Javnozdravstvena važnost infekcija humanim papiloma virusom u Republici Hrvatskoj

Duvančić, Anđela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:456344

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

ANĐELA DUVANČIĆ

JAVNOZDRAVSTVENA VAŽNOST INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM U REPUBLICI HRVATSKOJ

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:

2015.

Mentor:

Dr.sc. Iris Jerončić Tomić

Split, srpanj 2015.

Sadržaj:

1. Uvod 1
1.1. Povijesni pregled 4
1.2. Taksonomija 4
1.3. Virologija HPV-a 5
1.4. Epidemiologija HPV-a u svijetu 6
1.5. Dijagnostika 7
1.6. Klinička slika 8
1.6.1. Cervikalna intraepitelna neoplazija - CIN 8
1.6.2. Karcinom vrata maternice 10
2. Cilj istraživanja 13
3. Materijali i metode 15
4. Rezultati 17
5. Rasprava 28
6. Zaključci 32
7. Popis citirane literature 34
8. Sažetak 40
9. Summary 43
10. Životopis 46

1. Uvod

Spolno prenosive infekcije jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih izazova, veliko opterećenje za zdravstveni sustav i važan čimbenik koji umanjuje kvalitetu života populacije. Osim neposrednog djelovanja akutnog obolijevanja, SPI mogu imati dugoročne posljedice koje oštećuju zdravlje žena i muškaraca, osobito u generativnoj dobi. Značenje spolno prenosivih infekcija (SPI) višeznačno je i one su golemo opterećenje za morbiditet i mortalitet i u zemljama s ograničenim ekonomskim resursima i u razvijenim zemljama Europe i Sjeverne Amerike. Važne su ne samo zbog posvemašnje raširenosti već i zbog mogućih kasnih posljedica i komplikacija, pri čemu su milijuni i muškaraca i žena ozbiljno ometeni u sposobnosti da ostvare sretno zajedništvo, obitelj i/ili društvenu ulogu. Osim tjelesnih posljedica opterećenje spolno prenosivim bolestima donosi i mogući osjećaj srama, poniženja, nezaštićenosti i stigmatiziranosti. Činjenica da je za prijenos infekcije potreban u najvećem broju slučajeva spolni kontakt, u oboljelih može potaknuti osjećaj krivnje i stida s mogućim psihičkim posljedicama i za pojedince i za parove. Prema istraživanjima i praćenjima, proširenost infekcija u određenoj populaciji dinamički se mijenja i kretanje patogena ovisi o nizu čimbenika ponašanja te populacije. Dinamika prijenosa i širenje infekcije ovisit će ne samo o načinima seksualnog ponašanja pripadnika pojedinih grupa, broju i dinamici izmjene seksualnih partnera i uporabi kontracepcije već i o značajkama uzročnika, kao virulenciji i trajanju infektivnosti (1).

Danas je poznato oko 200 različitih tipova tog virusa, a oko 40 njih zahvaćaju sluznicu anogenitalnog sustava (2). Genitalna infekcija HPV-om najčešća spolno prenosiva bolest i pretpostavlja se da genitalnu infekciju ovim virusom tijekom života stekne 75 – 80 % spolno aktivnih žena i muškaraca (3,4). Prevalencija infekcije najveća je u spolno aktivnih žena u dobi od 20 do 24 godine (49,3%) uz postupan pad učestalosti do dobi od 59 godina. U Hrvatskoj oko 60% spolno aktivnih žena ima HPV u cervikalnom brisu. Najčešći tip HPV-a u svijetu je tip 16 iako se vrlo često izoliraju i tipovi 18, 39, 84, 51, 58, 31 i 52. U Hrvatskoj je najzastupljeniji tip HPV 16 (15,9%), zatim tip 31 (8,7%) i 6/11 (7,1%) (5). Bitno je područje istraživanja, jer je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik: karcinoma maternicnoga vrata, vulve i anusa u žena, u muškaraca karcinom penisa, prostate i anusa, ujedno može izazvati karcinome eksragenitalno poput orofaringealne regije (6).

Jedna od najtežih mogućih posljedica zaraze spolno prenosivim infekcijama posljedica je infekcija onkogenim tipovima humanog papiloma virusa (HPV). Infekcija je povezana s razvojem karcinoma vrata maternice, odnosno okolnih spolnih struktura. Rak vrata maternice drugi je najčešći rak u žena diljem svijeta, procjenjujući po dobno standardiziranoj stopi

incidencije (7). U svijetu je po procjeni Svjetske zdravstvene organizacije u 2008. godini bilo 529.000 novih slučajeva raka vrata maternice i od njega su umrle 274.000 žena (8). Ranim otkrivanjem i djelotvornim terapijskim postupcima posljedice obolijevanja mogu se ublažiti, odnosno izbjeći smrtni ishod. Jedan od ciljeva sprječavanja i suzbijanja posljedica zaraze HPV-infekcijom jest i otkrivanje displazije vrata maternice u što ranijoj fazi. Prevencija i kontrola spolno prenosivih infekcija treba biti integralni dio sveobuhvatnog sustava zdravstvenih službi usmjerenih spolnom i reproduktivnom zdravlju, dostupnih i raspoloživih osobito rizičnim populacijskim skupinama kao što su adolescenti i žene reproduktivne dobi. Pozornost i aktivnosti treba usmjeravati na rizične čimbenike kao rano stupanje u seksualne odnose, promiskuitet, nedovoljnu uporabu kontracepcije i nedovoljno prepoznavanje rizika. Imajući na umu dugačko razdoblje od započinjanja spolne aktivnosti do ostvarivanja trajne veze, stupanja u brak i roditeljstva, koji su u današnjem društvu sve kasniji, mlade bi trebalo osposobiti za odgovorno ponašanje i osigurati sve dostupne metode sprječavanja i suzbijanja spolno prenosivih infekcija. Taj pristup uključuje edukaciju, redovitu uporabu zaštite, cijepljenje protiv HPV-infekcije i redovite liječničke kontrole. Raspoloživost, dostupnost i odgovarajuće djelovanje zdravstvenih službi i za rano prepoznavanje i liječenje i za savjetovanje o seksualnom i reproduktivnom zdravlju jednako je važan preduvjet i za sprječavanje širenja SPI i za općenitu zaštitu reproduktivnog i spolnog zdravlja.

Cjepivo protiv infekcije humanim papiloma virusom rezultat je napora i znanstvenih dokaza o povezanosti infekcije humanim papiloma virusom i raka vrata maternice i drugih dijelova spolnog sustava. U dosadašnjoj povijesti tretmana zloćudnih novotvorina prvi je put otvorena mogućnost cijepljenja kao djelotvorne metode sprječavanja razvoja raka. Raspoloživa cjepiva (četverovalentno protiv tipova 6, 11, 16 i 18) te dvovalentno (protiv tipova 16 i 18) vjerojatno će u budućnosti izmijeniti sliku učestalosti i proširenosti infekcije osobito u ženskoj populaciji. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u 21 europskoj zemlji cjepivo je postalo dio nacionalnih programa cijepljenja (9). Referentni centar za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo preporučuje neobavezno cijepljenje protiv HPV-infekcije učenica osmog razreda osnovne škole te djevojaka od 15 do 18 godina koje nisu spolno aktivne, radi smanjenja rizika od HPV infekcija i razvoja karcinoma vrata maternice (10).

1.1. Povijesni pregled

Genitalne bradavice (lat. *condylomata acuminata*) bile su poznate već u vrijeme Hipokrata, ali tek krajem 19. st. dokazan je i opisan prijenos genitalnih bradavica spolnim putem (11). Dugi niz godina raspravljalo se o infektivnosti genitalnih bradavica, sve dok 1949. godine Strauss i suradnici nisu vizualizirali virus elektronskim mikroskopom i nazvali ga humanim papiloma virusom - HPV (11). Daljnje istraživanje virusa bilo je otežano činjenicom da se papiloma virusi ne razmnožavaju u staničnoj kulturi. Do 70-ih godina dvadesetog stoljeća smatralo se da postoji samo jedan tip humanog papiloma virusa (11). Tek razvojem molekularne biologije 70-ih godina dvadesetog stoljeća otkriven je velik broj genotipova HPV-a na temelju heterolognosti DNA te analizom genoma izoliranih iz različitih lezija (11).

Harald zur Hausen 80-ih godina dvadesetog stoljeća dokazuje da su humani papiloma virusi genotipa 16 i 18 u velikom broju istraživačkih studija bili ključni čimbenik za nastanak prekanceroznih lezija te karcinoma vrata maternice (12). Usprkos velikim naporima brojnih laboratorija, tek je devedesetih godina prošlog stoljeća općenito prihvaćeno da su određeni genotipovi HPV-a bitno povezani s pojavom karcinoma vrata maternice, kao i s pojavom prekanceroznih lezija (13, 14). Potvrđena je i uzročna veza HPV s nekim drugim tumorima (karcinom orofarinksa, larinksa, tonzila) (15, 16).

1.2. Taksonomija

HPV pripada porodici *Papovaviridae* i rodu *Papillomavirus*. Prva dva slova patoloških promjena (papilom, poliom, vakuola = papova) koje papovavirusi uzrokuju u prirodnim domaćinima poslužila su za slaganje naziva ove skupine virusa (17). Obitelj *Papovaviridae* ima dva roda: Papilloma i Polyomavirus. Papovavirusi su patogeni samo za jednu određenu vrstu domaćina (čovjek ili životinja). Ljudski papilomavirusi uzrokuju bradavice, a neki uzrokuju zloćudne promjene. Poliomavirusi su pak uzrok određenih bolesti bubrega i progresivne multifokalne leukoencefalopatije u imunosuprimiranih osoba (18).

