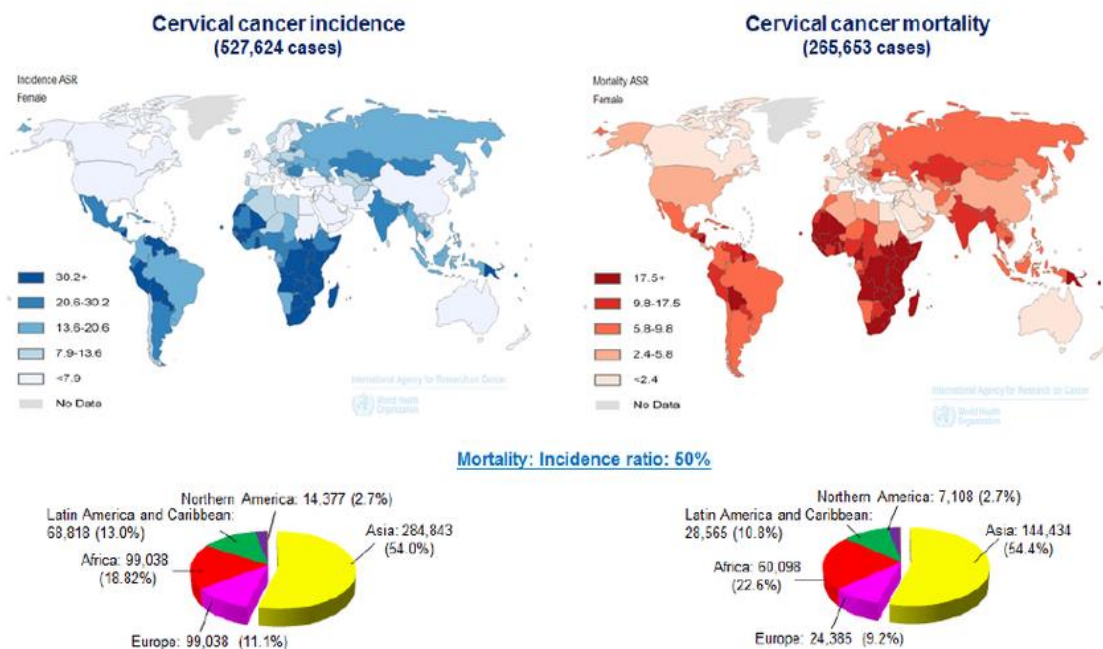
Karcinom vrata maternice posljednji je stadij HPV infekcije koja nije riješena. Definira se kao trajna prisutnost HPV DNK u ponovljenom testiranju uzoraka grlića maternice (10). U mnogim industrijskim zemljama prevalencija HPV infekcija kod mladih odraslih žena je čak 40-80%, a vjerojatnost da će se ikada susresti s HPV-om tijekom života je čak 80-90%. Većina ovih infekcija nestaje spontano bez kliničkih znakova ili simptoma (1).

Razdoblje između vrhunca HPV infekcije i pojave raka vrata maternice traje 20-40 godina. Ovaj dug vremenski period omogućava da početne infekcije i prekancerozne lezije budu idealne mete za probir i rano otkrivanje.

Redoviti probir omogućava otkrivanje promjena prije nego što postanu invazivne, čime se značajno smanjuje rizik od razvoja raka vrata maternice. Rano prepoznavanje prekanceroznih lezija omogućuje pravovremeno liječenje, što povećava šanse za uspješan

ishod i sprječava daljnje širenje bolesti. Time se značajno utječe na daljnji tijek liječenja i smanjuje se mortalitet povezan s ovom bolešću.

Unatoč značajnim prazninama u znanju, rak vrata maternice najbolje je shvaćen od svih vrsta raka i model sustava za karcinogenezu (11). Od procijenjenih 12,7 milijuna novih karcinoma koji su se pojavili u 2008. u cijelom svijetu, 4,8% se može pripisati HPV infekciji, sa znatno višom stopom incidencije i smrtnosti uočenim u zemljama u razvoju nego za razvijene zemlje (11).



**Slika 4:** Smrtnost i učestalost od karcinoma grlića maternice u svijetu u 2012; Zemljopisna distribucija prevalencije i smrtnosti od karcinoma grlića maternice (lijevo)-(desno) cijelog svijeta.

Izvor: <https://www.researchgate.net/profile/Nirmal-Rajasekaran/publication/277013203/figure/fig1/AS:294559444684801@1447239852189/Worldwide-cervical-cancer-incidence-and-mortality-in-2012-Geographical-distribution-of.png>

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2012. godini globalno su zabilježili oko 630 000 000 slučajeva HPV infekcija, od kojih je 190 milijuna predstavljalo kliničke infekcije koje su dovele do 528.000 novih slučajeva karcinoma vrata maternice i približno 266.000 smrtnih ishoda (11). Otprilike 85% slučajeva pripada zemljama u razvoju (11). Prema podacima smrtnosti iz Republike Hrvatske, u 2021. godini od karcinoma grlića



maternice u Hrvatskoj umrlo je 122 žena (stopa 6,1/100 000), od čega je 1/3 žena bilo mlađe životne dobi od 60 godina (2).

#### **1.4. PREVENCIJA INFEKCIJE HPV-OM**

Imunizacija, probir na rak grlića maternice, te redovito uzimanje papa-testova jedni su od glavnih čimbenika sprječavanja HPV infekcije (11, 12). Primarna prevencija protiv HPV infekcije podrazumijeva cijepljenje i zdravstveni odgoj u smislu opreznog i ne ranog stupanja u odnose i korištenje zaštite. U Hrvatskoj cjepivo je neobavezno ali je preporučeno pogotovo mladim osobama do 25 godina. Sekundarna prevencija raka vrata maternice ključna je za smanjenje incidencije ove bolesti. One se prvenstveno temelje na programima probira, usmjerenim na rano otkrivanje preinvazivnih promjena na vratu maternice (12).

Papa-test, odnosno citološki razmaz po Papanicolaou, najčešće je korištena metoda probira. Ovaj test omogućuje identifikaciju abnormalnih stanica koje mogu ukazivati na rane znakove prekanceroznih promjena ili karcinoma. Uz Papa-test, dostupno je i HPV testiranje, koje je od ključne važnosti za otkrivanje prisutnosti visokorizičnih vrsta HPV-a, vezani za nastanak karcinoma grlića maternice.

Hybrid Capture 2 HPV DNK test koristi se za dokazivanje infekcije niskog ili visokog rizika HPV infekcije, dok je PCR testiranje upotrebljavano za preciznu identifikaciju specifičnih genotipova HPV-a. Ove dijagnostičke metode pomažu u pravovremenom prepoznavanju potencijalno opasnih promjena, čime se značajno povećavaju šanse za uspješni daljnji tijek liječenja i samog sprječavanja razvoja invazivnog raka (11, 12).

