

# Stavovi i znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju

---

**Bubalo, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:939759>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**PAULA BUBALO**

**STAVOVI I ZNANJA STUDENATA MEDICINE  
O HPV INFEKCIJI I CIJEPLJENJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:2018./2019.**

**Mentor:**

**doc.prim.dr.sc. Irena Bralić, dr.med.**

**Split, srpanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**PAULA BUBALO**

**STAVOVI I ZNANJA STUDENATA MEDICINE  
O HPV INFEKCIJI I CIJEPLJENJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:2018./2019.**

**Mentor:**

**doc.prim.dr.sc. Irena Bralić, dr.med.**

**Split, srpanj 2019.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Biologija humanog papiloma virusa</b> .....	2
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	2
<b>1.3. Čimbenici rizika</b> .....	3
<b>1.4. Način prijenosa HPV-a</b> .....	4
<b>1.5. Utjecaj HPV-a na razvoj zloćudnih promjena</b> .....	5
<b>1.6. Klinička slika</b> .....	7
<b>1.7. Dijagnoza</b> .....	9
<b>1.8. Liječenje</b> .....	10
<b>1.8.1. Liječenje kod kuće</b> .....	10
<b>1.8.2. Kliničko liječenje</b> .....	11
<b>1.9. Prevencija</b> .....	12
<b>1.9.1. HPV cjepivo</b> .....	12
<b>1.9.2. Sastav cjepiva</b> .....	13
<b>1.9.3. Način primjene</b> .....	13
<b>1.9.4. Učinkovitost cjepiva</b> .....	13
<b>1.9.5. Trajanje zaštite</b> .....	14
<b>1.9.6. Sigurnost i nuspojave</b> .....	14
<b>1.9.7. Procijepljenost</b> .....	15
<b>1.9.7.1. Cijepljenje protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj</b> .....	16
<b>2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>2.1. Glavni cilj</b> .....	19
<b>2.2. Sekundarni ciljevi</b> .....	19
<b>2.3. Hipoteze</b> .....	19
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	20
<b>3.1. Ustroj i protokol istraživanja</b> .....	21
<b>3.2. Uzorak ispitanika</b> .....	22
<b>3.3. Statistička obrada podataka</b> .....	23
<b>4. REZULTATI</b> .....	25
<b>4.1. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a</b> .....	26
<b>4.1.1. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po spolu</b> .....	26
<b>4.1.2. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po programu studija</b> .....	27

<b>4.2. Stavovi studenata medicine o cijepljenju protiv HPV-a.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3. Znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3.1. Usporedba znanja studenata o HPV infekciji i cijepljenju po godini studija..</b>	<b>31</b>
<b>4.3.2. Usporedba znanja studenata o HPV infekciji i cijepljenju po programu studija.....</b>	<b>34</b>
<b>4.4. Procjena studenata medicine o vlastitom znanju o infekciji HPV-a .....</b>	<b>37</b>
<b>4.5. Izvori informacija studenata o HPV infekciji i cijepljenju .....</b>	<b>39</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1. Procijepljenost studenata medicine .....</b>	<b>41</b>
<b>5.2. Stavovi studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3. Znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju.....</b>	<b>44</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>46</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>48</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>55</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>59</b>
<b>11. PRILOG .....</b>	<b>61</b>

*Hvala mojoj mentorici doc.prim.dr.sc. Ireni Bralić na pomoći i bezuvjetnoj potpori što mi je uvelike olakšalo pisanje ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim prijateljima za sve riječi podrške, ohrabrenja, međusobnog jadikovanja i za sve uspomene zbog kojih je ovih 6 godina proletilo za tren.*

*Najveću zahvalnost upućujem svojoj obitelji, a pogotovo svojoj majci. Bez tvoje ljubavi ništa od ovog ne bi bilo moguće.*

## **1.UVOD**

## 1.1. Biologija humanog papiloma virusa

Humani papiloma virus je pripadnik porodice *Papovaviridae* i roda *Papillomavirus*. Podrijetlo riječi *papova* dolazi od početnih slova patoloških promjena koje uzrokuje sam virus, a to su papilom, poliom, vakuola. Ime roda je nastalo od latinske riječi *papilla* (bradavica) i grčke riječi *oma* (tumor) (1).

Ovi virusi imaju kružnu, dvolančanu DNK sa genomom veličine 8kb. Taj maleni genom uglavnom sačinjava nekoliko gena. Znanstvenicima su glavni predmet proučavanja onkogeni E5, E6 i E7 koji sudjeluju u staničnoj transformaciji i zapisi regulatornih proteina E1 i E2 koji sudjeluju u virusnoj replikaciji i transkripciji (2). Za strukturu virusne kapside su odgovorne strukturne bjelančevine koji stvaraju geni L1 i L2 (2).

Na temelju ORF (engl. *Open reading frame*) nukleotidnog slijeda koji kodira kapsidni protein L1 virusi se svrstavaju u pripadajuće HPV koljeno ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , mu, nu) unutar kojeg dijele manje od šezdeset posto nukleotidnog slijeda (2). Unutar određenog koljena virusi koji dijele 60 do 70% ORF nukleotidnog slijeda pripadaju istoj vrsti (npr. HPV6,11). Svrstavanje određenih tipova HPV-a u istu vrstu omogućava da se vrste izdvoje kao visokorizične, odnosno niskorizične. Unutar tih vrsta tipovi HPV-a (npr. 16, 18) mogu izazvati prezloćudne ili zloćudne lezije te su zbog toga visokorizični, odnosno tipove HPV-a (npr. 6, 11) koji izazivaju dobroćudne promjene poput kondiloma te se proglašavaju niskorizičnim (2).

## 1.2. Epidemiologija

Infekcija HPV-om se smatra najčešćom spolno prenosivom bolesti današnjice. Prema podacima američkog CDC-a (*Centers for Disease Control and Prevention*) 42.5% odraslih u dobi od 18 do 59 godine je inficirano virusom HPV-a (3). HPV tipovi 16 i 18 su glavni uzroci zloćudnih promjena u SAD-u. Uzrok su otprilike 66% karcinoma cerviksa, 25% intraepitelnih lezija niskog stupnja te 50% intraepitelnih lezija visokog stupnja, dok je 90% genitalnih bradavica posljedica infekcije HPV tipovima 6 i 11 (3).

Godišnja incidencija anogenitalnih bradavica je od 160 do 289 slučajeva na 100 000 žena, odnosno od 103 do 168 slučajeva na 100 000 muškaraca (4). Ako gledamo na svjetskoj razini, zabilježeno je oko 570 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa u 2018 godini što



predstavlja oko 7.5% od ukupnog broja smrti uzrokovanih karcinomom u žena i zauzima poziciju četvrtog najčešćeg karcinoma u žena. Godišnje se zabilježi oko 311 000 novih smrti uzrokovanih ovom bolešću i to većinom u nerazvijenim zemljama. U 2018. godini zabilježen je visok mortalitet standardiziran po dobi od 6.9 /100 000 (5). HPV tipovi 16 i 18 uzrokuju 71% karcinoma cerviksa na globalnoj razini (6). Postotak karcinoma cerviksa uzrokovanih HPV-om se penje na 90% ako se uključe i HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (6). Dijelovi svijeta koji su najviše pogođeni ovom bolešću su jugoistočna Azija, pogotovo Indija, zemlje Latinske Amerike i Subsaharska Afrika (6).