1.3. Virologija HPV-a

Naziv papiloma akronim je od latinske riječi *papilla* (bradavica) i grčke riječi *oma* (tumor). Ljudski su papilomavirusi (engl.*human papilloma virus;* HPV*)* simetrije ikozaedra (17). Humani papiloma virusi su mali dvolančani nekapsulirani DNA virusi, promjera 55nm, koji taksonomski spadaju u skupinu papillomaviridae. Genom DNA obavijen je dvoslojnim bjelančevinskim plaštom, tj. kapsidom koju čine najmanje dvije strukturne bjelančevine (19). HPV su otporni na djelovanje 70 % etanola, etera, kloroforma i drugih otapala, jer nemaju lipidnu ovojnicu. Virusni genom dijelimo na kodirajuća i nekodirajuća područja. Sva kodirajuća područja *(open reading frames*, OFRs) smještena su na jednom lancu, a sastoje se od gena koji se međusobno preklapaju. Ti geni su podijeljeni na rane - E (eng. *early*), kasne - L (eng. *late*) i regulatorne-R (eng. *regulate*) (20). Većina genotipova HPV-a ima šest različitih ranih gena: E1, E2, E4, E5, E6 i E7, koji kodiraju bjelančevine koje su potrebne za razmnožavanje virusa (transkripcija i replikacija virusne DNA) (21). Geni L1 i L2 kodiraju strukturne bjelančevine virusnog plašta. Istraživanja HPV-a elektronskim mikroskopom pokazala su da je proteinska kapsida sastavljena od 72 morfološke jedinice (kapsomera). Veliki protein kapside (L1) tvori 80 do 90% svih proteina kapside. Preostali dio kapside čini mali protein (L2). E područje sadržava zapise bjelančevina odgovornih za razmnožavanje virusa (E1 za replikaciju, a E2 za transkripciju), vezanje za citokeratin (E4), staničnu transformaciju (E5-vezanje na receptore za čimbenik rasta) i onkogenezu (E6) (22). Dva najvažnija HPV proteina u patogenezi zloćudnih bolesti su E6 i E7 (23). Oba E6 i E7 proteina stalno su izraženi u anogenitalnim malignim tumorima uzrokovanih HPV-om (24). Njihovo zajedničko djelovanje je takvo da čine epitelne stanice besmrtnima. Na molekularnoj razini, sposobnost E6 i E7 proteina da transformiraju stanice, odnosi se na njihove interakcije s dva tumor supresor proteina, p53 i retinoblastom (Rb) (25). HPV tipovi visokog rizika (HR-HPV) snažno potiču staničnu proliferaciju i imaju sposobnost imortalizacije humanih stanica, čineći ih neosjetljivim na mehanizme ograničenja životnog vijeka. Protein E6 HR-HPV-a stvara kompleks sa p53 proteinom i posreduje u njegovoj razgradnji u proteolitičkom ubikvitinskom ciklusu. Protein p53 je središnji kontrolor procesa staničnog rasta i diobe. Očitovanje p53 aktiviraju procesi stresni za stanice, kao što su oštećenje DNA, hipoksija, niska razina ribonukleozid trifosfata… Povećana ekspresija p53 proteina u stanici dovodi do dva glavna događanja: zaustavljanje staničnog rasta u G1-fazi staničnog ciklusa (kontrolna točka za popravak DNA) i indukciju programirane stanične smrti (apoptoze). Smanjena ekspresija

proteina p53 čini stanicu neosjetljivom na DNA oštećenja i omogućava takvim stanicama izbjegavanje apoptoze (26). U velikom broju tumora p53 se nalazi u mutiranom obliku što ukazuje da promjene u ekspresiji i gubitak funkcije p53 omogućuju replikaciju oštećene DNA, uzrokuju gensku nestabilnost i očitovanje neoplastičnog fenotipa stanica. Protein E7 HPV-a visokog rizika čini komplekse s pRB i u tom obliku ometa put djelovanja ovog proteina. Djelovanje proteina RB očituje se u supresiji gena koji reguliraju progresiju staničnog ciklusa, staničnu diferencijaciju i apoptozu. Proteini RB porodice su u interakciji s transkripcijskim čimbenikom E2F koji ima ključnu ulogu u aktivaciji gena potrebnih u replikaciji DNA i stimuliranju ulaza stanice u S-fazu staničnog ciklusa (sinteza DNA). Kada je RB inaktiviran, na primjer kada čini kompleks s proteinom E7, stanice su sklonije ulasku i zaostajanju u S-fazi, što stimulira replikaciju DNA, a posredno i proliferaciju stanica (27). Pogađajući glavni protutumorski put, E6 i E7 stvaraju nove stanične fenotipove sklone akumulaciji mutacija, otporne na protuproliferacijske signale i sigurnosne stanične mehanizme koji u normalnim uvjetima čuvaju staničnu diobu u precizno određenom redu (28).

Ovi podaci ukazuju na to da citokini i međustanična signalizacija igraju važnu ulogu u suzbijanju maligne transformacije. Napredovanje prema malignom fenotipu vjerojatno uključuje genetsku promjenu u putovima koji kontroliraju unutarstanične ili međustanične signalizacije. Kromosomske nestabilnosti koja obilježava HPV infekcija može biti jedan od mehanizama koji dovodi do tih genetskih modifikacija (29,30).

1.4. Epidemiologija HPV-a u svijetu

Procjenjuje se da genitalnu infekciju uzrokovanu HPV-om tijekom života stekne 75-80% spolno aktivnih žena i muškaraca (12). Prema istraživanjima provedenim u SAD-u više od 80% žena do svoje 50. godine života bude zaraženo ili u kontaktu s ovim virusom (12). Proširenost HPV-a usko je povezana s promiskuitetnim ponašanjem, ranim stupanjem u seksualne odnose, mijenjanjem spolnih partnera, ali također i sa čestim asimptomatskim pojavama infekcije ovim virusom. Smatra se da godišnje se HPV-om zarazi 5,5 milijuna ljudi (37). Većinom, genotip virusa "niskog rizika" odgovoran je za nastanak dobroćudnih kondiloma te za nastanak promjena vrata maternice niskog stupnja zloćudnosti (cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 1, CIN 1), dok genotip „visokog rizika" uzrokuje maligne

promjene vrata maternice visokog stupnja zloćudnosti (cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 2, CIN 2 i cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 3, CIN3) (38).

Svake godine više od 270 000 žena umre od rak grlića maternice, više od 85% ovih smrtnih slučajeva događa se u zemljama s niskim i srednjim primanjima (39). Rak vrata maternice je najčešći rak kod žena u 45 zemalja svijeta, a to su zemlje u subsaharskoj Africi, mnoge u Aziji (uključujući Indiju) i neke zemlje u Središnjoj i Južnoj Americi.

Podaci jasno pokazuju velike razlike pronađene između žena koje žive u zemljama s visokim primanjima u odnosu na zemlje sa niskim i srednjim dohotkom:

- U 2012. godini 528 000 novih slučajeva raka vrata maternice su dijagnosticirana u cijelom svijetu; od njih, velika većina, oko 85% se dogodila u manje razvijenim regijama.

- U istoj godini, 266 000 žena umrlo je od raka vrata maternice u svijetu; skoro 9 iz svakog od tih 10 ili 231 000 žena u ukupno, živjela i umrla u niskim do srednje razvijenim zemljama.

Nasuprot, 35 000, ili samo 1 od svakih 10 od tih žena, živjela i umrla je u zemljama s visokim dohotkom. Glavni razlog za ove razlike je relativni nedostatak učinkovite prevencije i ranog otkrivanja i programi tretmana i nedostatak jednakog pristupa tim programima (40).

1.5. Dijagnostika

PAPA test, odnosno program probira u zadnjih 50 godina uvelike je smanjio incidenciju raka vrata maternice (31). Dokazivanje HPV infekcije zasniva se na pregledu vidljivih lezija, mikroskopskoj evaluaciji staničnih promjena iz brisa vrata maternice – PAPA test (citološka analiza), te detekciji HPV DNA iz staničnog materijala (molekularna analiza). Standardna procedura probira za karcinom vrata maternice je citološki razmaz, PAPA test, no u slučaju nejasnih te displastičnih promjena niskog stupnja, dokazivanje HPV DNA pomaže u postavljanju točnije dijagnoze i omogućava odabir tipa i intenziteta terapije za bolesnice (32). PAPA test predstavlja efektivnu strategiju za smanjenje rizika od nastanka invazivnog karcinoma vrata maternice. Otkako je ovaj test razvijen i primijenjen u sklopu organiziranog programa probira, došlo je do više od 80 % smanjenja smrtnosti od karcinoma vrata maternice u posljednjih 50 godina, čime je PAPA test postao jedan od najučinkovitijih testova probira u povijesti medicine (33). Pomoću ovog relativno jeftinog testa stanice epitela vrata maternice

razmazuje se na predmetno stakalce te se nakon bojenja po Papanicolau mikroskopski evaluiraju (34). Osjetljivost PAPA testa je oko 50 – 70 %, te se ovom metodom može prepoznati do 70 % staničnih promjena uzrokovanih HPV-om. Neke studije upućuju na to da je osjetljivija analiza PAPA test temeljen na tekućinskoj citologiji (engl. LBC, *Liquid Based Cytology*) u kojoj se stanice brisa grlića maternice ne nanose direktno na staklo nego se prethodno fiksiraju u metanolu. Uređaj za LBC automatski priprema razmaze za citološku analizu, čime se postiže standardizacija pripreme uzorka i povećava se broj stanica po razmazu, što povećava razinu osjetljivosti detekcije promjena na stanicama vrata maternice uzrokovanih HPV-om na 85 – 95 % (35). Prednost LBC-a u odnosu na klasični PAPA test jest u tome što jednom uzet uzorak ostaje stabilan do 6 mjeseci, te se iz istog uzorka može napraviti više razmaza za podrobniju analizu, a također se iz njega mogu raditi daljnje imunohistokemijske analize te molekularne pretrage dokazivanja i genotipizacije HPV-a (35).