#### **1.5. CJEPIVA PROTIV HPV-A**

Što se tiče cjepiva protiv HPV infekcija postoje tri vrste trenutno odobrenih cjepiva protiv HPV-a. Tu spadaju dvovalentna (Cervarix), četverovalentna (Gardasil, Silgard) i 9-valentna cjepiva (Gardasil 9) (13). Ona su učinkovita u smanjenju infekcije HPV-om i učestalosti bolesti povezanih sa samom infekcijom. Cjepiva daju profilaksu od tipova 18 te 16 sa najvećim potencijalom uzrokovanja karcinoma. Ova 3 cjepiva brane od infekcije HPV-

a tipova 16 i 18 koji izazivaju više od 70% raka vrata maternice i 90% karcinoma čmara (14). Najveći problemi imunizacije su nedostatak cjepiva u zemljama u razvoju, ograničenost učinka na razne tipove HPV-a, cijena i loš utjecaj na trenutnu infekciju (13).

Cjepiva protiv HPV infekcije dostupna su u početkom 2007 godine. Počelo je tako što je došlo kao preporučeno cijepljenje čije provođenje financiraju pojedine lokalne zajednice i grad Zagreb (2). Iza 2015. godine imunizacija je uvrštena u plan rutinske provedbe hrvatskog plana cijepljenja za učenike osmih razreda osnovnih škola (2).

HPV cjepivo sastoji se od prazne virusne ovojnice VLP (virus-like particles), te djeluje kao imunogeni čimbenik, ali nema sposobnost izazivanja infekcije (14). Proizvodnja cjepiva sastoji se od visoko pročišćenih L1 proteinskih čestica korištenjem rekombinantne tehnologije DNK (14). Protein L1 nalazi se na virusnoj kapsidi. Čestice nalikuju virusima, ali ne sadržavaju DNK virusa te se zato ne mogu razmnožavati ni uzrokovati bolest. Radi same sličnosti s virusom HPV-a, organizam ih vrlo lako i brzo uočava i proizvodi antitijela protiv njih (14).

Jedina glavna razlika između njih je sekundarna potporna terapija, tj. primjena Gardasila koji ima dodatak aluminijevog hidrofosfata sulfata. Aluminij hidroksid se nalazi u Cervarixu sa monofosforilomlipidom A (14). Cjepivo Gardasil zaustavlja približno 90% raka vrata maternice, odnosno oko 70 do 80% prekanceroznih promjena na vratu maternice, oko 90% anogenitalnih bradavica i smanjuje učestalost nekontroliranog rasta tkiva vagine, vulve i anusa (14).

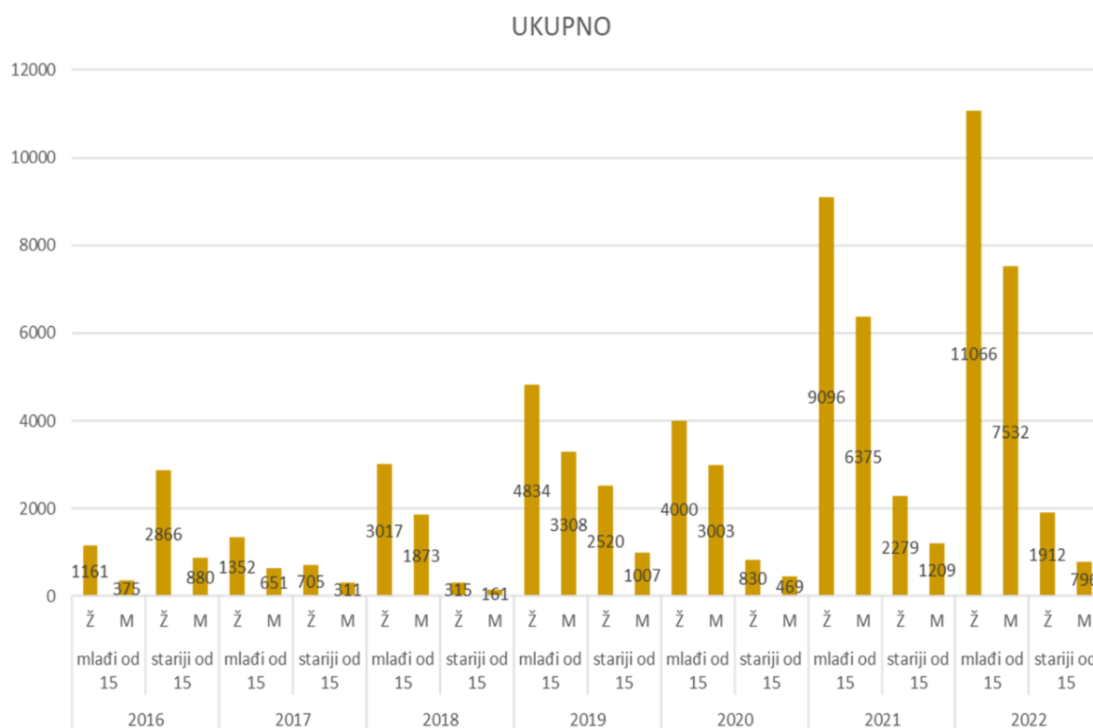
Cervarix cjepivo namijenjeno je dječacima i djevojčicama sa 9 godina i starijim radi sprječavanja od virusa HPV-a, rizičnih tipova 16 i 18 (14). Ovo cjepivo nudi zaštitu od raka grlića maternice i anusa te prekanceroznih lezija koje se mogu razviti u vulvi, vagini, cerviksu, i anusu (14). Cjepivo se aplicira u 2 ili 3 doze (14). Za osobe u dobi od 9 do 14 godina prihvatljivo je dati samo 2 doze u razmaku od šest mjeseci od početne doze, s maksimalnim vremenskim periodom od 13 mjeseci (14). Adolescentima starijim od 15 godina preporučuju se tri doze (14). Druga doza se daje mjesec dana nakon prve. Između druge i treće doze, nakon početne doze, potrebno je da prođe najmanje pet mjeseci (14).

Cjepivo Gardasil namijenjeno je prevenciji prekanceroznih lezija genitalnog područja i sadrži pročišćene bjelančevine iz četiri tipa HPV-a (16, 6, 11 i 18). Služi za osobe životne

dobi od 9 godina i starije. Gardasil se može primijeniti u dvije doze u razmaku od 6 mjeseci a ako je razmak kraći potrebna je treća doza (14). U pravilu, adolescenti stariji od 14 godina ispunjavaju uvjete za ovo cijepljenje uz uvjet da se druga doza primijeni nakon 2 mjeseca od prve doze i posljednja 4 mjeseca od prethodnog puta (14). Gardasil stvara niži i kraći imunološki odgovor protiv uzročnika adenokarcinoma, odnosno tipova HPV-a 18 i 45 (14).

9-valentno cjepivo Gardasil namijenjeno je za sprječavanje nastanka premalignih lezija cervikalnog područja, vulve, vagine i analnih premalignih lezija i karcinoma u žena te i muškaraca (14).

Što se tiče učinkovitosti cjepiva, Cervarix i Gardasil pokazali su stope učinkovitosti od 96%, odnosno 94%, u kontrolnoj procjeni provedenoj nakon 4 do 6 mjeseci. Oba su cjepiva također pokazala značajnih 98% uspješnosti protiv razvoja CIN2 povezanih sa tipovima HPV-a visokog rizika 18 te tipa 16 (13).