Prevalencija HPV među ženama u Republici Hrvatskoj (RH ) s urednim citološkim nalazom je oko 35% (7). Prevladavaju tipovi 16 i 18 i postotak se povećava s zloćudnošću lezije (7). U slučajevima urednih citoloških nalaza prevladavaju tipovi 16 i 18 sa oko 18 %, a kod karcinoma vrata maternice u preko 80%. slučajeva. Prevalencija HPV među muškarcima je oko 26% na uzorcima uzetim s uretre i oko 21 % na onim uzorcima koji su uzeti s penisa (7). Incidencija raka vrata maternice u RH 2016. godine se procjenjuje na 14,8%, a dobno standardizirana na standardno europsko stanovništvo 12.7% pri čemu je najveća u dobnoj skupini 45 do 49 godina (8). Mortalitet od raka maternice je 5,3% odnosno 3,7% dobno standardiziran (8). U 2016.godini u RH je zabilježeno 319 novih slučajeva invazivnog karcinoma vrata maternice, što čini 3% u od ukupnog broja novooboljelih od raka (8). U RH najveća je incidencija karcinoma in situ vrata maternice od 34,2% ili 738 novih slučajeva godišnje, a najveća incidencija bilježi se u dobnoj skupini 30 do 34 godine (8). Ca in situ i invazivni karcinom vrata maternice pojavljuju se u odnosu od 2,3:1 u 2016. godini u Hrvatskoj (8). Karcinom vrata maternice je 3. najčešći karcinom u Hrvatskoj u žena u dobi od 15 do 44 godine i 2. je uzrok smrti od karcinoma (prosječno 175 smrti godišnje) (7).

### **1.3. Čimbenici rizika**

Rizično spolno ponašanje smatra se glavnim rizikom za pojavu i perzistenciju HPV infekcije kao i razvoj karcinoma povezanog s ovom infekcijom (9). Rizično spolno ponašanje podrazumijeva ranu dob stupanja u spolne odnose, oralni i vaginalni spolni odnos bez zaštite i broj spolnih partnera (9). Rizik za dobivanje infekcije povećava se s brojem spolnih partnera (10).

Dugotrajna upotreba oralne kontracepcije i prisustvo drugih spolno prenosivih bolesti, posebice infekcija s klamidijom, herpes simplexom tip 2 i koinfekcija s HIV-om doprinose HPV infekcijama kod žena. Pušenje, dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva, imunosupresija, koinfekcija s HIV-om i visoki paritet se smatraju kofaktorima u karcinogenezi cerviksa (10).

Unatoč velikoj prevalenciji HPV infekcije u muškaraca zbog subkliničkog toka infekcije često se na njih gleda „samo“ kao na izvor širenja bolesti. Rano stupanje u spolne odnose i mijenjanje partnera i u muškaraca su glavni rizični čimbenici za pojavu HPV infekcije (11).

Rizik za HPV infekciju ovisi i o higijenskim i protektivnim mjerama. Obrezani muškarci imaju manju prevalenciju zaraze HPV-om nego neobrezani muškarci (11). Obrezivanje se smatra zaštitnim čimbenikom protiv HPV infekcije najvjerojatnije iz razloga što manjak prepucija smanjuje mogućnost auto-reinfekcije, pojavu nove infekcije i doprinosi nestanku prethodne infekcije (11) Upotreba kondoma se smatra dodatnim zaštitnim čimbenikom, doprinosi manjoj prevalenciji HPV infekcija, ali ne predstavlja apsolutnu zaštitu budući da je moguć prijenos virusa na područja koja nisu prekrivena kondomom (11).

Kao potencijalni zaštitni utjecaji razmatra se i utjecaj prehrane s velikim udjelom voća i povrća (10). Veći stupanj obrazovanja se također opisuje kao mogući zaštitni čimbenik protiv HPV-a (11).

Cijepljenje je najvažniji zaštitni čimbenik protiv zaraze HPV-om u žena i muškaraca (11).

#### **1.4. Način prijenosa HPV-a**

Virus se može prenijeti kontaktom između partnera na razne načine. Najčešći je prijenos virusa s penisa na cerviks, dok je za muškarce glavni izvor virusa cerviks ili urin. Virus se može prenijeti i preko skrotuma, vulve, anusa i rukama. Česta je pojava auto-inokulacija kojoj može biti uzrok kontakt, masturbacija ili, najčešće kod žena, urin (12).

Iako se virus najčešće prenosi penetracijom prilikom spolnog odnosa (13), DNK virusa HPV-a dokazan je i u reproduktivnom sustavu djevojaka što ukazuje na važnost prijenosa virusa

sa ruku na genitalije i obratno (13). Virus HPV-a je također identificiran na javnim površinama, u medicinskom okruženju, na raznim predmetima (npr.ručnici) (13).

Moguć je vertikalni prijenos HPV-a s majke na dijete pri porodu, ali taj je rizik malen. S obzirom da je i u djece HPV negativnih majki bio dokazan virus HPV-a treba uzeti u obzir i horizontalni prijenos HPV-a, pogotovo jer je veća prevalencija HPV-a u djece s 6 tjedana nego pri porodu (14).

Oralni HPV je zastupljeniji kod muškaraca i to u većom broju ukoliko partnerica ima genitalni HPV, ali i kod partnerica s oralnim HPV-om što ukazuje da je glavni prijenos oralnog HPV-a oralno-oralni ili oralno-genitalni put (15).

### **1.5. Utjecaj HPV-a na razvoj zloćudnih promjena**

Većina (oko 90%) HPV infekcija prolazi tijekom 6 do 18 mjeseci gotovo neopaženo. Klinički je značajno ukoliko infekcija perzistira budući da može dovesti do prezloćudnih, zloćudnih promjena i u konačnici do invazivne bolesti (0.3-1.2% početnih infekcija) (16). *Harold zur Hausen* 2008.godine je dobio Nobelovu nagradu za otkriće o povezanosti između HPV infekcije i pojave karcinoma (1). Sam HPV virus nije dovoljan za razvoj karcinoma već su za to potrebni i drugi čimbenici. Smanjena funkcija imunskog sustava može dovesti do progresije infekcije, oralni kontraceptivi mogu djelovati na regulatorne regije HPV-a zbog sličnosti s nekim drugim elementima koji reagiraju na steroide poput progesterona, pušenje smanjuje lokalnu imunost i djeluje mutageno na stanice (17). Paritet, koinfekcija s drugim spolnim bolestima, varijanta virusa HPV-a, broj kopija virusa mogu pogodovati progresiji bolesti (17). Važan čimbenik je i dob. U mlađoj dobi veća je metaplastička aktivnost u zoni preobrazbe između dvije skvamokolumnarne granice gdje se fiziološki cilindrični epitel zamjenjuje otpornijim pločastim epitelom (17).

Infekcija HPV-om započinje ulaskom uzročnika u stanicu bazalnog sloja epitela (*stratum germinativum*), najvjerojatnije nakon mikrotraume. Virus HPV-a prati put bazalnih stanica do površine epitela. Dok je na razini bazalnog sloja, virus ima ulogu episoma, u malom je broju i umnožava se polako pomoću domaćinove DNK. Produkcija kompletnog virusa se smatra neproduktivnom. Kad te stanice sazriju do diferenciranih keratinocita u suprabazalnom

sloju epitela, dolazi do promjene. Stvara se viralna DNK u velikom broju, ali dolazi i do sinteze proteina kapside što će u konačnici dovesti do stvaranja nove kopije virusa (17,18).

S obzirom da maleni genom samog virusa kodira svega 8 do 10 proteina, virus se koristi domaćinskom stanicom za reguliranje svoje transkripcije i replikacije. Virus koristi domaćinove čimbenike da bi prije svega započeo transkripciju proteina E6 i E7 (17). U konačnici će ta dva proteina omogućiti da iz diferenciranog keratocita koji je završio svoj ciklus dođe do uvjeta u stanici koji omogućavaju replikaciju virusa. Produkt gena HPV E6 se veže na p53, stanični tumor-supresorski gen ključan za stanični ciklus, apoptozu i popravak DNA. Te se funkcije ukinu nakon što protein E6 dovede do razgradnje p53 (19). Kod niskorizičnog HPV-a, E6 ne veže p53 do nekih mjerljivih razina i stoga nema utjecaja na stabilnost p53. E7 veže hipofosforilirani oblik pRB. Krajnji ishod tog vezivanja je stimulacija stanične DNK sinteze i stanična proliferacija. E7 protein će vezati pRB sa smanjenim afinitetom kod niskorizičnih tipova HPV-a (20). E5 protein je važan za proliferaciju i odgodu diferencijacije stanice, E2 regulira proteine E6 i E7 i omogućava proteinu E1 da potakne replikaciju viralnog genoma, zatim se aktiviraju kapsidni proteini L1 i L2 i nastaju virusne čestice koje se nalaze u jezgri, a oslobađaju se nakon ljuštenja epidermalnog sloja (17).