Patognomonični nalaz staničnih promjena koje ukazuju na promjene uzrokovane HPV-om jesu koilociti. Koilociti su tipične displastične pločaste stanice koje imaju sljedeće karakteristike: povećanu jezgru (2 – 3 puta veća od normalne jezgre), perinuklearni halo, hiperkromaziju i nepravilne konture jezgre.

Glavni nedostatak PAPA testa je niska osjetljivost koja se kreće od 50 – 70 %. Citološki testovi nažalost otkrivaju samo stanične promjene koje su u stvari posljedica perzistentne infekcije i prekursori karcinoma vrata maternice, a ne samog uzročnika bolesti, HPV-a. HPV DNA testiranje ima veću osjetljivost (84 – 100 %) nego konvencionalni PAPA test i to uz visoku negativnu prediktivnu vrijednost (100 % NPV) omogućava manje učestalo ponavljanje PAPA testa, te dulje vremenske intervale bez probira, a da se istovremeno ne ugrožava zdravlje i sigurnost bolesnice (36).

1.6. Klinička slika

1.6.1. Cervikalna intraepitelna neoplazija - CIN

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) je premaligno stanje vrata maternice (41). Dva glavna čimbenika povezanih sa razvojem cervikalne intraepitelne neoplazije visokog stupnja (CIN) i raka vrata maternice su podvrsta HPV i postojanost virusa. CIN može biti niskog ili visokog stupnja CIN visokog stupnja obično se dijagnosticira kod žena od 25 do 35

godina starosti, a invazivni rak češće se dijagnosticira nakon dobi od 40 godina, obično 8-13 godina nakon dijagnoze CIN 2 ili 3. Ektocerviks (površina grlića maternice koja se vizualizira sa vaginalnim spekulumom) prekriven je pločastim epitelom i endocerviks, uključujući cervikalni kanal, prekriven je žljezdanim epitelom. CIN se odnosi na pločasti epitel. Praćenje abnormalnosti u testovima probira sa kolposkopije i biopsije vrata maternice može dovesti do dijagnoze CIN-a ili raka vrata maternice (42). Žene s niskim stupnjem CIN-a imat će minimalni potencijal za razvoj cervikalnog maligniteta, dok su one s visokim stupnjem CIN-a izložene su višem riziku progresije do malignosti. Povijesno gledano, premaligne skvamozne promjene vrata maternice opisane su kao blage, umjerene ili teške displazije vrata maternice. Godine 1988., uvedena je nova terminologija, Bethesda sustav, koji je od tada bio revidiran 1991. i 2001. U tom sustavu, različiti termini koriste se za citološke (na PAPA test) i histološke nalaze. Citološki nalaz je opisan s pojmom "pločastih intraepitelna lezija“ (SIL) i histološke promjene su opisane s pojmom "cervikalna intraepitelna neoplazija "(CIN) (43).

Ako je dijagnoza u pacijentice CIN 1, pacijentica ima dvije opcije: ili da se odmah tretira lezija ili se može pacijenticu pratiti citološki ili kolposkopski, a zatim liječiti ako lezija i dalje stagnira ili progedira nakon 18 do 24 mjeseca. Način liječenja je jednak kao i kod CIN-a visokog stupnja, s konizacijom ili elektroekscizijom velikom omčom (engl. LEEP). Nakon liječenja, sljedeći pregled bi trebao biti nakon 4-6 mjeseci. (46)

Cervikalna intraepitelna neoplazija visokog stupnja (CIN 2-3) nosi značajan rizik od razvoja invazivnog karcinoma, ako se ne liječi. Nekoliko vrsta cervikalnih kirurških postupaka koriste se za liječenje grlića maternice pločastih intraepitelmih neoplazija (CIN2-3) te u odabranim slučajevima adenokarcinoma in situ (AIS), kao što je postupak petlje elektroekscizija velikom omčom (LEEP) ili konizacija pomoću laserskog noža ili hladnog noža. Konizacija je standardni postupak za liječenje visokog stupnja CIN-a, jer omogućuje histološku potvrdu lezije, isključivanje invazivnog karcinoma, procjenu resekcijskih rubova i očuvanje fertiliteta (44). Trenutno, unatoč tome što je niska osjetljivost, Papanicolaua (PAPA) test se naširoko koristi u praćenju bolesnika liječenih od intraepitelnih neoplazija i prema Europskim smjernicama preporučuje se obaviti pregled 6, 12 i 24 mjeseca nakon liječenja (45).

1.6.2. Karcinom vrata maternice

Rak vrata maternice je čest među ženama diljem svijeta. Većina slučajeva raka grlića maternice javlja se u zemljama u razvoju (47). Infekcija sa visokorizičnim sojevima HPV i upornost HPV infekcije najvažnije su odrednice progresije raka vrata maternice (48). Od otprilike 30 do 40 genotipova HPV koji inficiraju sluznicu genitalnog trakta, tipovi 16 i 18 odgovorni su za oko 70 posto raka vrata maternice. 85–90% karcinoma vrata maternice pločasti su karcinomi, a zatim slijede adenokarcinomi (10–15%). Rani invazivni rak nema simptoma. Otkrivaju se isključivo ginekološkim pregledom i PAPA testom. Simptomi raka vrata maternice može se prezentirati drugačije ovisno koliko je uznapredovao, pa ih možemo podijeliti na rane i kasne. Među prvim simptomima invazivnog karcinoma jesu sukrvav iscjedak iz rodnice ili povremeno nepravilno bezbolno vaginalno krvarenje (prljanje ili spooting) nevezano uz menstruacijski ciklus, najčešće postkoitalnog tipa. U uznapredovalim stadijima bolesti pojavljuje se jači iscjedak te masivnije i češće krvarenje, u pravilu neugodnog mirisa. Javljaju se i bolovi u leđima, kukovima i natkoljenicama, bol u maloj zdjelici, anemija, dizurija, hidronefroza s posljedičnom uremijom te edem donjih udova. Kao posljedica širenja bolesti u mokraćni mjehur može se razviti hematurija, a kao posljedica širenja bolesti u rektum može doći do opstipacije, proljeva i melene. Kod metastatske bolesti ovisi o sijelu presadnica koje su najčešće smještene u paraortalnim limfnim čvorovima, kostima, jetri i plućima (49,50).

Glavni modalitet u liječenju početnih stadija raka vrata maternice, odnosno in situ raka i raka stadija Ia i Ib jest kirurško liječenje. Kod preinvazivnih lezija koristi se konizacija sa 100%-nim izlječenjem. U slučaju invazivnih karcinoma, primjenjuje se radikalna histerektomija s adneksetomijom i limfadenektomijom. Konkomitantna radiokemoterapija zlatni je standard u liječenju lokalno uznapredovalih stadija bolesi (Ib2-IV a). Usporedno ordiniranje vanjskoga zračenja i cisplatina, znatno povećava vjerojatnost izlječenja. Primjena konkomitatne brahiradioterapije (usporedna primjena brahiradioterapije niske brzine doze i kemoterapije s ifosfamidom i cisplatinom) praćena primjenom konsolidacijske kemoterapije ifosfamidom i cisplatinom, postiže najbolje rezultate u liječenju lokalno uznapredovalog, inoperabilnog raka maternicnog vrata. U slučaju metastatske bolesti koristi se kemoterapija i radioterapija (50,51). Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom (koji obavezno obuhvaća inspekciju rodnice i vaginalne zaraslice i bimanualni pregled zdjelice) radi se svaka

3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine i nakon toga jedanput na godinu. PAPA-test treba napraviti najmanje jedanput na godinu (51).

2. Cilj istraživanja

Ciljevi ovog rada su:

1. Prikazati javnozdravstveni problem infekcije HPV virusom u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014.godine.
2. Utvrditi pojavnost raka vrata maternice od 2000. do 2011. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji i usporediti je s pojavnošću u Republici Hrvatskoj u istom razdoblju.
3. Usporediti pojavnost raka vrata maternice od 1985. do 2012. godine Republici Hrvatskoj, zemljama okruženja i EU u istom razdoblju.