**Slika 5:** Sveukupne doze HPV cjepiva upotrijebljene u Hrvatskoj za učenike iz osnovne škole, srednje škole i svih studenata

Izvor: HZJZ <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/09/graf-hpv-2048x1266.png>

Brojke procijepljene mladeži se mnogo povećao od 2016. godine kada je broj cijepljenih prvom dozom iznosio 5282 dok je broj cijepljenih prvom dozom u 2022. godini narastao na 21.306 (slika 5) (15).

Od školske godine 2015./2016. cjelokupna populacija osmih razreda u Republici Hrvatskoj ima pravo na dobrovoljno i besplatno cijepljenje (15). Uz nekoliko gradova i općina koje nude besplatna cijepjenja u proteklom desetljeću, može se pohvaliti dobra iskustva s cijepljenjem protiv HPV-a u Hrvatskoj (15). Također, od 2019. besplatno je cijepljenje za one starije od osmog razreda osnovne škole i za osobe do 25 godina starosti, ovisno o dostupnosti cjepiva i (15).

## **1.6. DIJAGNOSTIKA**

Prije postavljanja dijagnoze infekcije HPV-om, žene bi prvo trebale obaviti ginekološki pregled, gdje se na temelju kliničke slike može postaviti sumnja na osnovnu bolest. Ginekološki pregled omogućava liječniku da prepozna promjene na cerviksu i drugim dijelovima genitalnog sustava, što može ukazivati na prisutnost HPV infekcije. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti atipičnim, pigmentiranim, rjeđim oblicima rasta pogotovo ako i krvare. Često su otporni na standardne terapije. Ovakvi slučajevi zahtijevaju dodatnu pažnju zbog svoje agresivnije prirode i većeg rizika od razvoja u karcinom.

Ako liječnik tijekom pregleda posumnja na prisutnost displasičnih lezija, koje mogu predstavljati prekancerozne promjene, nužno je provesti biopsiju. Uzorak tkiva se zatim šalje na patohistološku (PHD) analizu kako bi se identificirala priroda lezije i potvrdila dijagnoza (11). Najčešće se radi o benignim lezijama povezanim s HPV tipovima 16 i 18, koji su najčešći visoko rizični tipovi povezani s razvojem karcinoma cerviksa (11, 12).

Profilaksa te preventivni programi u koje spadaju HPV testiranje i citološki razmaz po Papanicolaou (PAPA test), igraju ključnu ulogu u ranom otkrivanju potencijalno opasnih promjena. Međutim, ovi programi nisu uniformni u svim zemljama. Postoje razlike u učestalosti testiranja, dostupnosti probira i broju žena koje sudjeluju u programima, što izravno utječe na uspješnost u smanjenju incidencije i mortaliteta povezanih s karcinomom cerviksa (11, 12).

Papa test predstavlja najbolji način testa kojem se smanjuje rizik od nastanka invazivnog karcinoma cerviksa ukoliko se na vrijeme otkrije i učini (16). Uvođenje i provedba ovog testa kao dijela strukturiranog probira doveli su do smanjenja smrtnosti od raka vrata maternice za više od 80% u zadnjih 50 godina, te je time Papa test ostao jedna od najuspješnijih metoda probira u medicini (16).

Glavni problemi u uspješnosti sekundarne prevencije je nedovoljno sudjelovanje žena u redovitim ginekološkim pregledima te samim time smanjenje učinkovitosti otkrivanja i liječenja prekanceroznih promjena na vrijeme.

## **1.7. LIJEČENJE**

Nažalost, specifična antivirusna terapija za HPV još uvijek ne postoji (13). Iako se mnoge lezije mogu uspješno tretirati, problem recidiva ostaje značajan, zato je jedini način konačnog izliječenja kirurška metoda (13).

Metodu i tijek liječenja oblikuju različiti čimbenici, uključujući veličinu tumora, stadij i histološke karakteristike kao što je zahvaćenost limfnih čvorova, te moguće komplikacije nakon operacije ili zračenja. Osim toga, na sposobnost uklanjanja infekcije mogu utjecati genetska predispozicija, učestalost ponovne infekcije, povezanost s više tipova HPV infekcija istovremeno, hormonske razine i imunološki odgovor.

Postoji smjernica koja je ažurirana verzija Europskih smjernica za liječenje anogenitalnih bradavica iz 2011 godine (17). Ona pruža smjernice za najbolju praksu u skrbi za pacijente s anogenitalnim bradavicama, uključujući preporuke utemeljene na dokazima o dijagnozi, liječenju, praćenju i savjetima za pacijente (17).

Liječiti se može klinički pomoću raznih postupaka i preparata. Trikloroctena kiselina (TCA) kemijski je razorno sredstvo (13). Primjenjuje se na tjednoj bazi u trajanju od dva do pet mjeseci. Mogu ga primjenjivati i trudnice (13). Tu također spada (17, 18):

- Krioterapija koja se koristi za uklanjanje anogenitalnih bradavica. Ova metoda koristi ekstremno niske temperature za zamrzavanje tkiva i okolnih 5mm i uništavanje abnormalnog tkiva. Prednosti krioterapije uključuju jednostavnost

postupka i mogućnost primjene u ambulantnim uvjetima, no ona može biti praćena bolom i stvaranjem ožiljaka (17, 18). Postoji i ablacija tkiva snopom lasera ugljičnim dioksidom koja je isto tako uspješna poput krioterapije, a tkivo lakše zacjeljuje uz manje distorzije, ali je postupak skuplji (17, 18).

- Laserska terapija koristi intenzivnu svjetlosnu energiju za ciljanje i uništavanje zahvaćenog tkiva. Ova metoda je vrlo precizna i može se koristiti za uklanjanje lezija koje su teško dostupne drugim metodama (17, 18).
- Kirurške metode, poput ekscizije (izrezivanja lezije), koriste se kada su druge metode neuspješne ili kada je potrebna trajna eliminacija bradavica. Kirurška ekscizija radi se u lokalnoj anesteziji, te omogućava potpuno uklanjanje lezija, ali zato nosi rizik od ožiljaka i recidiva, budući da je HPV virus teško potpuno eliminirati iz organizma (18). Pri primjeni adrenalina za umanjeње krvarenja u penisu i klitorisnu nužan je oprez zbog mogućeg rizika od nekroze (18). Male lezije mogu se izrezati škarama, skalpelom ili kiretažom, a ovaj pristup primjenjiv je i za pendukularne bradavice (18). Kod većih lezija ili onih koje se nalaze na osjetljivim područjima kao što je analni otvor ili u pedijatrijskih pacijenata, preporučljivo je izvesti zahvat u općoj anesteziji (18).
- Elektrokauterizacija koristi električnu struju za spaljivanje zaraženog tkiva, također je efikasna metoda, ali može izazvati bol i zahtijeva vrijeme oporavka (18).

Elektrokirurški postupci ekscizije petljom sada se smatraju preferiranim tretmanom za neinvazivne lezije. U ovim se postupcima električki nabijena žica koristi za izrezivanje zone transformacije i distalnog endocervikalnog kanala. Jeftiniji je od laserske terapije i čuva izrezano tkivo za histološki pregled rubnog statusa.

Liječiti se može i kod kuće. To podrazumijeva lokalno liječenje kožnih reakcija poput svrbeža, peckanja, erozija i boli (13, 18). Liječenje podrazumijeva upotrebu otopina i masti a tu spadaju: podofilotoksin, imikvimod i sinekatehin (13, 18).