Kod bradavica i kondiloma takva replikacija se uglavnom odvija u epidermalnim slojevima, a ne u bazalnom sloju. Zato nastane akantoza, parakeratoza, hiperkeratoza i karakteristična papilomatозна citoarhitektura promatrana histološki (17).

Nekad inficirane stanice se pretvore u velike, poligonalne, pločaste stanice sa malenom jezgrom unutar citoplazmatske vakuole. Takve stanice se nazivaju koilociti. Ukoliko u bazalnom sloju stanice pretjerano proliferiraju sa velikim brojem mitozama, što predstavlja više mogućnosti da dođe do abnormalne mitoze, tada može doći do prezloćudne i zloćudne bolesti (17).

Funkcija i struktura proteina E6 i E7 se razlikuje između visokorizičnih i niskorizičnih tipova HPV-a, pri čemu posebnu ulogu ima HPV-ova DNK u odnosu na domaćinsku stanicu (21). Kod benignih lezija, viralnu DNK se može pronaći u jezgri ekstrakromosomalno, dok se DNK virusa kod prezloćudnih i zloćudnih lezija integrira u domaćinov genom. Sama integracija remeti funkciju proteina E2 koji regulira proteine E6 i E7, što rezultira sa pojačanom ekspresijom tih proteina koji u ovim lezijama imaju povećani afinitet za p53 i pRB (21). Takva stanica se pojačano dijeli i ima nestabilan genom i dolazi do oštećenja DNK koje više nema tko popraviti. Stanica postane besmrtna, čemu najviše pridonose proteini E6 i pogotovo E7 u

velikim razinama (17). Nagomilane mutacije u konačnici dovode do pretvorbe tih stanica u zloćudne. Taj učinak dodatno podržavaju metilacija viralne i stanične DNK, telomerazna aktivnost, hormoni i imunogenetski faktori.

Opisani proces traje godinama, najčešće 10 do 20 godina, ali treba imati na umu da je proces jako individualan te da do pojave karcinoma može doći i za 1 do 2 godine (22).

## 1.6. Klinička slika

Način na koji će se virus HPV-a očitovati klinički ovisi o tipu HPV-a, lokalizaciji i stanju imuniteta izložene osobe. Najčešće se manifestiraju kao kondilomi, *condylomata acuminata* i *condylomata plana* koji se pojavljuju po vanjskom spolovilu (prepucij, glans penisa, labije, vagina), perineumu i anogenitalnoj regiji, ali i na koži u ingvinalnoj i pubičnoj regiji. Uglavnom su to egzofitične papulozne, pendikularne ili papilomatozne promjene koje mogu konfluirati i širiti se lokalno u rodnicu, uretru ili analni kanal.

Anogenitalne bradavice (lat. *condylomata acuminata*) najčešće uzrokuju HPV tipovi 6 i 11. Pogoduje im vlažna i topla okolina. Konfluiranjem stvaraju promjene koje se uspoređuju s cvjetačom. Na pritisak te promjene se splošnjavaju i stvara se tzv. *pijetlova krijesta* (1).

Produktivne lezije se najčešće očituju kao anogenitalne bradavice. HPV infekcija može biti i subklinička ili latentna. Subkliničke promjene ne mogu se vidjeti golim okom kao produktivne lezije već je potreban mikroskopski, kolposkopski pregled cerviksa ili anoskopski pregled analnog kanala nakon topikalne primjene acetooctene kiseline (23) Veliki broj infekcija je zapravo latentan te klinički i histološki koža i sluznice su nepromijenjene. Samo dokazivanje virusove DNK može dokazati infekciju (23). Kod produktivnih lezija dolazi do stvaranja virusnih čestica dok se kod perzistentnih infekcija stanične funkcije i njihov ciklus zaustavljaju. 70 % infekcija se izliječi u prvoj godini, a do kraja druge godine do 90 %. Ukoliko infekcija perzistira to ukazuje na nemogućnost imunskog sustava da ukloni infekciju koja se može kasnije aktivirati i napredovati do zloćudne bolesti. Subkliničke lezije mogu narasti za vrijeme trudnoće, čak i opstruirati rodnicu, ali najčešće opet regrediraju nakon poroda (23).

Simptomi anogenitalnih bradavica mogu biti svrbež, krvarenje, fisure i bolni spolni odnosi. Iako su najčešće uzrokovani tipovima HPV-a 6 i 11, česti su i tipovi HPV 42 i 81 (24).

Kod osoba najčešće izazivaju osjećaje krivnje, srama, anksioznosti, smanjuju kvalitetu života i samopouzdanje što na kraju rezultira sa zakašnjenjem u traženju pomoći i liječenju (24).

Bowenoidna papuloza je još jedan oblik manifestacije infekcije HPV-om. Opisuju se kao crveno-smeđe bradavičaste papule na penisu, ali mogu se pojaviti u oba spola. Smatra se benignom pojavom iako se klasificiraju kao *carcinoma in situ* niskog gradusa i lokalno se tretiraju. Često se opetovano vraća i prelazi u malignitet u 2 do 3% slučajeva (25).

Bushcke-Löwenstein tumori ili divovska *condyloma acuminatum* je velika egzofitična izraslina sa bradavičastom, gljivastom površinom najčešće locirana na penisu ili perinalno. Uzrokovana je tipovima 6 i 11 HPV-a. Smatra se dobro diferenciranim verukoznim karcinomom dobre prognoze. Liječi se s kemoradioterapijom (26).

HPV infekcija klinički može biti simptomatska i asimptomatska, a može se napraviti podjela i s obzirom na mjesto pojave i mogućnost zloćudnost promjene. *Condylomata acuminata*, *Buschke –Lowenstein* tumor se ubrajaju u anogenitalne promjene. Promjene se mogu pojaviti i na koži i to uglavnom kao benigne bradavice: verrucae vulgares, plantarne veruke, ravne (juvenilne), epidermodysplasia verruciformis (juvenilne, ali 50% zloćudno se promijeni s vremenom). Mogu se manifestirati i kao papilomi grkljana (tip 6 i 11), rekurentna respiracijska papilomatoza (zadobivena vaginalnim porodom, može opstruirati gornji dišni sustav), Heckova bolest (fokalna epitelna hiperplazija sluznice) (1).

S obzirom na zloćudni potencijal promjena mogu se manifestirati kao dobroćudne, prezloćudne i zloćudne promjene.

Bradavice (kondilomi,veruke), ravni kondilomi i divovski kondilomi su benigne promjene. Za prezloćudne promjene koje mogu progredirati u pravi malignitet najčešće se koriste kratice prema mjestu intraepitalne neoplazije, kao npr. CIN-cervikalna klinička neoplazija, a s obzirom na zahvaćanje vagine,vulve,penisa,analne regije koriste se i odgovarajuće kratice-VAIN,VIN,PIN,AIN. Prezloćudne promjene mogu zahvatiti i žljezdano tkivo pa može nastati AIS, odnosno *adenocarcinoma in situ*.

Zloćudne promjene najčešće zahvaćaju cerviks, a to su karcinom cerviksa i adenokarcinom cerviksa. Moguć je razvoj i karcinoma anusa, vagine, vulve, penisa (1).