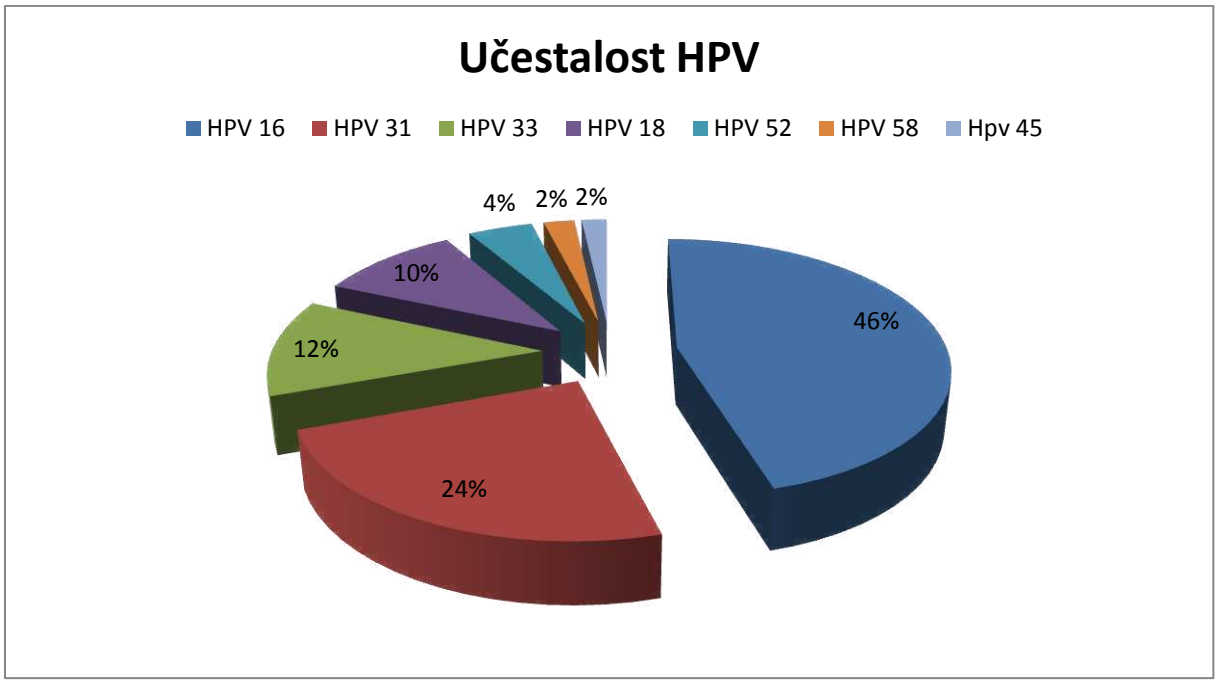
3. Materijali i metode

Prilikom izrade ovog rada korišteni su podatci objavljeni u Zdravstveno-statističkom ljetopisu HZJZ od 2000. do 2014. godine. Temeljem objavljenih podataka izrađene su tablice i grafikoni kako bi prikazali jasnu sliku trenutnih zbivanja u Republici Hrvatskoj povezanih sa zadanim predmetom istraživanja.

Podaci o HPV genotipovima „visokog rizika“ u skvamoznim intraepitelnim lezijama visokog stupnja (HSIL) dobiveni su od retrospektivnog istraživanja provedenog 2007. godine u Republici Hrvatskoj.

Podaci o pojavnosti raka vrata maternice Republike Hrvatske dobiveni se iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije.

4. Rezultati



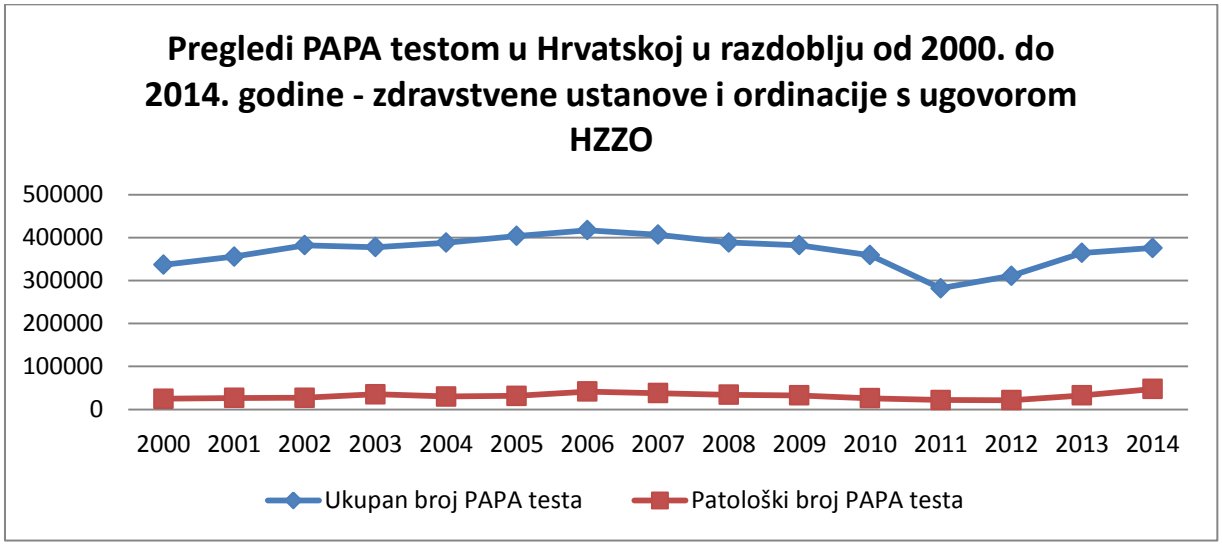
Slika 1. Zastupljenost pojedinih HPV genotipova „visokog rizika“ i „niskog rizika“ u skvamoznim intraepitelnim lezijama visokog stupnja (HSIL) u Republici Hrvatskoj

Na slici 1. prikazan je udio pojedinih tipova HPV-a visokog rizika u Hrvatskoj. Kod žena s prekancerogenim lezijama (skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja, HSIL), najčešći tip HPV 16 (23%), potom HPV 31 (12%), HPV 33 (6,1%), HPV 18 (5%), HPV 52 (2,3%), HPV 58 (1,1%) i HPV 45 (0,9%). Što se tiče „nisko rizičnih“ tipova, kod skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja, najučestaliji tipovi su HPV 6/11 (7%) .

Tablica 1. Preventivni pregledi PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije s ugovorom HZZO

Godine	Ukupan broj PAPA testa	Patološki broj PAPA testa
2000	336 809	24 797
2001	355 667	26 861
2002	382 395	27 215
2003	377 774	35 093
2004	388 073	30 166
2005	403 706	31 540
2006	417 336	41 720
2007	406 868	37 861
2008	388 535	34 318
2009	382 309	32 818
2010	359 078	25 816
2011	282 032	21 813
2012	310 970	21 623
2013	364 433	32 599
2014	375 922	47 452

U tablici 1. prikazan je broj preventivni pregledi PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije s ugovorom HZZO kao i broj patoloških nalaza u istom razdoblju.



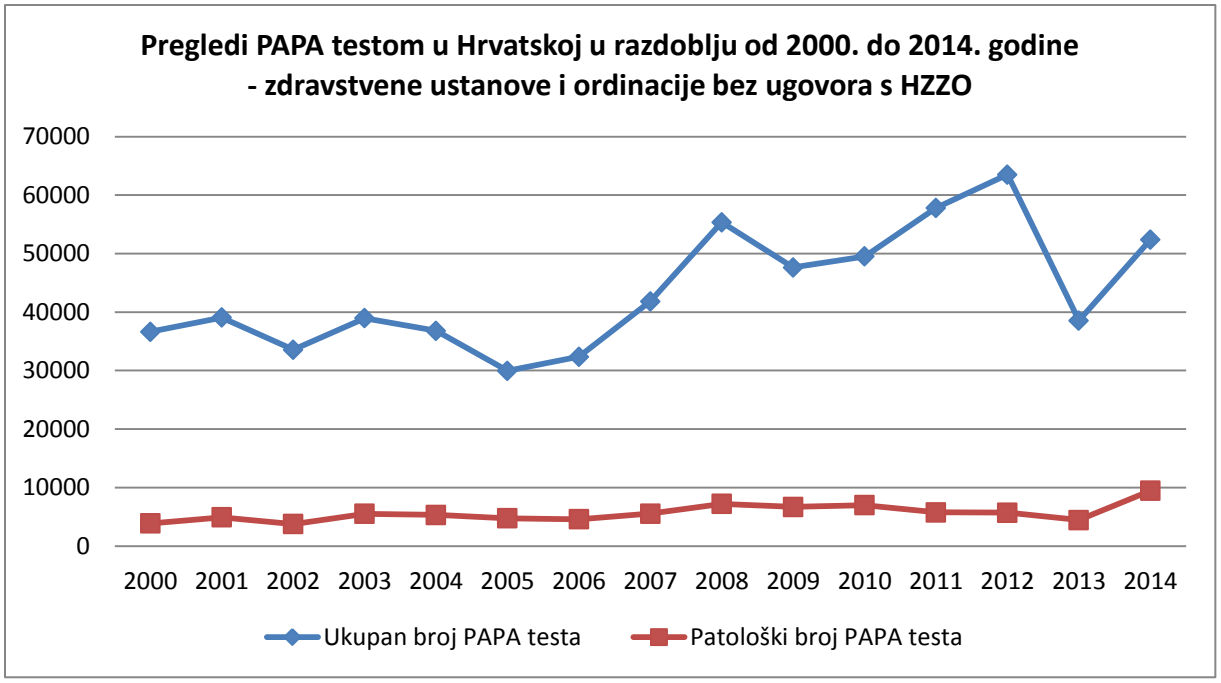
Slika 2. Prikaz broja preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije s ugovorom HZZO

Na slici 2. linearnim grafikonom prikazan je broj preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama s ugovorom HZZO. U razdoblju od 2000. do 2014. godine u Republici Hrvatskoj najviše preventivnih pregleda PAPA testom obavljeno je 2006. godine. Ukupan broj obavljenih PAPA testova bio je 417 336. Najmanji broj obavljenih pregleda bio je 2011. godine, a ukupan broj bio je 282 032. Najveći broj patoloških nalaza bilo je 2014. godine, od ukupno 375 922 obavljenih pregleda, njih 47 452 (12,6 %) bilo je patološko. U razdoblju od 2009. do 2012. godine lagano pada odaziv žena na preglede. Nakon 2012. godine odaziv žena ponovno raste. Smanjeni odaziv žena je dijelom rezultat uvođenja nacionalnog programa probira na rak vrata maternice 2012. godine.

Tablica 2. Preventivni pregledi PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije bez ugovora s HZZO

Godine	Ukupan broj PAPA testa	Patološki broj PAPA testa
2000	36 630	3 862
2001	39 080	4 911
2002	33 562	3 754
2003	38 974	5 522
2004	36 799	5 335
2005	29 965	4 755
2006	32 377	4 577
2007	41 823	5 535
2008	55 356	7 207
2009	47 649	6 702
2010	49 525	6 983
2011	57 806	5 764
2012	63 514	5 722
2013	38 542	4 455
2014	52 378	9 470

U tablici 2. prikazani su brojčani podatci preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama bez ugovora s HZZO.