Podofilotoksin, dostupan kao 0,5% otopina, treba primijeniti izravno na lezije 2 puta dnevno tijekom tri dana, nakon čega slijedi pauza od četiri dana, a može se nastaviti do četiri ili pet tjedana. Ovaj tretman je posebno učinkovit za lezije na penisu koje traju od tri do šest tjedna, dok se 0.15% krema najčešće koristi kod vulvarnih i analnih bradavica u vremenskom

periodu od 4 tjedna (18). Stope povrata bradavica nakon podofiltoksina idu od 6 do 100% poslije izliječenja u periodu od 8 do 21 tjedana (18). U trudnoći je zabranjena upotreba (18).

Krema imikvimod nanosi se direktno na bradavice 3 puta tjedno prije odlaska na spavanje i ispere se sapunom i vodom između 6 i 10 sati kasnije. S liječenje se nastavlja do potpunog nestanka bradavica ili do najduže 16 tjedana. Lokalne upalne reakcije na mjestu liječenja su česte i mogu prethoditi odgovoru na liječenje (18).

Sinekatehin 15% mast je dobivena iz biljnog ekstrakta lista zelenog čaja. Upotrebljava se 3 puta dnevno do 4 mjeseca. Stope vraćanja su niske 6-9% iza 12 tjedana. Kontraindicirana je u trudnoći (18).

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je prikaz procijepljenosti protiv HPV-a školske populacije, mladeži i adolescenata od 2018. do 2022. godine pomoću podataka iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) Splitsko-dalmatinske županije. Analiza ovih podataka pomoći će i u razumijevanju trendova u procijepljenosti, utjecaja same pandemije COVID-19 na stope cijepljenja te upoznavanju novih izazova i mogućnosti za poboljšanje cijepljenja u budućnosti.



### **3. ISPITANICI I METODE**

U istraživanju je korišten zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. g (djelatnost zdravstvene zaštite (ZZ) školske djece, mladeži i studenata) te su uzeti statistički podaci o brojkama cijepljenih.

## 4. REZULTATI

Prikazani rezultati su dobiveni iz hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2022. godinu (djelatnost zdravstvene zaštite školske djece, mladeži i studenata). Dobiveni rezultati su prikazani tablično i grafički.

**Tablica 1:** Procijepljenost protiv HPV infekcije u školskoj populaciji iz Splitsko-dalmatinske županije od 2018.-2019. godine

2018.-2019.			
Školska populacija	Osnovna škola	Srednja škola	Viša škola
Utrošene doze cjepiva	432	374	64

Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da je 2018. godine broj cijepljene osnovnoškolske djece iznosio 432, srednjoškolske djece 374 a visoke škole 64 (Tablica 1).

**Tablica 2:** Procijepljenost protiv HPV infekcije u školskoj populaciji iz Splitsko-dalmatinske županije od 2019.-2020. godine

2019.-2020.			
Školska populacija	Osnovna škola	Srednja škola	Viša škola
Utrošene doze cjepiva	616	449	154

U 2019. godini skoro je duplo više djece cijepljeno. U osnovnoj školi zabilježeno je 616 djece, u srednjoj školi 449 a u visokoj čak 154 (Tablica 2).

**Tablica 3:** Procijepljenost protiv HPV infekcije u školskoj populaciji iz Splitsko-dalmatinske županije od 2020.-2021. godine

2020.-2021.			
Školska populacija	Osnovna škola	Srednja škola	Viša škola

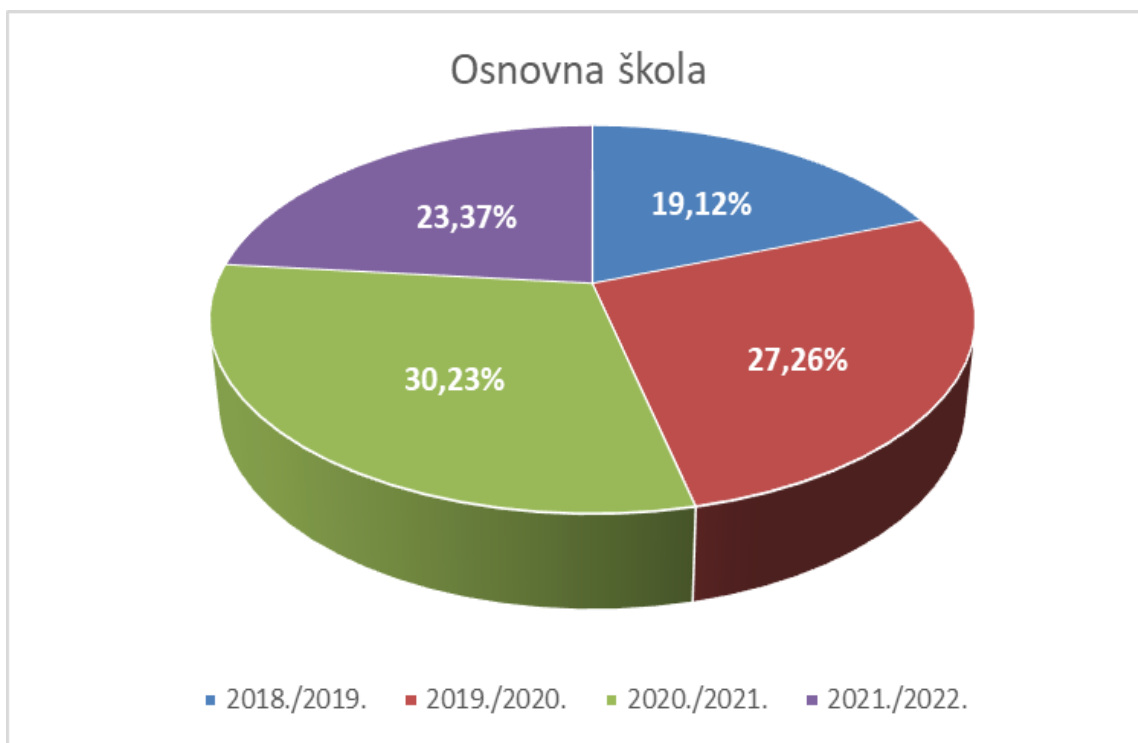
Utrošene doze cjepiva	683	305	113
-----------------------	-----	-----	-----

Treća tablica za 2020. godinu prikazuje pad broja cijepljenih u srednjoj i višoj školi. Osnovna škola zabilježava 683, srednja škola 305 djece dok viša škola 113 (Tablica 3).