## 1.7. Dijagnoza

Kondilomi se najčešće dijagnosticiraju klinički inspekcijom u spekulima uz dobru rasvjetu, potpomognuto sa Papa-testom. Ukoliko Papa-test ne razrješava kliničke sumnje slijedi kolposkopija te po potrebi i biopsija. Za dokaz samog HPV-a najbolje rješenje su molekularne mikrobiološke metode (1). Molekularne mikrobiološke metode se smatraju zlatnim standardom s obzirom da se HPV ne može uzgajati u kulturi tkiva, a ima mali genom s dobro poznatim ustrojem i strukturom što pogoduje ovim metodama. Testovi hibridizacije nukleinske kiseline podrazumijevaju Southern blot, In situ hibridizaciju, Dot blot hibridizaciju. Mogu se koristiti testovi amplifikacije signala kao što su *Cervista HPV* i *Hybrid Capture 2*, kao i testovi amplifikacije nukleinske kiseline poput PCR-a. Southern Blot je zlatni standard za genomsku analizu HPV-a, ali traje dugo, treba velike količine pročišćene DNK i nisko je osjetljiv. Hybrid Capture 2 jedini je odobren od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration*), licenciran je i patentiran, visoko osjetljiv za genotipiziranje sa malim brojem lažno pozitivnih rezultata (27).

Rutinska biopsija se preporuča samo kod pacijentica starijih od 35 do 40 godina u slučaju novih, multiplih ili bradavičastih lezija s iznimkom bilo kakvog atipičnog slučaja poput Bowenoidne papuloze ili divovskog kondiloma (28). Biopsija se izvodi u slučaju nejasne dijagnoze, rekurirajućih lezija, imunokompromitiranih osoba, promjena većih od 1 cm, atipije i ukoliko promjene ne reagiraju na propisano liječenje (1).

U slučaju nalaza ASCUS-a, odnosno atipičnih pločastih stanica neodređenog značenja, preporuča se dokazati HPV DNK kao dodatnu metodu probira na temelju čega se indicira kolposkopija ili kontrolni pregled (29).

Karakteristične stanice u Papa-testu koje se zovu koilociti ukazuju na HPV infekciju. To su stanice sa perinuklearnim prosvijetljenjem, povećanom jezgrom, nepravilnim membranama kojima kondenzirana citoplazma daje izgled aureole. Abnormalnosti stanica pronađene Papa-testom u nalazu mogu biti atipične pločaste stanice (ASC) ili ASC-US (neodređenog značenja), LSIL (engl. *Low grade squamous intraepithelial lesion*) koja označava blagu displaziju ili CIN1 (engl. *cervical intraepithelial neoplasia*), HSIL (engl. *High grade squamous intraepithelial lesion*) umjerena do teška displazija u koju spada i CIN1 i CIN2, stanice pločastog karcinoma, stanice endocervikalnog karcinoma (30).

Istražuju se mogućnosti imunohistokemijskih metoda u otkrivanju virusnih kapsidnih proteina L1 i L2 i njihove iskoristivosti za ocjenu napredovanja lezije. Većina LSIL dijagnoza spontano regredira i uglavnom morfološkim pretragama koje se koriste nije moguće predvidjeti tok bolesti. Primijećeno je da niže lezije kao što su LSIL/CIN1 imaju ekspresiju L1 i L2 gena dok kod LSIL/CIN2 je to rijetkost (31). Potrebne su daljnje studije kako bi se eventualni nedostatak tih proteina u LSIL/CIN1 mogao razmatrati kao potencijalna progresija do HSIL (31).

## **1.8. Liječenje**

Ne postoji antivirusni lijek usmjeren na virus HPV-a, ali mogu se tretirati njegove kliničke manifestacije. Izliječenje anogenitalnih bradavica sa 100% uspjehom može se garantirati jedino kirurškim metodama. Kod svih drugih terapija dolazi do povratka bradavica u 20 do 30 % slučajeva. Smjernice preporučuju podjelu prema mjestu izvođenja liječenja pa prema tome se razlikuje „Liječenje kod kuće“ (engl.*Home therapy*) i „Kliničko liječenje“ (engl.*Office therapy*) (25).

### **1.8.1. Liječenje kod kuće**

Liječenje kod kuće uključuje podofilotoksin, imikvimod i sinekatehin. Podofilotoksin u obliku 0.5% otopine je posebno prikladan za lezije na penisu u trajanju od 3 do 6 tjedana, dok 0.15% krema se najčešće primjenjuje na vulvarne i analne bradavice tijekom 4 tjedna. Stope vraćanja bradavica nakon podofilotoksina idu od 6 do 100% nakon 8 do 21 tjedna poslije izliječenja. Kontraindicirana je upotreba u trudnoći (25).

Imikvimod krema primjenjuje se 3 puta tjedno navečer, a ujutro se ispiru dok promjene ne nestanu ili do 16 tjedana. Nakon nestanka bradavica zabilježene su niže stope vraćanja od 6 do 26 %. Također se ne preporučuje u trudnoći (25).

Sinekatehin 15% mast je biljni ekstrakt. Nanosi se tri puta dnevno do 4 mjeseca. Ima niske stope vraćanja 6 do 9% nakon 12 tjedana (32).



### 1.8.2. Kliničko liječenje

Kliničko liječenje je moguće raznim preparatima i postupcima. TCA ili trikloroocetna kiselina je kemijski destruktivno sredstvo. Primjenjuje se tjedno 2 do 5 mjeseci. Sigurna je primjena u trudnoći.

Krioterapija dovodi do zamrzavanja lezija koristeći tekući dušik ili dušikov oksid. Primjenjuje se tjedno do nestanka bradavica. Jednostavna je, sigurna i jeftina metoda koja je primjenjiva čak i u trudnoći. Nedostatak metode je što najčešće zahtijeva višestruke dolaske na liječenje. Manje je učinkovita metoda od CO<sub>2</sub> lasera, ali bolja od TCA, imikvimoda i drugih.

Kirurško liječenje se smatra najučinkovitijim i pogoduje što se zahvati mogu izvesti u lokalnoj anesteziji. Potreban je oprez kod dodavanja adrenalina za smanjenje krvarenja u penis i klitoris jer postoji rizik pojave nekroze. Male lezije su pogodne za ekciziju škarama, skalpelom ili kiretažom kao i za pedunkularne ili egzofitične bradavice. Ukoliko su veće lezije ili su na posebnim lokacijama poput analnog kanala ili kod djece, preporuka je primjena u općoj anesteziji. Stopa nestanka lezije ide od 89 do 100%, a do povratka može doći u 19-29% slučajeva (33).

Moguć je i elektrokirurški i elektrokauterski pristup rješavanja ovih pojava. Oba pristupa na određeni način koriste izmjeničnu struju kako bi doveli do rezanja i koagulacije tkiva. Visok stupanj uspješnosti od 94 do 100% je zabilježen uz mogućnost relapsa od 22%.

U liječenju se može primijeniti i laserska kirurgija koja koristi infracrvenu svjetlost da zagrije i kauterizira tkivo. Uglavnom se koriste CO<sub>2</sub> laser i Nd-YAG (*neodymium-yttrium aluminium garnet*) laser. Uspješnost je 100% s povratkom lezija za 12 tjedana od 17 do 19% , a nakon 12 mjeseci i do 66% (33).

Ukoliko metode liječenja ne pokažu očekivane rezultate mogu se koristiti 5-fluorouracil u obliku kreme, antimetabolit koji djeluje na sintezu DNK-a, i interferon topikalno ili intralezijski. Razmatrane su opcije i fotodinamska terapija i kombinirana terapija, na primjer podofilotoksina i krioterapije. Za navedene metode nema izrazitih dokaza.

Podofilin je terapija koju se ne preporuča zbog mutagenosti i sistemske toksičnosti koja može dovesti do smrti, smrti unutar maternice, teratogenosti i neuroloških komplikacija nakon topikalne primjene.

U liječenju se često nastoje primijeniti algoritmi, iako optimalni algoritam zapravo ne postoji jer svi nose određeni stupanj relapsa te je preporuka individualan pristup pacijentu (33).

## 1.9. Prevencija

Cijepljenje, probir na karcinom vrata maternice, odnosno redoviti papa-testovi glavni su čimbenici prevencije HPV infekcije (10).