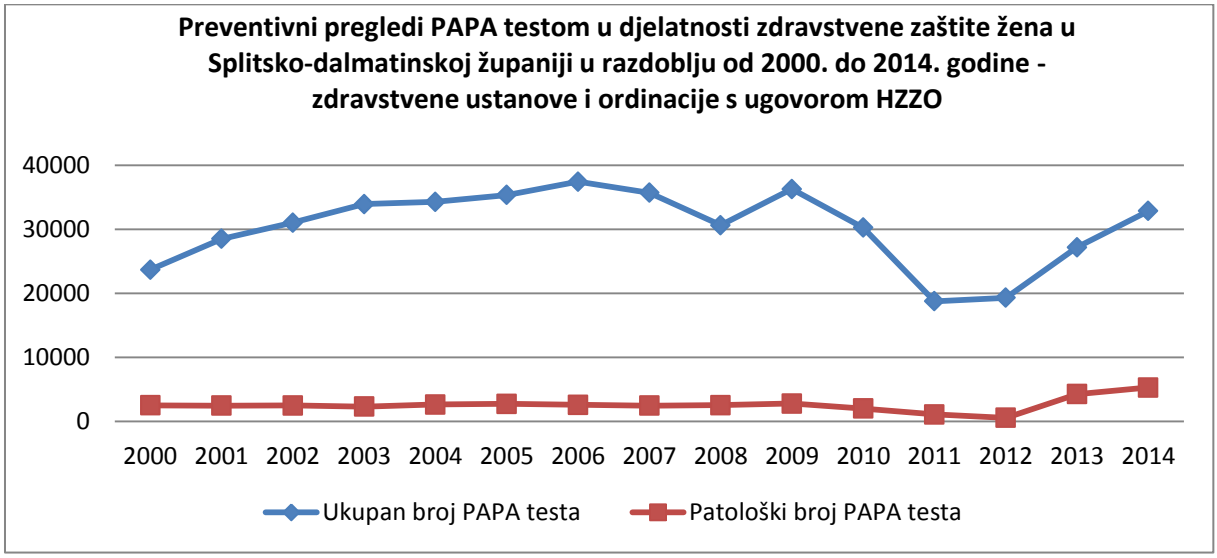
Slika 3. Prikaz broja preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije bez ugovora s HZZO.

Na slici 3. linearnim grafikonom prikazan je broj preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama bez ugovora s HZZO-om. U razdoblju od 2000. do 2014. godine u Republici Hrvatskoj najviše preventivnih pregleda PAPA testom obavljeno je 2012. godine. Ukupan broj obavljenih PAPA testova bio je 63 514. Najmanji broj obavljenih PAPA testova bio je 2005.godine, a ukupan broj obavljenih PAPA testova te godine bio je 29 965. Najveći broj patoloških nalaza bilo je 2014. godine, bilo ih je 9 470. U odnosu na 2000. godinu, kada je broj patoloških nalaza bio najmanji (3 862), broj patoloških PAPA testova porastao je trostruko.

Tablica 3. Preventivni pregledi PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije s ugovorom HZZO

Godine	Ukupan broj PAPA testa	Patološki broj PAPA testa
2000	23 697	2 514
2001	28 519	2 465
2002	31 059	2 501
2003	33 938	2 323
2004	34 299	2 652
2005	35 385	2 746
2006	37 454	2 589
2007	35 732	2 473
2008	30 643	2 536
2009	36 305	2 801
2010	30 273	2 007
2011	18 776	1 086
2012	19 326	572
2013	27 201	4 272
2014	32 880	5 302

U tablici 3. prikazani su brojčani podatci preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama s ugovorom HZZO-om.



Slika 4. Prikaz broja preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije s ugovorom HZZO

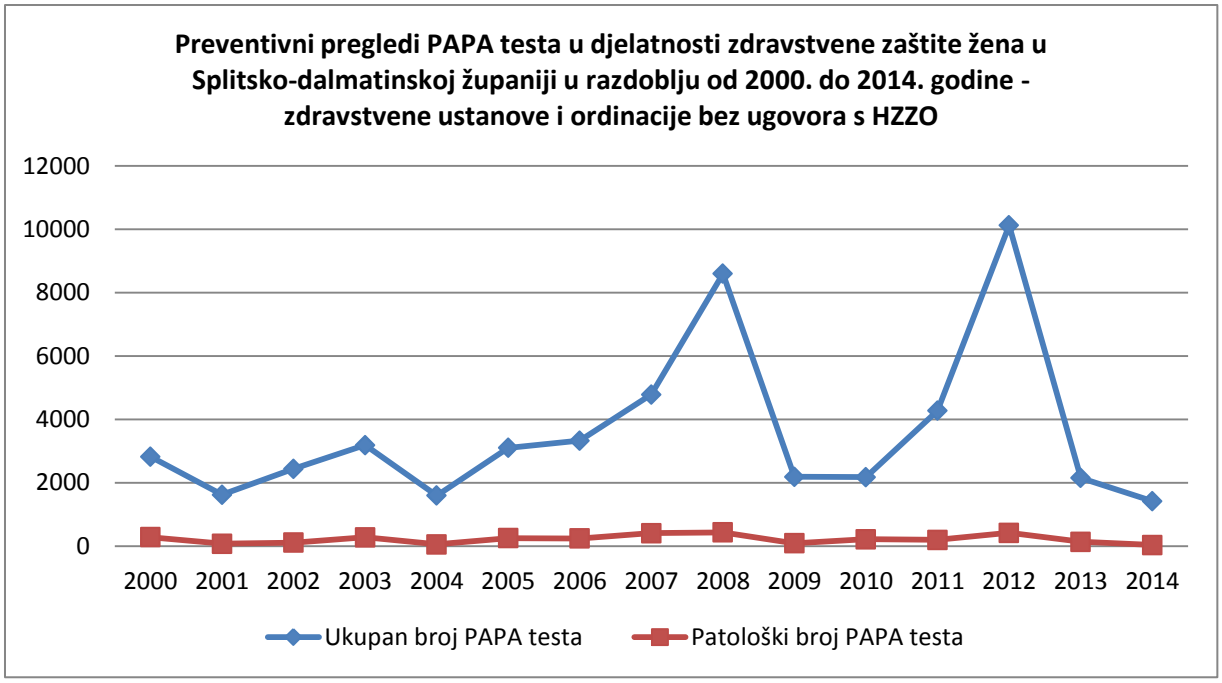
Na slici 4. linearnim grafikonom prikazan je broj preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama s ugovorom HZZO.

U razdoblju od 2000. do 2014. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji najviše obavljenih preventivnih pregleda PAPA testom obavljeno je 2006. godine. Ukupan broj obavljenih pregleda bio je 37 454. Najmanji broj pregleda bio je 2011. godine, a ukupan broj obavljenih PAPA testova te godine bio je 18 776. Najveći broj patoloških nalaza nađen je 2014. godine, pronađena su 5 302 patološka PAPA testa. U odnosu na 2012. godinu kad je bio najmanji broj patoloških nalaza (572) do 2014. godine, u samo dvije godine, porastao je broj patoloških nalaza za 9,3 puta.

Tablica 4. Preventivni pregledi PAPA testa u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije bez ugovora s HZZO

Godine	Ukupan broj PAPA testa	Patološki broj PAPA testa
2000	2 824	282
2001	1 618	73
2002	2 439	110
2003	3 186	275
2004	1 594	52
2005	3 102	252
2006	3 330	242
2007	4 784	405
2008	8 599	435
2009	2 185	90
2010	2 178	214
2011	4 274	194
2012	10 123	417
2013	2 151	132
2014	1 416	35

U tablici 4. prikazani su brojčani podatci preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama bez ugovora s HZZO.



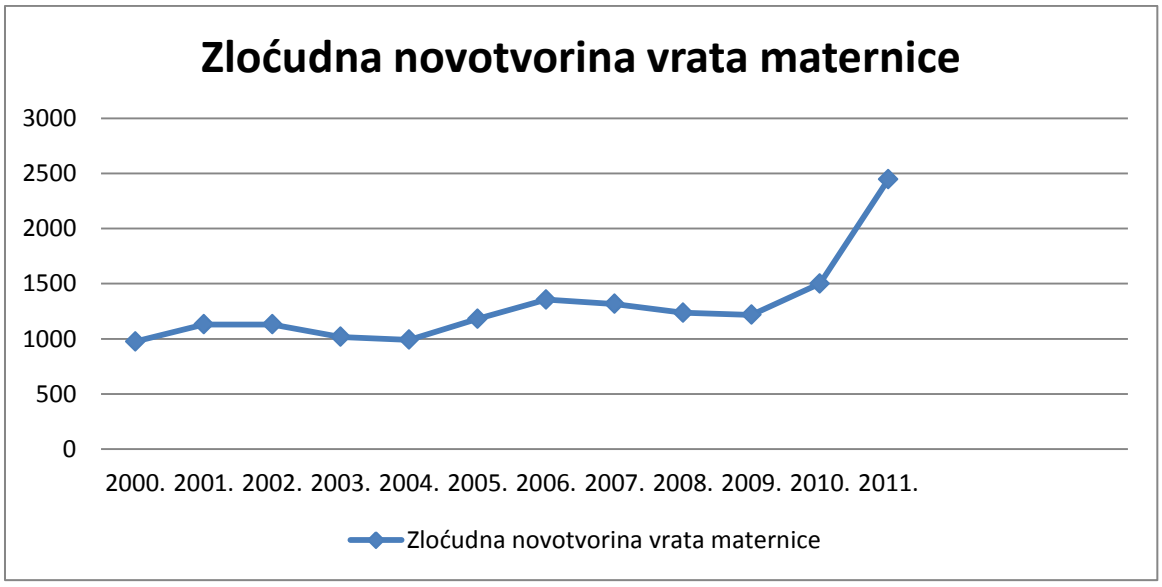
Slika 5. Prikaz broja preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine - zdravstvene ustanove i ordinacije bez ugovora s HZZO-om

Na slici 5. linearnim grafikonom prikazan je broj preventivnih pregleda PAPA testom u djelatnosti zdravstvene zaštite žena u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine u zdravstvenim ustanovama i ordinacijama bez ugovora s HZZO-om. U razdoblju od 2000. do 2014. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji najviše obavljenih preventivnih pregleda PAPA testom bilo je 2012. godine, a ukupan broj bio je 10 123. Najmanji broj obavljenih pregleda bio je 2014. godine, ukupan broj preventivnih pregleda bilo je 1 416.