**Tablica 4:** Procijepljenost protiv HPV infekcije u školskoj populaciji iz Splitsko-dalmatinske županije od 2021.-2022. godine

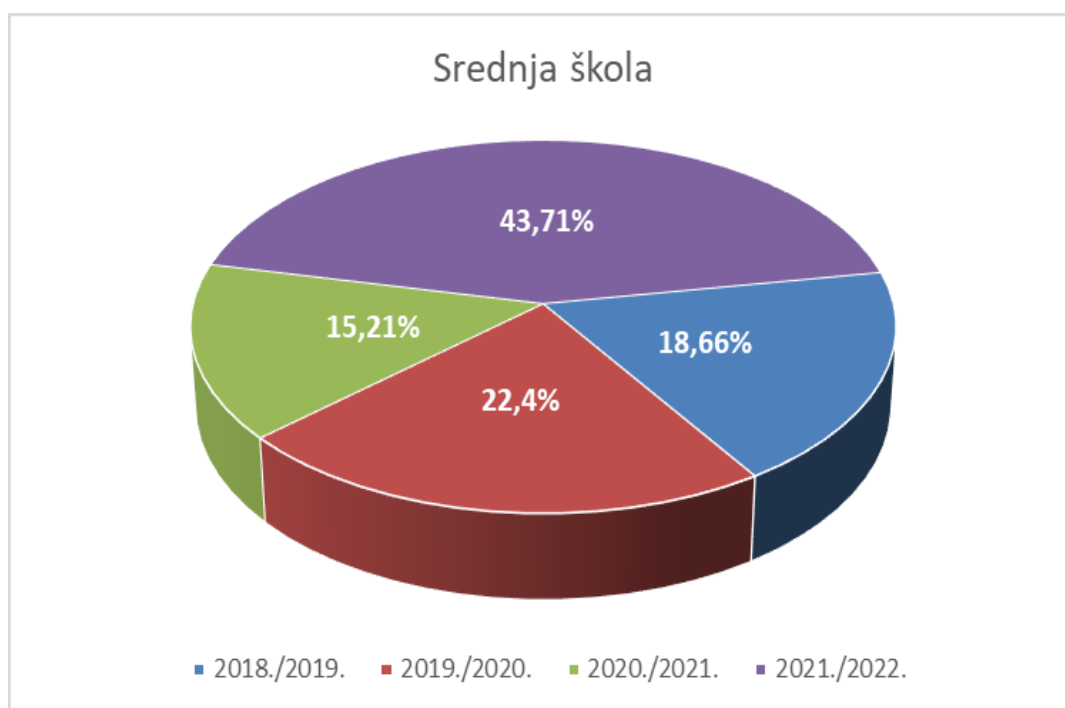
2021.-2022.			
Školska populacija	Osnovna škola	Srednja škola	Viša škola
Utrošene doze cjepiva	528	876	398

U posljednjoj istrazenoj 2021. godini možemo vidjeti iz tablice 4 da je najviše cijepljenih. Iz osnovne škole broj je iznosio 528, srednjoškolaca 876, dok viša škola zabilježava čak 398 cijepljene populacije (Tablica 4).



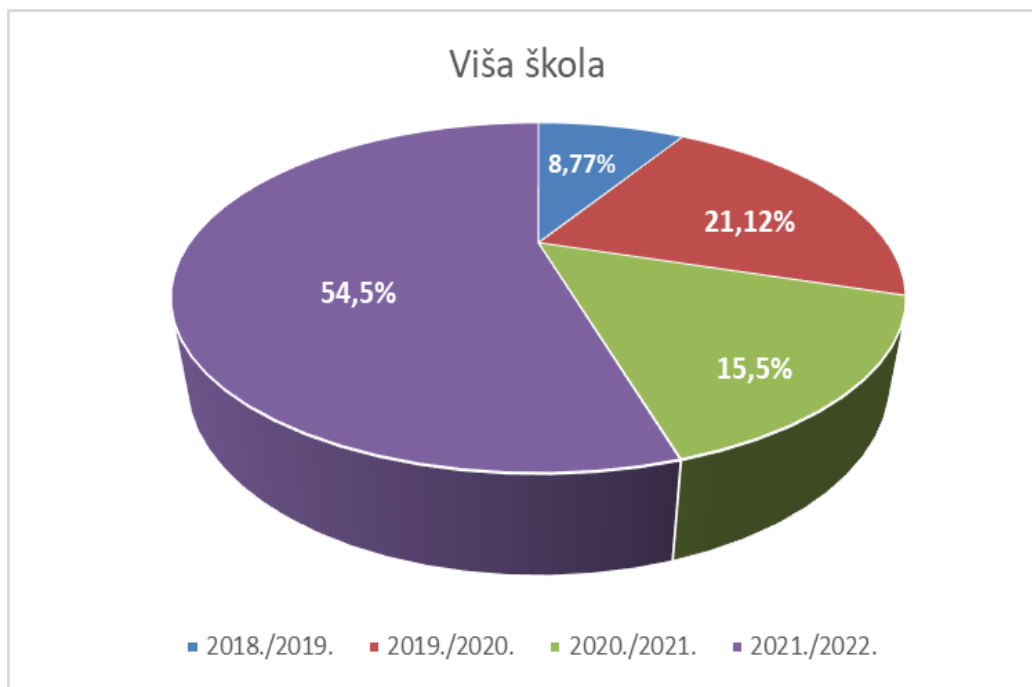
**Slika 6:** Grafički prikaz ukupnog postotka procijepljenosti učenika osnovne škole u razdoblju od 2018.-2022. godine

U prvom grafičkom prikazu možemo primijetiti da je u 2018./2019. godini postotak cijepljene djece iz osnovne škole iznosi 19,12%. U 2019./2020. godini postotak je porastao na 27,26%. Nakon toga kroz 2020./2021. dolazi do pada broja cijepljenih na 23,37%. Posljednje godine 2021./2022. postotak raste na čak 30,23% (Slika 6).



**Slika 6:** Grafički prikaz ukupnog postotka procijepljenosti učenika srednje škole u razdoblju od 2018.-2022. godine

Drugi grafički prikaz prikazuje postotak procijepljenih srednjoškolaca. U 2018./2019. postotak je iznosio 18,66%. Sljedeće 2019./2020. godine postotak je porastao na 22,4%. U 2020./2021. ponovno dolazi do značajnog pada postotka na 15,21%. Posljednju 2021./2022. godine postotak se povećava za više od duplo, na 43,71% (Slika 7).