Primarnu prevenciju protiv infekcije HPV-a danas podrazumijeva cjepivo i zdravstveni odgoj koji bi doveo do kasnijeg i opreznijeg stupanja u spolne odnose (34). Dostupna su tri cjepiva na tržištu, dvovalentno (*Cervarix*®), četverovalentno (*Gardasil*®,*Silgard*®) i devetovalentno (*Gardasil 9*®) cjepivo. Sva tri cjepiva pružaju zaštitu od tipova 16 i 18 koji imaju najveći onkogeni potencijal. Četverovalentno obuhvaća i tipove 6 i 11 koji su najčešći uzročnici spolnih bradavica. Devetovalentno cjepivo uz navedene još uključuje i tipove 31, 33, 45, 52, 58, koji se također smatraju onkogenima (34). S obzirom da u Republici Hrvatskoj ovo cjepivo nije obvezno već preporučeno, glavne metode prevencije zapravo pripadaju sekundarnoj prevenciji što primarno uključuje programe probira i potragu za preinvazivnim promjenama materničnog vrata (1). Test probira je Papa-test, analiza citološkog razmaza po Papanicolaouu. Dostupno je i HPV testiranje. Infekcija se dokazuje *Hybrid Capture 2* HPV DNK testom koja će utvrditi infekciju HPV-a visokog ili niskog rizika. PCR se koristi za dokazivanje genotipa HPV-a (1).

### 1.9.1. HPV cjepivo

Cijepljenje protiv HPV-a se koristi više od desetljeća. Na tržištu su dostupna i registrirana 3 cjepiva, *Cervarix*®, *Gardasil*® i *Gardasil 9*® za dobnu skupinu od 9 do 26 godina (35). Cjepivo je nadmašilo očekivanja u pogledu i sigurnosti i učinkovitosti. U zemljama s velikom procijepljenosti navodi se i „imunitet stada“ (35). Istražuje se dugotrajnost zaštite, utjecaj na orofarinalne infekcije, eventualnu unakrsnu reaktivnost na ostale tipove HPV-a i razliku između davanja 3 ili 2 doze cjepiva. Praktični problemi vezani za cjepivo su cijena cjepiva, nedostupnost cjepiva u siromašnim zemljama, ograničenost učinka cjepiva na razne tipove HPV-a i slab utjecaj na postojeću infekciju. (35).

### 1.9.2. Sastav cjepiva

Sva dostupna cjepiva su rekombinantna i ne sadržavaju živi virus. Cjepiva sadržavaju virusu slične čestice (engl. *virus like particles*, VLP) i odgovarajući adjuvans koji pojačava imunogeničnost cjepiva. VLP sadržavaju L1 kapsidne bjelančevine koje imaju ulogu antigena i poticanja stvaranja protutijela, a pritom ne mogu izazvati infekciju (1). Cjepiva sadrže pročišćene L1 bjelančevine HPV tipova 16 i 18, kvadrivalentna uključuju i tipove 6 i 11, a *Gardasil 9*® sačinjavaju i VLP-ovi HPV tipova 31, 33, 45, 52 i 58 (35). Bjelančevine se proizvode pomoću kvasca *Saccharomyces cerevisiae* (*Gardasil*®) i stanica kukca *trichoplusini* (*Cervarix*®) u čiji je DNK ugrađen gen pomoću kojeg može nastati odgovarajuća L1 bjelančevine koja će se ugraditi u VLP. *Gardasil*® koristi aluminijev-hidroksifosfat-sulfat kao adjuvans, a *Cervarix*® adjuvantni sustav ASO4 da bi se u konačnici izazvala jača imunosna reakcija u primatelja koja bi omogućila primatelju duže trajanje zaštite (1,35).

### 1.9.3. Način primjene

Cjepivo se aplicira intramuskularno u 3 ili 2 doze po 0.5 mL za dobne skupine od 9 do 26 godina.

Osobe u dobi od 9 do 14 godine mogu se cjepiti sa *Cervarixom*® i *Gardasilom 9*® u 2 doze (sheme 0-6mj ili 0-6-12 mjeseci za *Cervarix*®).

Osobe starije od 15 godina cjepivo primaju u 3 doze (shema 0-2-6mj). *Gardasil*® se može primijeniti u 2 doze u dobnoj skupini 9-13godina (36-38).

### 1.9.4. Učinkovitost cjepiva

Cijepljenjem se može spriječiti pojava oko 70% karcinoma vrata maternice uzrokovanih tipovima 16 i 18 (39). Istraživanja pokazuju da su cjepiva visoko učinkovita. *Gardasil*® i *Cervarix*® na kontrolnoj provjeri nakon 4 do 6 mjeseci pokazali su 96% i 94% učinkovitost dok oboje imaju visokih 98% učinkovitosti protiv pojave CIN2 lezija uzrokovanih HPV tipom 16 i 18. *Gardasil 9*® je novije cjepivo i studije ukazuju na njegovu učinkovitost (39).

Cijepljenje je rezultiralo smanjenjem abnormalnih rezultata probirnih testova i time smanjen broj invazivnijih zahvata poput kolposkopija za 20% do 29% i ekscizijskih zahvata za 42% do 70% (39). *Gardasil*® ima učinkovitost kod VIN 2/3 i VaIN 2/3 uzrokovanih tipovima 16 /18 od 100% (39). Analize su pokazale učinkovitost kod VIN1 i VaIN 1 uzrokovanih tipom 16 od 100% i 86 % (39). Nema izričitih dokaza za učinkovitost kod VIN/VaIN povezanog s tipom 18. Za *Cervarix*® su studije dokazale učinkovitost na drugim anatomskim mjestima, kod vulvarne HPV 16/18 infekcije učinkovitost je 54%, a kod oralne infekcije 93% (39).

### 1.9.5. Trajanje zaštite

Trajanje zaštite je uglavnom određeno postojanjem protutijela. *Cervarix*® ostvaruje visoke titre anti-HPV 16 i HPV 18 protutijela za otprilike 9,4 godine (39). *Gardasil*® ostvaruje slične brojke za anti-HPV 16 protutijela u trajanju od otprilike 9 godina, dok anti-HPV 18 protutijela drže potreban titar 24 mjeseca (39). *Gardasil9*® primijenjen u 3 doze pokazuje slične rezultate za anti-HPV18 protutijela i također minimalan pad titra za anti-HPV 16 protutijela. Prema studijama, ne savjetuje se tzv.*booster* doza *Gardasil 9*® cjepiva nakon primanja 3 doze *Gardasil*® cjepiva (39).

### 1.9.6. Sigurnost i nuspojave

Prema uputama proizvođača najčešće nuspojave su pojava reakcije na mjestu primjene (crvenilo i otok) i glavobolja, povišena temperatura, mučnina, nesvjestica. Zbog mogućnosti nesvjestice, uputa je da se osobu zadrži 15 minuta nakon primjene lijeka (36-38). Kako bi se odredila povezanost cjepiva i težih nuspojava koje su se povezivale s cjepivom i izazivale nepovjerenje među ljudima, Svjetska zdravstvena organizacija (engl.WHO) je sastavila odbor da prouči studije i slučajeve povezane s sigurnošću cjepiva (40). Utvrđen je rizik za anafilaksiju od 1.7 slučajeva na milijun doza (40). Učestale sinkope su povezali sa stresom povezanim s injektiranjem cjepiva. *Guillain-Barrè* syndrome, kompleksni regionalni bolni sindromi, sindrom posturalne ortostatske tahikardije, preuranjena insuficijencija jajnika, venski tromboembolizam su neki od teških nuspojava koju su se povezivali s cjepivom, ali nije dokazana veća učestalost tih bolesti nego u kontrolnim skupinama i ne može se utvrditi uzročna povezanost s cjepivom (40).

Cjepivo se ne preporuča trudnicama, ali kod cijepljenih žena koje su ubrzo zatrudnile nema povezanosti s spontanim pobačajima ili kongenitalnim abnormalnostima. Cjepivo se pokazalo sigurnim i za mušku populaciju te kod pacijenata s dotad poznatim autoimunim bolestima, ali potrebno je ta saznanja pratiti na većem uzorku (41).