Tablica 5. Prikaz ukupnog broja zloćudnih novotvorina vrata maternice u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2011. godine

Godine	Zloćudna novotvorina vrata maternice
2000.	976
2001.	1130
2002.	1131
2003.	1017
2004.	992
2005.	1181
2006.	1356
2007.	1316
2008.	1236
2009.	1217
2010.	1501
2011.	2447

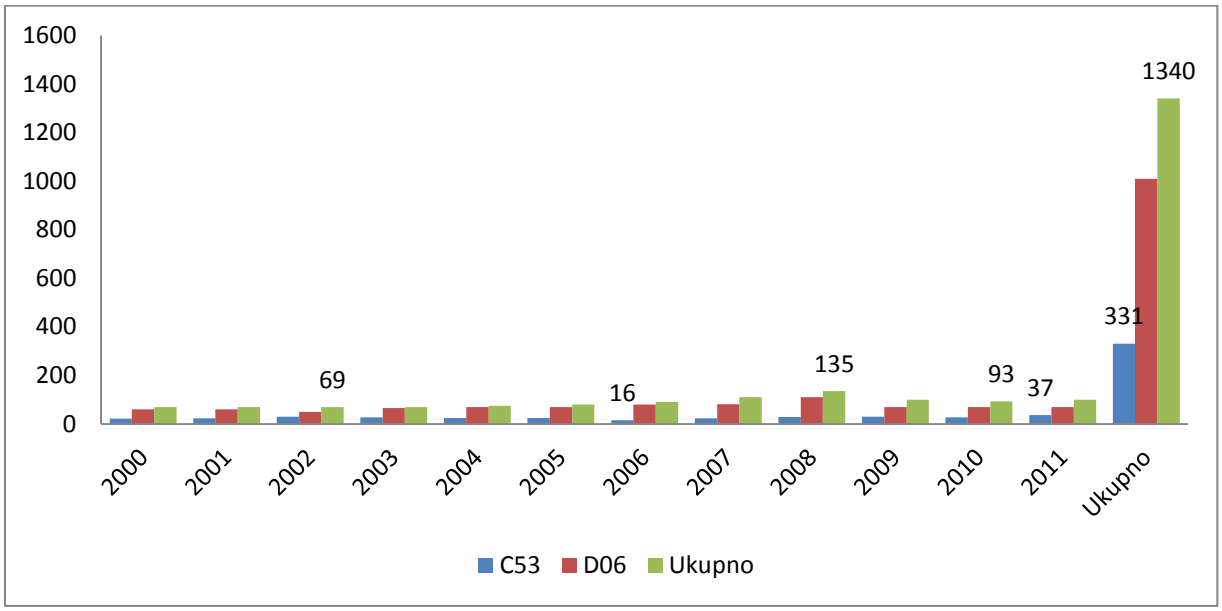
U tablici 5. prikazani su brojčani podatci ukupnog broja oboljelih žena od zloćudnih novotvorina vrata maternice u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2011. godine. Ukupan broj je s 976 narastao na 2 447 u periodu od dvanaest godina s ujedno najvećim brojem oboljelih u 2011. godini.



Slika 6. Prikaz ukupnog broja oboljelih od zloćudnih novotvorina vrata maternice u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2011. godine

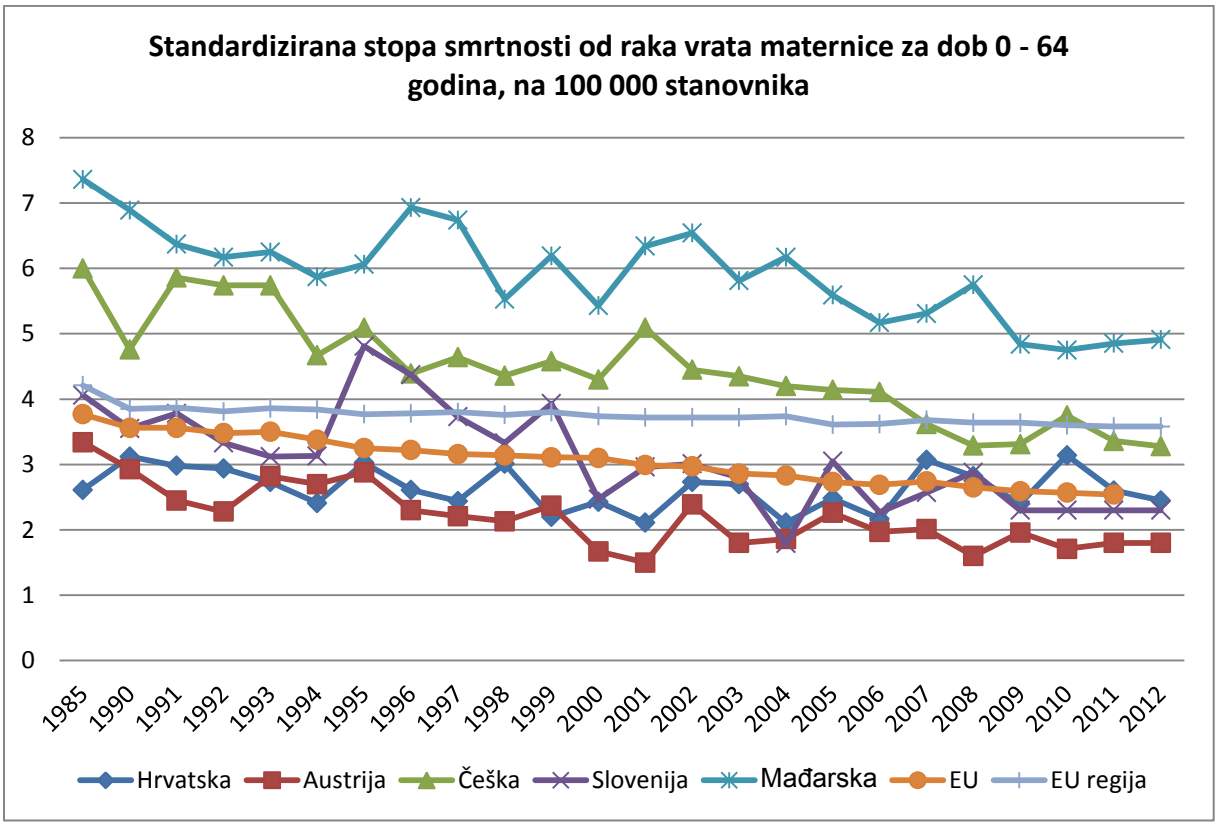
Na slici 6. linearnim grafikonom prikazan je broj oboljelih žena u razdoblju od 2000.do 2011. godine.

Najveći broj žena koje su oboljele od karcinoma vrata maternice bilo je 2011. godine (njih 2338), dok je najmanji bio 2000. godine (njih 976). U razdoblju od 2000. godine do 2009. godine broj ne prelazi više od 1400 oboljenja na godinu. Zatim u razdoblju od 2010. do 2011. godine broj oboljelih žena naglo raste. U odnosu na 2000. godinu,broj žena se povećao za 2,5 puta do 2011. godine.



Slika 6. Prikaz broja novooboljelih žena od karcinoma vrata maternice i raka vrata maternice in situ i ukupno novooboljelih u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2000. do 2011.

Na slici 6. prikazan je broj novooboljelih žena od karcinoma vrata maternice i raka vrata maternice in situ i ukupno novooboljelih u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2000. do 2011.godine. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2011. godine od raka vrata maternice ukupno je oboljelo 1340 žena. Najveći broj novooboljelih žena od raka vrata maternice registriran je 2008. godine i iznosio je 135, a najmanji 2010. godine sa 93 bolesnice. Od toga 331 (24,7%) žena je oboljelo od karcinoma vrata maternice (C53), a 1009 (75,2%) žena od karcinoma vrata maternice in situ (D06). Najveći broj žena oboljelih od karcinoma vrata maternice (C53) registriran je 2011. godine i iznosio je 37, a najmanji 2006. i iznosio je 16. Najviše žena od in situ karcinoma vrata maternice oboljelo je 2008. godine, 101, a najmanje 2002.godine, njih 69.



Slika 7. Standardizirana stopa smrtnosti od raka vrata maternice za dob 0 - 64 godina, na 100 000 stanovnika, usporedba odabranih indikatora SZO "Zdravlje za sve "

Na slici 7. prikazan je linearnim grafikonom odnos standarizirane stope smrtnosti od raka vrata maternice za dob 0 - 64 godina, na 100.000 stanovnika, usporedbom odabranih indikatora SZO "Zdravlje za sve ". Na grafikonu je razvidno najveća stopa smrtnosti od zemalja u okruženju Hrvatske u Mađarskoj, a najniža stopa je u Austriji tijekom cijelog promatranog perioda.