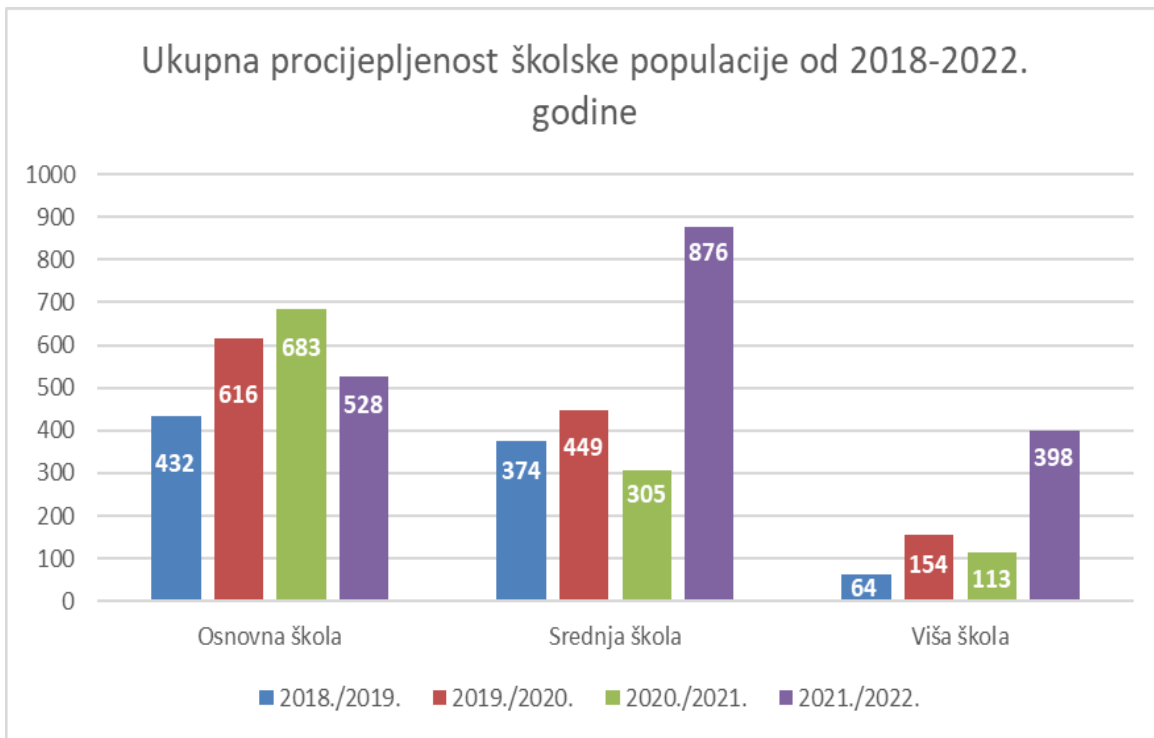


**Slika 7:** Grafički prikaz ukupnog postotka procijepljenosti učenika više škole u razdoblju od 2018.-2022. godine

Treći graf prikazuje procijepljenost studenata više škole. Godina 2018/2019 bilježi postotak od samo 8,77%. Sljedeća 2019/2020 godina bilježi 21,12%. U 2020/2021 dolazi do ponovnog pada procijepljenih na postotak od 15,5%. Posljednja 2021/2022 godina bilježi čak tri puta veći postotak od 54,5% (Slika 8).

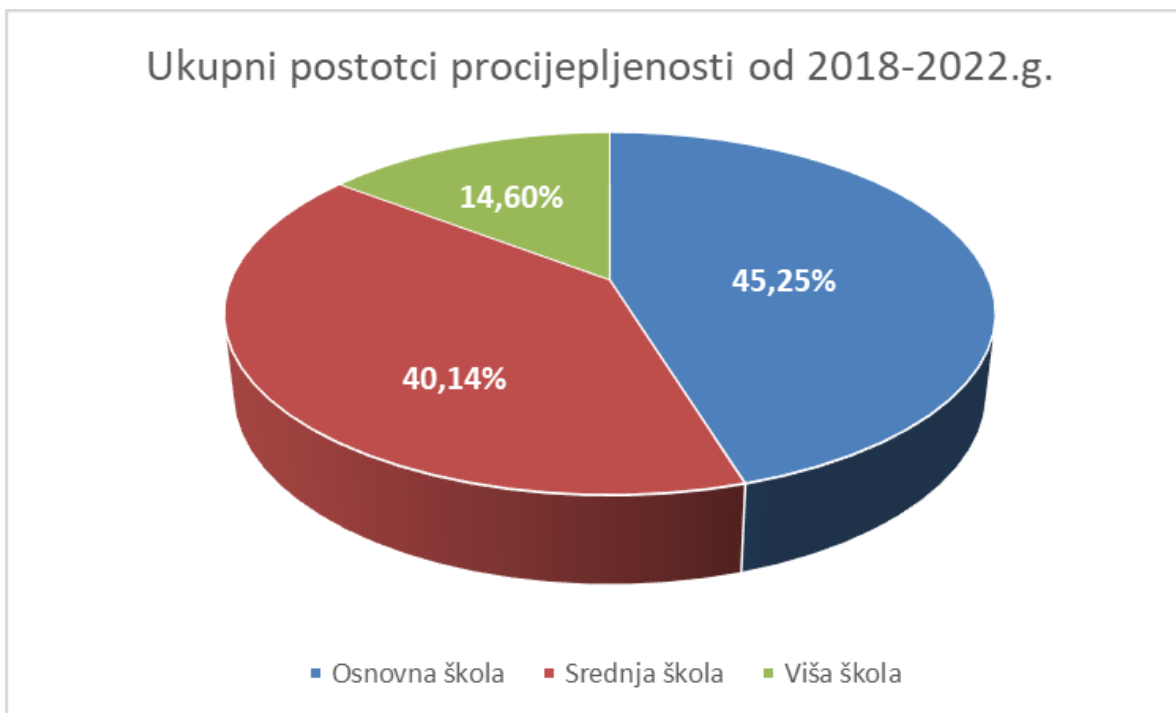
**Tablica 5:** Ukupna procijepljenost protiv HPV infekcije u školske populacije Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2018.-2022. godine

Godina	Osnovna škola	Srednja škola	Viša škola	Ukupno
2018./2019.	432	374	64	870
2019./2020.	616	449	154	1219
2020./2021.	683	305	113	1101
2021./2022.	528	876	398	1802
Ukupno	2259	2004	729	4992



**Slika 8:** Grafički prikaz ukupne procijepljenosti protiv HPV-a Splitsko-dalmatinske županije cijele školske populacije u brojkama u razdoblju od 2018.-2022. godine

Možemo primijetiti da je godina 2018/2019 obilježila najmanju procijepljenost djece iz osnovne škole (Tablica 5., Slika 9). Što se tiče srednje škole procijepljenost je znatno pala u 2020/2021 godini (Tablica 5., Slika 9). Rezultati pokazuju da je najmanje ukupnih cijepjenih studenata viših škola kroz i 2020/2021 godinu (Tablica 5., Slika 9). U osnovnoj, srednjoj i višoj školi 2018/2019 ukupno je 870 od 4992 djece procijepljeno što iznosi 17,42% (Tablica 5., Slika 9). U 2019/2020 godini ukupni postotak cijepjene školske 1219 od 4992 populacije raste na 24,41% (Tablica 5., Slika 9). U vrijeme Covida 2020/2021 godine ukupna procijepljenost zabilježava 1101 djece što znači pad na 22,05% a u 2021/2022 porast ukupno cijepjene školske populacije od čak 1802 na 4992 postotak od 36,09% (Tablica 5., Slika 9). Možemo primijetiti da se postotak cijepjenih kroz 2020/2021 pada te nakon toga ponovno raste (Tablica 5., Slika 9).



**Slika 9:** Grafički prikaz ukupne procijepljenosti protiv HPV-a Splitsko-dalmatinske županije u postotcima cijele školske populacije u razdoblju od 2018.-2022. godine

Gledajući na školsku dob možemo iz grafa 4 zaključiti da je u 4 godine provedenog istraživanja najmanje cijepljenih studenata viših škola dok je najviši postotak cijepljenih iz osnovne škole u sve 4 godine zajedno (Slika 10).

## 5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja pokazali su kako je od 2018. do 2019. godine, HZJZ Splitsko-dalmatinske županije bilježio postepeni porast procijepljenosti protiv HPV-a među školskom populacijom, zatim pad za vrijeme te ponovni porast poslije pandemije Covida. Cijepljenje je obuhvatilo djevojčice i dječake u osnovnim, srednjim školama i višim školama. 2018/2019 godina obilježila najmanju procijepljenost djece iz osnovne škole. U 2019/2020 godini ukupni postotak cijepljene školske populacije raste. Za vrijeme Covida godine 2020/2021 zabilježava se pad procijepljene djece a u 2021/2022 porast ukupno cijepljene školske populacije.