### 1.9.7. Procijepljenost

Zemlje sa visokim dohotkom kao što su SAD, Australija, Engleska, Škotska, Novi Zeland, Švedska, Danska, Kanada, Njemačka postigli su procijepljenost koja je negdje prelazila 50%, a incidencija HPV16/18 infekcije se smanjila za 64% u djevojaka mlađih od 20 godina (39). U pravilu, što je veća procijepljenost, to je i veći pad učestalosti HPV infekcija. Evidentiran je i pad HPV31/33/45 infekcije što se podudara sa dosadašnjim saznanjima o unakrsnoj zaštiti koju izaziva *Cervarix*® (39). U populaciji žena od 20 do 24 godine koja je slabije pokrivena cijepljenjem pad je manji i iznosi oko 31%. Zabilježen je mali porast visoko rizičnih HPV tipova u populaciji od 20 do 24, ali to je grupa s najmanjom procijepljenošću što nije zabilježeno u populacijama s visokom pokrivenošću cjeplivom, dok je pad CIN2 lezija za 21% u djevojaka mlađih od 20 godina (39).

Ciljana populacija je najviše procijepljena u razvijenim zemljama (oko 34%), ali treba imati na umu da samo 14% karcinoma cerviksa otpada na te zemlje. Zemljama gornjeg srednjeg sloja pripada 30% od ukupnog broja karcinoma cerviksa, a cijepili su 7.2% djevojaka od 10 do 20 godina (39). Čak 40% svjetskog tereta karcinoma cerviksa otpada na zemlje koje pripadaju donjem srednjem sloju po dohotku, a upravo su to zemlje koje nemaju ciljanog cijepljenja osjetljive populacije što je i slučaj kod preostalih zemalja najnižeg sloja zemalja po dohotku (39). Analize koje procjenjuju dostupne podatke o procijepljenosti pokazuju da s obzirom da zemlje s visokim novčanim dohotkom sudjeluju u malom postotku u globalnoj incidenciji karcinoma cerviksa, utjecaj na tu incidenciju neće se značajnije promijeniti niti da procijepe cijelu ciljanu populaciju (39). Potrebno je usvojiti programe cijepljenja, ali i povećati stope programa probira, u zemljama gornjeg i donjeg srednjeg sloja koje su najviše pogođene ovom dijagnozom da bi se evidentirala značajnija promjena na svjetskoj razini (39).

Australija i Škotska su dvije zemlje koje su uspjele postići najveću procijepljenost i smanjiti incidenciju bolesti vezanih za HPV. Australija je u potpunosti financirala program cijepljenja 2007. godine četverovalentnim cjeplivom koji je provodila u školama u populaciji

djevojčica od 12 do 13 godina što se 2013.godine proširilo na dječake te dobi. Postigla je procijepljenost od 70% kod djevojaka koje su primile 3 doze cjepiva što je dovelo do pada infekcija tipovima HPV-a 6/11/16/18 od 86% i pada incidencije infekcije HPV-om od 76% kod onih koji su primili samo jednu ili dvije doze (42). Australija danas zbog visoke procijepljenosti bilježi dokaze takozvanog „imuniteta stada“ među mladim muškarcima (43). Prema najnovijem istraživanju Australija će eliminirati karcinom vrata maternice (manje od 4 slučaja na 100 000) najkasnije do 2035. godine (44).

Škotska je također imala program cijepjenja orijentiran prema školi i provodila ga je u populaciji djevojčica od 12 i 13 godina s dvovalentnim cjepivom i polučila izvanredan uspjeh od 90% procijepljenosti što je dovelo do pada infekcija HPV-om tipova povezanih s cjepivom od 29.8% do 13.6% (42).

Unatoč trudu, SAD bilježi procijepljenost od 40 % kod djevojaka i 22% kod mladića koji su primili četverovalentno cjepivo (42). Zabilježen je pad infekcija s HPV tipovima povezanim s cjepivom od 64% u dobnoj grupi djevojaka od 14 do 19, a u dobnoj grupi od 20 do 24 godine pad od 34% (45).

#### **1.9.7.1. Cijepjenje protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj**

Cjepivo protiv HPV-a je registrirano u Hrvatskoj 2007.godine. Ministarstvo zdravstva daje preporuku za cijepjenje protiv HPV-a 2010.godine, te ga stavlja u Program za cijepjenje 2013.godine kao neobavezno, preporučeno cjepivo te kao takvo nije bilo besplatno, osim ako nije bilo financirano od strane pojedinih gradskih uprava kao što je bio slučaj s Zagrebom (46).

Školske godine 2015./2016. cjepivo postaje dostupno i besplatno na nacionalnoj razini učenicima 1.razreda srednje škole, te za njihove vršnjake koji ne pohađaju srednju školu. U ožujku 2016.godine cjepivo postaje privremeno besplatno i dostupno svim djevojčicama i djevojkama starijima od 9 godina, što se u kolovozu iste godine proširilo i na muški spol. Cilj je bio nadoknaditi svim osobama pravo na cijepjenje koje im do sada nije bilo omogućeno ili su iz nekog razlog propustili prvotni poziv na cijepjenje.

U školskoj godini 2016./2017. cjepivo je i dalje neobavezno i besplatno za učenike 1.razreda srednje škole, ali sada to obuhvaća i učenike 8.razreda i njihove vršnjake koje možebitno ne pohađaju školu.

U školskoj godini 2017/2018. cijepljenje se spušta samo na razinu osnovne škole i besplatno je i neobavezno cijepljenje za učenike 8.razreda osnovne škole (47).

2019.godine odlučeno je da osim učenicima 8.razreda cjepivo je privremeno besplatno i za učenike srednjih škola od 1.siječnja.2019.do 1.srpnja 2019 ili do isteka zaliha.

Cjepitelji u RH su liječnici školske medicine. Prema Programu cijepljenja oni su dužni održati edukativni sastanak s roditeljima te im uručiti poziv na cijepljenje koji će roditelji ispuniti. Učenici donose ispunjene i potpisane obrasce na cijepljenje koji se čuvaju u kartonu učenika te se od 2019.godine u zdravstvenom kartonu učenika zadržava i poziv u kojem roditelj odbija cijepiti učenika (34).

Od 2007. do 2015. godine cijepljeno je nešto više od 8000 djece. Zagrebačka i Međimurska županija je financirala cjepiva, a u ostalim županija je financiranje ovisilo o lokalnim samoupravama ili odluci roditelja da plate cjepivo poput Splitsko-dalmatinske, Vukovarsko-srijemske i Osječko-baranjske županije (46).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo je 2016.godine uključio 11 županija u program edukacije roditelja i cijepljenja. Od tih 11 županija najveći odaziv je bio u Sisačko-moslavačkoj, Međimurskoj i Krapinsko-zagorskoj županiji s obuhvaćenih 48,7% roditelja učenika 1. razreda srednje škole koji su sudjelovali u edukaciji te je primijenjeno 55,9% ili 3 341 doza cjepiva, dok je na ostalih 9 županija raspodijeljeno ostalih 44,1% ili 2 631 doza cjepiva (47). 2016.godine nešto više od 5400 učenika 8.razreda, 1.razreda srednje škole i ostali koji su iskoristili mogućnost da se cijepe ako prethodno nisu bili obuhvaćeni programom ili su ga propustili, iskoristilo je pravo na cijepljenje od čega je četvrtina primijenjena u Savjetovalištu za spolno i reproduktivno zdravlje, Centar za mlade Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“(46).

2018. godine u gradu Zagrebu je podijeljeno 3578 cjepiva protiv HPV-a (48).

## **2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**



## **2.1. Glavni cilj**

Utvrđiti znanja i stavove studenata Medicinskog fakulteta u Splitu o HPV infekciji i cijepljenju.