5. Rasprava

U današnje vrijeme infekcija humanim papiloma virusom nalazi se među vodećim spolno prenosivim bolestima u svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj. Jedan od glavnih razloga za širenje bolesti su česte asimptomatske infekcije HPV-om, zbog čega veliki postotak zaražene populacije ne zna da je zaraženo te se bolest vrlo brzo širi. U Hrvatskoj bi se na organizirani probir PAPA-testom trebale odazvati sve žene u dobi između 25. i 64. godine, jer je učestalost pobola u toj dobi najveća. Iako neki podtipovi HPV-a uzrokuje genitalne bradavice, većina infekcija HPV nema nikakvih simptoma, te preventivne mjere treba provoditi u svakom slučaju (52). Probir raka vrata maternice otkriva prekancerozne lezije i rani stadij bolesti, to je postupak kojim se smanjuje učestalost raka vrata maternice i posljedično time smrtnost od raka vrata maternice. Uvođenjem organiziranog probira u kombinaciji sa cijepljenjem, kao primarnom prevencijom, učestalost raka vrata maternice može se smanjiti za 80 %. U Hrvatskoj se svake godine bilježi 400 novootkrivenih slučajeva, a 100 do 200 žena umire. U Europi svakih 18 minuta jedna žena umre od raka vrata maternice (53). Broj PAPA uzoraka u stalnom je porastu, ali veliki dio žena iz ciljne populacije još uvijek ne biva pregledan uopće ili ne biva pregledan dovoljno često, jer za vrijeme ispitivanog razdoblja u RH još nije bio uveden organizirani probir (uveden 2012.). Oportunistički program probira uzrokovao je nejednakost u zdravstvenoj zaštiti, jer dovodi do prekomjerne zastupljenosti jednih, a nedovoljne zastupljenosti drugih dobnih skupina. Jedini način da se takav slijed događaja izbjegne i smanji pojavnost i smrtnost ovog raka jest uvođenje organiziranog programa probira za rak vrata maternice, što je i učinjeno 2012. godine.

Uvidom u prezentirane podatke uočljiv je porast broja patoloških nalaza PAPA testom i porast oboljelih od zloćudne novotvorine vrata maternice u Hrvatskoj. Uočljiv je promjenjiv broj obavljenih pregleda po pojedinoj godini i smanjen ukupan broj preventivnih pregleda do uvođenja nacionalnog programa probira raka vrata maternice od 2012. godine U samo dvije godine podatci su znatno izmijenjeni, smanjio se broj ukupnih pregleda u PZZ proporcionalno broju obavljenih pregleda kroz program, broj patoloških nalaza PAPA testa i broj otkrivenih novotvorina vrata maternice je porastao. Ovi brojčani podatci ukazuju na važnost nacionalnog programa probira i njegovu vrijednost za zdravlje ženskog dijela stanovništva. Podatci za Splitsko-dalmatinsku županiju pokazuju niži trend pojavnosti bolesti u Republici Hrvatskoj.

Usporedbom brojčanih pokazatelja u linearnom grafikonu odnosa standarizirane stope smrtnosti od raka vrata maternice za dob 0 - 64 godina, na 100 000 stanovnika, usporedbom odabranih indikatora SZO "Zdravlje za sve ", razvidno je najveća stopa smrtnosti od zemalja u okruženju Hrvatske u Mađarskoj, a najniža stopa je u Austriji tijekom cijelog promatranog

perioda. Stope smrtnosti u Hrvatskoj su na kraju promatranog perioda iznad stopa EU i u blagom porastu u odnosu na početak promatranog razdoblja. Kao dobar primjer podizanja zdravstvene pismenosti i preventivnih programa primjer je Češka koja je svoje stope smrtnosti od ove bolesti smanjila u pola i približila se stopama smrtnosti u zemljama EU (stare članice).

Humani papiloma virus (HPV), jedan je od glavnih uzročnika ove bolesti, ali to ne znači da će svaka žena koja ima HPV i oboljeti od raka vrata maternice, jer sama infekcija nije dovoljna za proces karcinogeneze. Postoje brojni rizični čimbenici koje treba prevenirati. Prema brojnim prospektivnim studijama rizik infekcije HPV-om raste sa ranom dobi prvog spolnog odnosa, promiskuitetom, pušenjem cigareta, uporabom oralnih kontraceptiva, imunosupresivnim stanjima i koinfekcijom s drugim spolno prenosivim bolestima (Chlamydia trachomatis, Herpes simplex tipa 2). Dosljedna uporaba kondoma među partnerima može smanjiti, ali ne i eliminirati rizik prijenosa HPV-a, jer HPV može biti prisutan na koži u anogenitalnom području kao i u genitalnim izlučevinama (5). Jako je važno da prevencija bude usmjerena na usvajanje odgovornog seksualnog ponašanja s ciljem odlaganja početka sesksualnog života i što kasnijeg stupanja u spolne odnose.

Kako se rak vrata maternice neće razviti bez prisutnosti virusa HPV-a, cijepljenje protiv HPV-a bi trebalo spriječiti razvoj raka vrata maternice. Danas su dostupna dva cjepiva koja bi zaštitila žene od dva najučestalija tipa HPV-a, tip 16 i 18, koji uzrokuju oko dvije trećine slučajeva raka vrata maternice i mnoge nepravilne nalaze PAPA testa. Nazivi cjepiva su Cervarix i Gardasil. Osim toga, jedno od cjepiva također sprečava infekcije HPV-om tipova 6 i 11 koji uzrokuju većinu genitalnih bradavica. Postojeća cjepiva su se pokazala izrazito sigurnima i vrlo učinkovita u sprječavanju infekcije HPV-om tipova za koje su namijenjena i nešto slabije štite od nekoliko drugih tipova HPV-a. Ova cjepiva ne štite od svih tipova HPV-a koji su povezani sa razvojem raka vrata maternice tako da probir ostaje i dalje najvažniji način zaštite od raka vrata maternice kojega mogu uzrokovati i drugi tipovi HPV-a. Cijepljenje ne predstavlja zamjenu za probir raka vrata maternice, stoga se i kod cijepljenih žena i nakon cijepljenja treba raditi PAPA test. Oba cjepiva dizajnirana su prije svega tako da spriječe prvobitnu infekciju HPV-om i najdjelotvornija su kod žena koje još nisu bile izložene infekciji, a to je najčešće u adolescentnoj dobi prije prvih spolnih odnosa (54).

Provođenje školskog programa cijepljenja svih djevojčica važna je nacionalna strategija kontrole raka vrata maternice. Muškarci također mogu biti zaraženi HPV-om i prenijeti ga svojim partnericama. Od 2009. godine FDA je odobrila cjepivo Gardasil i za

primjenu kod muškaraca. U tijeku su istraživanja koja će utvrditi učinkovitost sprječavanja infekcije i nastanka bolesti kod muškaraca (55). Cijepljenje protiv HPV-a važan je napredak u borbi protiv raka vrata maternice. Zajedno, organizirani program probira raka vrata maternice i cijepljenje protiv HPV-a pružit će najučinkovitiju zaštitu protiv raka vrata maternice.

Prevencija spašava živote. Gubitak žene zbog raka grlića maternice je ogroman, kako za obitelj tako i za zajednicu. Obrazovanje i savjetovanje pomaže ljudima da razumiju i smanje njihov osobni rizik od bolesti i rizik članovima njihovih obitelji i prijatelja, prihvaćanjem i korištenjem preventivnih opcija kao što su cijepljenja i probiri, izbjegavanje štetnih ponašanja i usvajanje zdravijeg stila života (7).

6. Zaključci

1. U Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2000. do 2014. godine smanjio se broj preventivnih pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti , a povećao broj patoloških nalaza.

2. U Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2011. godine pojavnost karcinoma vrata maternice niža je nego u Republici Hrvatskoj.

3. Najveća stopa smrtnosti od karcinoma vrata maternice u zemaljama u okruženju Republike Hrvatske je u Mađarskoj, a najniža stopa je u Austriji.

4. U zadnje dvije godine,od uvođenja nacionalnog probira, broj patoloških nalaza povećao se za dva puta od 2000. godine.

7. Popis citirane literature

1. Svjetska zdravstvena organizacija. Dostupno na: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/general/lancet_5.pdf Datum zadnjeg pristupa 28. lipnja 2015.
2. De Villers E M, Fauquet C, Broker T R, Bernardh U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virol. 2004;324:17–27.
3. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among Americanyouth: incidence and prevalence estimates: Persp Sex Rep Health. 2004;36:6-10.
4. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008;26(10):1-16.
5. Karelović D i suradnici. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada; Zagreb:2012;461-64
6. Cesur Ö, Nicol C, Groves H, Mankouri J, Blair GE, Stonehouse NJ. The Subcellular Localisation of the Human Papillomavirus (HPV) 16 E7 Protein in Cervical Cancer Cells and Its Perturbation by RNA Aptamers. Viruses. 2015;7(7):3443-61.
7. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, Charman F, Khalid JM, Griffiths V, Brown RE. The cost of managing genital warts in the UK. Int J STD AIDS. 2012;23:189–94.
8. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, Barton P, Hossain M, Hawkes S. Global control of sexually transmitted infections. Lancet. 2006;368(9551):2001-16.
9. Kuzman M, Znaor A. Public Health Importance of urogenital infections and sexually transmitted Infections HZJZ. 2012;21:11-14.
10. Ministarstvo zdravlja. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Microsoft-Word-trogodi%C5%A1nji-program-2-2014-2016-FINAL-_18_7_2013.pdf Datum zadnjeg pristupa 29. lipnja 2015
11. Žele-Starcević L. Vrijednosti različitih molekularnih metoda za tipizaciju humanih papiloma virusa u dijagnostici genitalnih infekcija. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2005.
12. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa. Medicina Fluminensis. 2010;46:112-23.
13. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst. 1995;87:796 – 01.

14. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1993;85:958–64.
15. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology; epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Human papillomavirus infection. A Clinical Atlas. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby. 1997;435:1–16.
16. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM. Fields virology, vol. 2, 4.izd. Philadelphia: Lipincott, Williams, and Wilkins, 2001;2197–29.
17. Presečki V i suradnici. Virologija. Medicinska naklada; Zagreb: 2002;129-32.
18. Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Calisher CH, Carsten EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wickner RB. Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses"; Academic Press, New-York, San Diego. 2002;88:346.
19. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92:690-8.
20. Grahovac B, Šimat M, Krašević M. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa – imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. Medix. 2005;58:67-71.
21. Doorbar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. Dis Markers. 2007;23:297–13.
22. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. Rev Med Virol. 2009;19:97-13
23. Munger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grace M, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 protein. Oncogene. 2002;20: 7888–98.
24. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res. 2002;89:213–28.
25. Chou RH, Huang H. Restoration of p53 tumor suppressor pathway in human cervical carcinoma cells by sodium arsenite. Biochem Biophys Res Commun. 2002;293:298–06.
26. Zheng, Z.M.; Baker, C.C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Front. Biosci. 2006;11:2286–02.

27. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci. 2004;50:9-19.
28. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002;2:342-50.
29. Soto U, Das BC, Lengert M, et al. Conversion of HPV 18 positive non-tumorigenic HeLa-fibroblast hybrids to invasive growth involves loss of TNF-alpha mediated repression of viral transcription and modification of the AP-1 transcription complex. Oncogene. 1999;18:3187.
30. Storey A, Thomas M, Kalita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature. 1998;393:229.
31. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52(6):342–62.
32. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):88–99.
33. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Expert Rev Mol Diagn. 2008;8:599-05.
34. Pajtler M, Petrović D ,Mahovlić V, Metoda probira raka vrata maternice. Medix. 2007;13(72/73):84-6.
35. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. BMJ. 2007;335:28.
36. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M et al. Human papillomavirus testi ng in primary screening for the detecti on of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001;84:1616-23.
37. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetič V. Humani papiloma virus (HPV): Prevencija-cijepljenje-liječenje. Medicina. 2009;45:49-55.
38. Prendville W. The treatment of CIN:What are the risks? Cytopathology. 2009;20(3):145-53.
39. GLOBOCAN. Dostupno na: http://www-dep.iarc.fr// Datum zadnjeg pristupa 20.lipnja 2015.

40. Svjetska zdravstvena organizacija. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf Datum zadnjeg pristupa 23.svibnja 2015.
41. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. Clin Obstet Gynecol. 2000;43:394.
42. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:51.
43. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114.
44. Paraskevaidis E, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2001;30(2):205–11.
45. J Jordan P, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2.Cytopathology. 2009;20(1):5–16.
46. Massad LS, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2012;121(4):829–46.
47. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69.
48. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, Suntum M, Bock JE, Poll PA, Meijer CJ. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study BMJ. 2002;325(7364):572.
49. Ljubojević N., Šimunić V, Ciglar S, Suchanek E. Dobroćudne promjene vrata maternice. Naklada Ljevak; Zagreb: 2001:408-40.
50. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada; Zagreb: 2013:27-172.
51. Vrdoljak E, Haller H, Čorušić A, Boraska-Jelavić T, Matković V, Strinić T i suradnici: Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice Hrvatskog onkološkog društva i Hrvatskog društva za

ginekologiju i opstetriciju Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskoga ginekološkog-onkološkog društva. Liječ Vjesn. 2013;135:225–29.

52. Grce M, Sabol I, Milutin Gašerov N. Burden and prevention of HPV related diseases: Situation in Croatia. Periodicum Biologorum UDC. 2012;114:175-86.
53. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetič V. Humani papiloma virus (HPV): Prevencija-cijepljenje-liječenje. Medicina 2009;45:49-55.
54. Schwartz JL. HPV vaccination's second act: promotion, competition, and compulsion. Am J Public Health. 2010;100(10):1841–44.
55. Castle PE, Scarinci I. Should HPV vaccine be given to men? BMJ. 2009;339:4127.

8. Sažetak

Cilj: cilj ovog rada bio je prikazati broj žena koje se odazivaju na preventivne preglede u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2000. do 2014. godine i pokazati razliku rezultata za vrijeme oportunističkog od nacionalnog probira. Ujedno je cilj bio prikazati pojavnost karcinoma vrata maternice od 2000. do 2011. godine u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji te ih usporediti. Također, jedan od ciljeva, bio je vidjeti pojavnost raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj i zemljama u okruženju od 1985. do 2012. godine.

Materijali i metode:Podaci su korišteni iz Zdravstveno-statističkog ljetopisa HZJZ od 2000. do 2014. godine te podaci o pojavnosti raka vrata maternice Republike Hrvatske dobiveni se iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije.

Rezultati: Rezultati su pokazali da u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2000. do 2014. godine broj žena koje su radile preventivne preglede za vrijeme oportunističkog probira lagano opadao, ali uvođenjem nacionalnog probira od 2012. godine broj preventivnih pregleda ponovno blago raste i broj patoloških nalaza u 2014. godini se udvostručio u odnosu na 2000. godinu. Ujedno je i 2014. godine, u ovom promatranom razdoblju, najveći broj patoloških nalaza. Pojavnost karcinoma vrata maternice u Republici Hrvatskoj je stagnirala do 2009. godine, zatim je naglo porasla te je 2011. godine bila najveća. U Splitsko-dalmatinskoj županiji uočava se niža pojavnost karcinoma vrata maternice. Incidencija raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj niža je od većine zemalja u regiji, no još je uvijek viša od incidencije drugih zemalja, koje također imaju organizirane probire.

Zaključci: Podatci objavljeni u Zdravstveno statističkom ljetopisu HZJZ od 2000. do 2014. godine za Republiku Hrvatsku i Splitsko-dalmatinsku županiju pokazuju smanjenje odaziva žena na preventivne preglede od 2000. do 2011. godine. U zadnje tri godine, od uvođenja nacionalnog probira, broj patoloških nalaza povećao se za dva puta od 2000. godine. Pojavnost karcinoma vrata maternice u Republici Hrvatskoj, također je u porastu. Najveća pojavnost karcinoma bila je 2011. godine, što je 2,5 puta veći broj nego 2000. godine. U Splitsko-dalmatinskoj županiji je niža pojavnost karcinoma vrata maternice nego u Republici Hrvatskoj. Najveća stopa smrtnosti u zemljama u okruženju Republike Hrvatske je u Mađarskoj, a najniža stopa je u Austriji. Prevencija od infekcije HPV-om sastoji se od

edukacije o spolnom ponašanju, redovitu uporabu zaštite, cijepljenje protiv HPV-infekcije, redovite liječničke kontrole te uvođenje organiziranog probira.

9. Summary

Thesis Title

PUBLIC HEALTH IMPORTANCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION IN REPUBLIC OF CROATIA

Objective: The objective of this study was to show the number of women who respond to preventive examinations in the Republic of Croatia and Split-Dalmatia County in the period from 2000-2014 and show the difference results during opportunistic than the national screening. At the same time the aim was to show the incidence of cervical cancer in period of 2000-2011 in the Republic of Croatia and Split-Dalmatia County and compare them. Also, one of the goals was to see the incidence of cervical cancer in the Republic of Croatia and the neighboring countries in period of 1985- 2012.

Materials and Methods: Data were used from the Health Statistical Yearbook HZJZ from 2000 to 2014 and data on the incidence of cervical cancer in Croatia obtained from the Cancer Registry of the Croatia Institute for Public Health and the Public Health Institute of Split-Dalmatia County.

Results: The results showed that in the Republic of Croatia and Split-Dalmatia County from 2000 to 2014 the number of women working preventive examinations during opportunistic screening slightly declined, but the introduction of a national screening of 2012, the number of preventive examinations again slightly increases and number of pathological findings in 2014 doubled in comparison with 2000. At the same time, in 2014, in the observed period, the largest number of pathological findings. The incidence of cervical cancer in Croatia stagnated until 2009, then increased rapidly and in 2011 was the largest. In Split-Dalmatia County can be seen lower incidence of cervical cancer. The incidence of cervical cancer in Croatia is lower than most countries in the region, but it is still higher than the incidence of other countries, which also have organized screening.

Conclusions: The data published in Health Statistics Annals HZJZ from 2000-2014 for the Republic of Croatia and Split-Dalmatia County show a decrease in the response of women in preventive examinations from 2000-2011. In the last three years, since the introduction of national screening, pathological findings increased twice since 2000. The incidence of cervical cancer in Croatia, is also increasing. The highest incidence of cancer was in 2011, which is 2.5 times more than in 2000. In Split-Dalmatia County is the lower incidence of cervical cancer than in Croatia. The highest mortality rates in the neighboring

countries of the Republic of Croatian in Hungary, while the lowest rate was in Austria. Prevention of HPV infection consists of education on sexual behavior, regular use of protection, vaccination against HPV infection, the usual medical supervision and implementation of an organized screening.

10. Životopis

Anđela Duvančić

Datum i mjesto rođenja: 08. studenoga 1990. godine,

Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Plano, Trogir

Put Pišćina 5

Tel. 021/896-315

Mob. 09/ 856-8687

E-mail: andela.duvancic@gmail.com

Obrazovanje:

1997. – 2005. godine: Osnovna škola „Majstor Radovan“, Trogir

2005. -2009. godine: Gimnazija „ Ivan Lucić“, Trogir

2009. -2015. godine: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

Druge aktivnosti:

2010./2011.-demonstratorica na Katedri za anatomiju

2011./2012. godina: demonstratorica na Katedri za anatomiju

2012./2013. godina: demonstratorica na Katedri za anatomiju

Znanje jezika: engleski,talijanski i njemački