Jedno provedeno istraživanje se baziralo na znanje žena o karcinomu maternice, znanje žena o raku vrata maternice te općenito o HPV-u. U istraživanju su rezultati ispitanica veliki o samom znanju i razumijevanju bolesti, a što se tiče znanja je manje je ispitanica koje nisu znale o ispitanoj temi. Znanje žena o sprječavanju karcinoma maternice se pokazalo dobrim te upoznatost sa odlascima na ginekološke preglede radi sprječavanja nastanka i ranog otkrivanja bolesti ako je ima (19). Studija je pokazala da nema značajne razlike u svijesti žena i razumijevanju prevencije raka vrata maternice na temelju njihovog mjesta stanovanja, bilo urbano ili ruralno. Anketa je dala zadovoljavajuće rezultate, s velikom većinom. Prema podacima, značajnih 74,4% ispitanica godišnje odlazi na ginekološke preglede koji uključuju i Papa test (19). Rad je uspoređivao i žene iz Saudijske Arabije koje su za razliku od Hrvatske, dosta manje informirane o HPV-u i samoj važnosti odlazaka na ginekološke preglede. To također prati i ovaj rad jer se spominje kako je u Europi manji nego u Aziji. O HPV temi ogroman postotak ispitanica (97,7%) je čuo za postojanje infekcije HPV-om (19).

Drugo istraživanje usmjereno je na prevalenciju HPV-a u uzorcima vrata maternice u Republici Hrvatskoj, otkrivajući da je južna Hrvatska bilježila najveću stopu HPV infekcije (9). Nadalje, stope pozitivnosti za HPV tipove 18 i 31 pokazale su male varijacije u usporedbi s nalazima studija provedenih u sjevernoj Hrvatskoj (9). Ova varijacija pokazuje da geografski i okolišni čimbenici mogu utjecati na prevalenciju određenih tipova HPV-a. U navedenoj studiji bilo je ukupno 406 uzoraka koji su bili pozitivni na HPV. Među njima, HPV 16 identificiran je kao najrašireniji soj u 30,8% slučajeva, zatim HPV 18 s 22,2%, HPV



31 s 6,7%, HPV 33 s 3,2%, HPV 52 s 2,5%, HPV 45 s 1,7% , a HPV 59 na 1,2% (9). S obzirom na broj procijepljenih u Splitsko-dalmatinskoj županiji može se zaključiti da i procijepljenost utječe na sam broj pozitivnih uzoraka (9).

Treće istraživanje pokazalo je da je među 126 učenika završnih razreda srednjih škola u gradu Sinju procijepljenost iznosila 44,68%, a među njima je 71,43% učenica (20). Većina ispitanika dolazi iz srednjih škola četvrtog razreda sa postotkom procijepljenosti od 54,76%, dok ih je samo 11,11% iz trogodišnjih srednjih škola (20). Osim toga, 20,64% sudionika izjavilo je da je cijepjeno protiv HPV-a, a 30,16% nije bilo sigurno u pogledu svog statusa cijepjenja u vezi s HPV-om (20). U usporedbi s ovim istraživanjem, utvrđuje se točnost podataka procijepljenosti učenika srednjih škola u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

U zasebnoj studiji provedenoj na 24 lokacije u Španjolskoj prisustvovalo je 1405 osoba. Među ispitanicima su djevojčice i dječaci prosječne dobi od 11 godina od kojih je 27,83% primilo cjepivo protiv HPV-a, uz primjetan nerazmjer u stopama cijepjenja između spolova. 87,98% djevojčica je cijepjeno u usporedbi s 12,02% dječaka (20). Značajan broj sudionika treće studije nije bio cijepjen protiv HPV-a, njih 49,21%, a 30,16%, nije bio siguran u svoj status cijepjenja u vezi s HPV-om, dok je samo 20,64% potvrdilo da je primilo cjepivo (20). Može se zaključiti da ovo istraživanje prati procijepljenost među populacijom djece od 11 godina. Rezultati istraživanja HPV uzoraka u Libanonu Uzorak od 3000 studentica u dobi od 18 godina i starijih pokazao je općenito pozitivne stavove prema cijepljenju protiv HPV-a (20). Većina ispitanih studentica (62,1%) smatra da libanonske studentice imaju velike šanse za zarazu HPV-om te 76,0% da bi svi ginekolozi trebali preporučiti cjepivo (20). Slični rezultati pronađeni su u studiji na 19-20-godišnjim studentima medicinskih sestara na Sveučilištu Santiago de Compostela u Španjolskoj, dok je 44,4% od 422 studenata u školama u Ambou, Etiopija imalo negativne stavove prema cijepljenju protiv HPV-a (20). Uspoređujući ovaj rad, može se zaključiti da je procijepljenost u Splitsko-dalmatinskoj županiji znatno niža nego u Libanonu.

U istraživanju u Valenciji u Španjolskoj otkriveno je da 75,6% adolescentica ima pozitivan stav prema cijepljenju, dok se 1% u potpunosti protivi, a 2,4% pokazuje nedostatak pozitivnosti. Također, 21,0% ovih djevojaka izrazilo je ravnodušnost prema cijepljenju, što ukazuje na sličnost njihovih vlastitih uvjerenja o cijepljenju i uvjerenja njihovih vršnjaka

(20). Uspoređujući sa Španjolskom (Valencijom), postotak procijepljenih studenata viših škola Splitsko-dalmatinske županije je brojkama bliži.

Četvrto istraživanje uključivalo je provođenje upitnika o cijepljenju protiv HPV-a među studentima medicine splitskog sveučilišta (9). Rezultati su pokazali da je samo 21,1% tih učenika bilo potpuno cijepljeno, dok je 9,2% primilo jednu ili dvije doze cjepiva (9). Značajan dio studentske populacije, njih 69,1%, nije bio cijepljen protiv HPV infekcije (9). U anketi među studentima medicine u Teksasu uočen je sličan trend, pri čemu je 58% izjavilo da nisu primili nikakve doze cjepiva (9). Istraživanje provedeno u Španjolskoj odražava ove nalaze, otkrivajući da je 49,5% studenata medicine cijepljeno (9). Studije iz Ukrajine i Turske izvijestile su o vrlo niskim stopama cijepljenja među studentima medicine, sa samo 1,7% odnosno 3% (9). Kada se usporede stope procijepljenosti splitskih studenata medicine s onima u razvijenim zemljama poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Španjolske, kao i s rezultatima iz Turske i Ukrajine, može se zaključiti da je u Splitsko-dalmatinskoj županiji procijepljenost studenata nije velika u usporedbi na Španjolsku. Iako su studenti u Splitu znatno manje cijepljeni od svojih kolega u razvijenim zemljama, oni ipak pokazuju višu stopu cijepljenosti od nekih drugih zemalja u razvoju. To pokazuje važnost za promicanje programa cijepljenja u Republici Hrvatskoj (RH).