## **2.2. Sekundarni ciljevi**

1. Utvrđiti procijepljenost protiv HPV-a studenata medicine Sveučilišta u Splitu
2. Utvrđiti postoje li razlike u procijepljenosti protiv HPV-a između studenata hrvatskog i engleskog programa studija medicine
3. Utvrđiti postoji li razlika u procijepljenosti protiv HPV-a između studenata po spolu.
4. Utvrđiti stavove studenata medicine o razlozima za cijepljenje protiv HPV-a te za necijepljenje protiv HPV-a.

## **2.3. Hipoteze**

1. Studenti medicine imaju pozitivne stavove o cijepljenju protiv HPV-a.
2. Studenti medicine imaju nedovoljno znanja o HPV infekciji i cijepljenju.
3. Razina znanja o HPV infekciji i cijepljenju se povećava s godinama studija.
4. Procijepljenost protiv HPV infekcije je veća među ženskim studentima.
5. Procijepljenost protiv HPV-a je veća među studentima engleskog programa medicine.
6. Studenti medicine smatraju da nemaju dovoljno znanja o HPV infekciji i cijepljenju.
7. Glavni izvori podataka za studente potječu od nestručnih izvora (internet, prijatelji).

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

### 3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje se temelji na anonimnoj i dobrovoljnoj anketi koja se provodila među studentima medicine hrvatskog i engleskog programa Medicinskog fakulteta u Splitu. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Istraživanje se provodilo putem internetske distribucije upitnika, ali i dijeljenjem upitnika u tiskanom obliku. Za potrebe istraživanja internetski upitnik je napravljen putem *Google Forms* obrazaca. Upitnik je preveden na engleski jezik kako bi se ispitali studenti engleskog programa medicine. Za ispunjavanje upitnika bilo je potrebno 10 minuta te su se ankete prikupljale od 02.05.2019. do 31.5.2019.godine.

U istraživanju je sudjelovalo 492 studenata medicine koji su prije pristupanja ispunjavanju ankete morali pročitati obavijest informiranog pristanka. Studenti su obaviješteni da je anketa dobrovoljna i anonimna te da ispunjavanje ankete označava njihov dobrovoljni i informirani pristanak. Istraživanja je započelo distribucijom internet upitnika među studentima hrvatskog programa medicine. Taj oblik provedbe istraživanja ima prednost što je jednostavan i praktičan za distribuciju među studentima te ne predstavlja nikakav dodatni trošak zbog izrade upitnika, ispitaniku pruža dodatni osjećaj anonimnosti, slobodu ispunjavanja upitnika kad ima vremena bez pritiska da se anketa ispuni što je moguće brže i da se ispuni u okolini u kojoj se ispitanik najbolje osjeća. Nedostatak ovog načina provedbe istraživanja je da upravo zbog te dodatne anonimnosti ispitanik može jednostavno odlučiti ne riješiti anketu što u konačnici može dovesti do lošijeg odaziva, zbog čega je kombinirano s podjelom upitnika u tiskanom obliku. Taj način je uglavnom proveden na studiju engleskog programa medicine nakon lošeg odaziva na određenim godinama. Ankete su se dijelile prije ili nakon predavanja u dogovoru s profesorom koji održava predavanje koji su zamolili studente zajedno s nama da ispune anketu u što je većom broju.

Upitnik se sastojao od 3 dijela sa ukupno 26 pitanja.

Prvi dio upitnika je ispitivao opće i demografske podatke kao što su dob, spol, godina studija, program studija (hrvatski/engleski), ponavljanje godine i država u kojoj je osoba završila srednju školu (Prilog 1).

Drugi dio se sastojao od 18 pitanja i tvrdnji pomoću kojih su se ispitivali stavovi i znanja studenata o HPV infekciji, cijepljenju protiv HPV-a, cijepljenim programima u RH i izvorima informiranja za navedene teme temeljem kojih i formiraju stavove.

Za procijenu općeg cijepljenog statusa ispitanik odgovara s da /ne na postavljena pitanja o cijepljenju prema nacionalnom kalendaru, provedenom cijepljenju protiv gripe i namjeri cijepljenja protiv hepatitisa B (Prilog 1). Cijeplni status vezan za HPV i broj doza (jedna, dvije ili tri doze) primljenih cjepiva protiv HPV- a analiziraju se zasebnim pitanjima (Prilog 1)

Stavove studenata medicine o njihovim razlozima za cijepljenje odnosno za necijepljenje protiv HPV-a analizirani su pitanjima broj 5 i 8 (Prilog 1).

Stavove studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju su ispitivani pomoću pitanja broj 6, 7, 9,10 (Prilog 1).

Znanja studenata medicine o HPV infekciji su ispitivana pomoću pitanja od 11 do 15 (Prilog 1). Znanja studenata medicine o cijepljenju protiv HPV-a su ispitivana pomoću pitanja 16 i 17 (Prilog 1).

Studenti medicine su ispitivani o izvorima informacija o HPV infekciji i cijepljenju pitanjem broj 18 (Prilog 1).

Treći dio se sastoji od dvije tvrdnje kojim ispitanik samo ocjenjuje svoje znanje koju je stekao na fakultetu i sposobnosti da informira druge o HPV infekciji ocjenama od 1 do 5 (Prilog 1).

### 3.2.Uzorak ispitanika

Ispitanici su svi studenti na Medicinskom fakultetu u Splitu. Anketu je ispunilo 492 (59,7%) od ukupno 824 studenata na Medicinskom fakultetu u Splitu . Od ukupno 553 studenata na hrvatskom programu medicine, 315 (57%) je ispunilo anketu. Od ukupno 271 studenata engleskog programa anketu je ispunilo 177 studenata (65,3%). U Tablici 1. prikazani su studenti po studijskom programu i spolu.

**Tablica 1.** Raspodjela studenata medicine ovisno o studijskom programu i spolu, (N= 492)

Ispitanici	Studijski program		Spol	
	Hrvatski	Engleski	Ž	M
Broj	315	177	345	147
Postotak	64,0	36,0	70,1	29,9

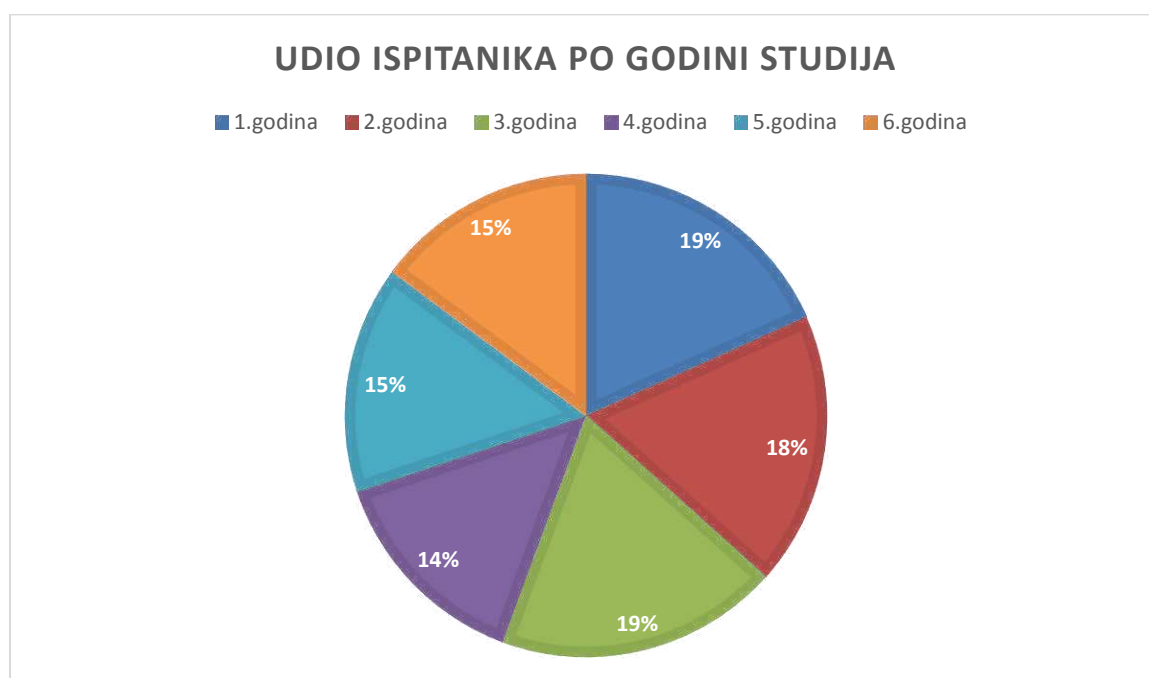
Legenda: Ž ženski, M muški, N broj

Struktura studenata medicine po državi u kojoj su završili srednjoškolsko obrazovanje prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2.** Raspodjela studenata medicine prema zemlji u kojoj su završili srednjoškolsko obrazovanje, (N=492)