Prije pandemije, od 2018. do 2019. godine, HZJZ Splitsko-dalmatinske županije bilježi postepeni porast procijepljenosti protiv HPV-a među školskom populacijom. Prema rezultatima HZJZ-a, procijepljenost protiv HPV-a značajno je opala tijekom 2020. i 2021. godine. U vrijeme pandemije Covida pristup zdravstvenim uslugama je bio onemogućen i samim time procijepljenost je bila u padu. Ovaj rad pruža osnovu za daljnji nastavak istraživanja i za poticanje te promoviranje povećanja procijepljenosti mladeži protiv HPV-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

## 6. ZAKLJUČAK

Humani papiloma virus (HPV) najčešća je spolno prenosiva infekcija u svijetu s velikim negativnim utjecajem na društveni život pojedinca. Mlada populacija posebno je ranjiva na infekciju HPV-om zbog raznih čimbenika koji uključuju na loše rizično seksualno ponašanje, učestale promjene partnera te nezaštićeni spolni odnosi. Njihova nedovoljna informiranost o spolno prenosivim bolestima, kao i pogrešni stavovi prema osobnoj zaštiti i prevenciji, dodatno doprinose riziku za infekciju HPV-om.

Osim toga, socijalni pritisak, kojem su mladi često izloženi, potiče ih na donošenje impulzivnih odluka, dok današnji način života koji je usmjeren na trenutna zadovoljstva, često dovodi do zanemarivanja dugoročnih zdravstvenih posljedica. Mladi također često misle da su nepobjedivi te smatraju da su imuni na ozbiljne zdravstvene probleme, što smanjuje njihovu motivaciju za sudjelovanje u preventivnim mjerama poput cijepljenja ili redovitih zdravstvenih pregleda.

S obzirom da infekcija HPV-om dovodi do raka grlića maternice, primjena cjepiva, uz stalnu edukaciju i redovite ginekološke preglede spolno aktivnih djevojaka, ključna je za primarnu prevenciju u slučaju identificiranja raka.

Vrlo važnu ulogu u tome imaju timovi školske medicine, nastavnog zavoda za javno zdravstvo te nastave u školama. U budućim vremenima ako se edukacija ne poveća, infekcije HPV-om mogle bi samo rasti. Zato je potrebno više pristupiti u edukaciji, prevenciji i zaštiti populacije. Od velike važnosti je također cijepljenje jer ukoliko nema infekcije, cjepivo može uvelike pomoći da antitijela reagiraju i spriječe bolest.

Način života, higijena te siromaštvo su među značajnima uzrocima prijenosa svih spolno prenosivih infekcija, pa tako i HPV-a. Zato je u zemljama u razvoju i dalje velik broj zaraženih.

Medicinske sestre i drugi zdravstveni djelatnici trebaju se fokusirati na učinkovitu komunikaciju s pacijentima, naglašavajući važnost rutinskih pregleda i preventivnih ginekoloških pregleda. Mimoze su same po sebi nježne i simboliziraju krhko žensko zdravlje čime se obilježava Dan mimoze svake treće subote u siječnju.

## 7. LITERATURA

1. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetič V. Humani papiloma virus (HPV): Prevencija – cijepljenje – liječenje. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2009 [pristupljeno 30.08.2024.];45(1):49-55. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/34695>
2. Andrija Štampar HZJZ cijepljenje (Internet): Dostupno na- <https://stampar.hr/hr/vase-zdravlje/hpv-i-rak-vrata-maternice-otkrijte-rizik-na-vrijeme>
3. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028. PMID: 33553082; PMCID: PMC7855977. – Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553082/>
4. Fernandes JV, Galvão de Araújo JM, de Medeiros Fernandes T. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2013;5:1-12 Dostupno na- <https://doi.org/10.2147/OAJCT.S37741>
5. Verssimo J, de Medeiros Fernandes TAA. Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis [Internet]. *Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective*. InTech; 2012. Dostupno na- <http://dx.doi.org/10.5772/27154> -
6. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, Hosseini R, Eskandari N. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol*. 2022 Jan 27;12:805695. doi: 10.3389/fimmu.2021.805695. PMID: 35154080; PMCID: PMC8828558. – Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8828558/>
7. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2009 Jun;73(2):348-70. doi:

- 10.1128/MMBR.00033-08. PMID: 19487731; PMCID: PMC2698414. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487731/>
8. Zavod za javno zdravstvo dubrovačko-neretvanske županije ZZJZDNZ- HPV infekcija (Internet) Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/spolnost-i-zdravlje/921>
  9. Dragun P. Učestalost HPV infekcije u žena Splitsko-dalmatinske županije [Završni rad]. Split: Sveučilište u Splitu; 2019 [pristupljeno 24.08.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:075812>
  10. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006 May;110(5):525-41. doi: 10.1042/CS20050369. PMID: 16597322. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16597322/>
  11. Jung HS, Rajasekaran N, Ju W, Shin YK. Human Papillomavirus: Current and Future RNAi Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. J Clin Med. 2015 May 21;4(5):1126-55. doi: 10.3390/jcm4051126. PMID: 26239469; PMCID: PMC4470221. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470221/>
  12. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525422/>
  13. Bubalo P. Stavovi i znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2019 [pristupljeno 19.08.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:939759>
  14. Vučan M. Humani papiloma virus i cijepljenje [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2020 [pristupljeno 17.08.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:458622>
  15. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa HZJZ (Internet). Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/>
  16. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa. Medicina

- Fluminensis [Internet]. 2010 [pristupljeno 03.09.2024.];46(2):112-123. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/53154>
17. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1644-1653. doi: 10.1111/jdv.16522. PMID: 32735077. Dostupno na- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735077/>
18. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e263-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22409368. Dostupno na- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22409368/>
19. Antić M. Aktivnosti primalje u prevenciji karcinoma vrata maternice [Završni rad]. Split: Sveučilište u Splitu; 2021 [pristupljeno 27.08.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:843853>
20. Župić I. Razumijevanje potrebe za cijepljenjem protiv humanog papiloma virusa u učenika završnih razreda srednjih škola u gradu Sinju [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2023 [pristupljeno 19.08.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:171042>

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Ema Žaja

Godina rođenja: 2001.

Mjesto i država rođenja: Šibenik, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail adresa: zaja.ema@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

01. rujna 2008- 21. lipnja 2016.- Osnovna škola Vidici, Šibenik

01. rujna 2016.–29. svibnja 2021.- Ulica Ante Šupuka 29, 22000 Šibenik-Srednja medicinska škola Šibenik; nastavni program medicinska sestra/tehničar

2021-2024.- Sveučilišni odjel zdravstvenih studija u Splitu; prijediplomski studij sestrinstva

### DODATNE INFORMACIJE:

01. kolovoza 2019.-01.09.2019.Poliklinika Affidea Vita ul. Matije Gupca 93, 22000, Šibenik  
posao: Medicinska sestra

Vozačka dozvola: A1, AM, B.

### POTVRDE O IZVANŠKOLSKIM SUDJELOVANJIMA:

1. Certificate ERASMUS + Braga mob
2. Certificate of international project „A magical intercultural friendship network“
3. Certificate of Croatian Lymphoedema School 16-17. Rujna 2022.
4. Škola infektologije ST-2023 30. Ožujka- 1. Travnja 2023. Split/Hrvatska
5. Škola infektologije ST-2024 15-16. Ožujka 2024. Split/Hrvatska