Zemlja završetka srednje škole	Hrvatska	Njemačka	Norveška	Švedska	SAD	BiH	Ostalo
Broj ispitanika	314	88	31	10	8	8	33
Postotak	63,8	17,9	6,3	2	1,6	1,6	6,7

Legenda: BiH Federacija Bosna i Hercegovina



**Slika 1.** Struktura ispitanika ovisno o godini studija

Slika 1. prikazuje da je zastupljenost studenata po godini studija ujednačena.

### 3.3. Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani apsolutnim (n) i relativnim (%) frekvencijama i grafički. Razlike u učestalosti opaženih frekvencija između promatranih skupina (spol, godine studija) su

testirane HI kvadrat testom. Rezultati studenata o procijepljenosti protiv HPV-a su obrađeni po spolu te po programu studija medicine. Studenti 1. do 3. godine su grupirani u kategoriju predklinike (studenti predkliničkih predmeta), a studenti 4. do 6. godine u kategoriju klinike (studenti kliničkih predmeta.) Rezultati znanja studenata o HPV infekciji i cijepjenju su obrađeni tako da se usporede znanja studenata po godini studija i programu studija. Statistički značajna razlika utvrđena je na temelju p-vrijednosti ( $p < 0,05$ ).

Podatci su analizirani statističkim paketom STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a

U promatranoj populaciji protiv HPV-a je cijepjeno 149 studenata medicine (30,3%) (Tablica 3). Najmanje jednu dozu cjepiva protiv HPV-a dobilo je 5,5%, s dvije doze cijepjeno je 3,7%, a s 3 doze 21,1% ispitivanjem obuhvaćenih studenata (Tablica 3).

**Tablica 3.** Procijepljenost studenata medicine Sveučilišta u Splitu protiv HPV-a (N=492)

Cijepljen/a sam protiv HPV-a s:	1 dozom	2 doze	3 doze	Nisam cijepljen	Neodgovoreno
Broj	27	18	104	340	3
Postotak	5,5	3,7	21,1	69,1	0,6

U Tablici 4. prikazana je raspodijela procijepljenih studenata po godinama studija. Procijepljenost je najveća na 1. godini studija i opada s godinama studija.

**Tablica 4.** Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po godinama studija

Godina studija		1.godina N=105	2.godina N=81	3.godina N=101	4.godina N=68	5.godina N=69	6.godina N=64
Cijepljen/a sam protiv HPV-a:	DA	44 (30%)	26 (18%)	26 (18%)	17 (11%)	17 (11%)	18 (12%)
	NE	61 (18%)	55 (16%)	75 (22%)	51 (15%)	52 (15%)	46 (14%)

##### 4.1.1. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po spolu

U istraživanjem obuhvaćenoj populaciji o svojoj procijepljenosti protiv HPV-a izjasnilo se ukupno 341 studentica (69,9%) i 147 studenata (30,1%). Uočena je statistički značajna razlika u procijepljenosti među spolovima ( $p < 0,001$ ). Djevojke su statistički značajno više cijepjene (37%) od mladića (15,6%) što je prikazano u Tablici 5.



**Tablica 5.** Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po spolu

Spol		Muškarci N=147 (%)	Žene N=341 (%)	X <sup>2</sup>	P
Cijepljen/a sam protiv HPV-a:	DA	23 (15,6 )	126 (37)	21,9	<0,001
	NE	124 (84,4 )	215 (63)		

Legenda: N broj, % postotak,  $\chi^2$  – hi-kvadrat test.

#### 4.1.2. Procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a po programu studija

Na pitanje o osobnoj procijepljenosti protiv HPV-a odgovorilo je 313 (64%) studenata koji pohađaju studij medicine po hrvatskom programu i 176 (36%) studenata koji pohađaju studij medicine po stranom programu. Utvrđena je statistički značajna razlika u procijepljenosti protiv HPV-a između studenata hrvatskog i stranog programa medicine ( $p < 0,001$ ). Studenti koji pohađaju studij medicine po stranom programu su statistički značajno češće cijepljeni protiv HPV-a u odnosu na kolege koji studiraju po hrvatskom programu (52,3% naprema 18,2%) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Procijepljenost studenata po programu studiranja medicine

Program studija		Hrvatski N=313 (%)	Engleski N=176 (%)	X <sup>2</sup>	P
Cijepljen/a sam protiv HPV-a:	DA	57 (18,2 )	92(52,3 )	60,1	<0,001
	NE	256 (81,8 )	84(47,7 )		

Legenda: N broj,  $\chi^2$  – hi-kvadrat test

#### 4.2. Stavovi studenata medicine o cijepljenju protiv HPV-a

Studenti medicine cijepljeni protiv HPV-a najčešće su to učinili samoinicijativno (40,7%), odnosno na preporuku roditelja (36,4%). Podjednak broj studenata se cijepilo po savjetu liječnika primarne zdravstvene zaštite ili specijalista školske medicine (Tablica 7).

**Tablica 7.** Raspodijela odgovora studenata medicine o preporuci za cijepjenje protiv HPV-a

Tvrdnja	Broj studenata N=163	Postotak (%)
Protiv HPV-a sam se cijepio/la po savjetu:		
roditelja	60	36,4
liječnika PZZ	38	24,2
spec.školske medicine	36	21,9
prijatelja	10	6
samoinicijativno	67	40,7

**Tablica 8.** Razlozi studenata medicine za necijepjenje protiv HPV-a

Tvrdnja	Broj studenata N=331	Postotak (%)
Nisam cijepljen/a protiv HPV-a zato što:		
mi nitko nije preporučio to cijepjenje	139	42,0
nisam u riziku za HPV infekciju	112	33,8
se cijepljenjem protiv HPV-a potiče nesigurni spolni odnosi	3	0,9
zbog neželjenih reakcija na cjepivo	40	12,1
nedostupnosti cijepiva	46	13,9
dobi- prerastao/la sam dob za cijepjenje	52	17,2
bi drugi mislili da sam promiskuitetan/a	3	0,9

Manjak preporuke 42,0% necijepjenih studenata medicine ističe kao razlog zbog kojeg se nisu cijepili protiv HPV-a, dok ih 33,8% smatra da se nisu cijepili jer nisu u riziku za dobivanje HPV infekcije (Tablica 8).

Najčešći razlozi necijepljenja protiv HPV-a studenata i studentica medicine prikazani su u Tablici 9.

**Tablica 9.** Usporedba razloga necijepljenja između studenata i studentica medicine

Tvrdnja	Studenti N=119 (%)	Studentice N=211 (%)
Nisam cijepljen/a protiv HPV-a zato što:		
mi nitko nije preporučio cijepljenje protiv HPV-a	62 (52,1 )	76 (36 )
nisam u riziku za HPV infekciju	46 (39 )	68 (32,2 )
se cijepljenjem protiv HPV-a potiče nesigurni spolni odnosi	1 (0,8)	2 (0,9 )
zbog neželjenih reakcija na cjepiva	5 (4,2)	35 (16,6 )
nedostupnosti cjepiva	11 (9,2)	35 (16,6 )
dobi-prerastao/la sam dob za cijepljenje	21 (17,6 )	37 (17,5 )
bi drugi mislili da sam promiskuitetan/a	0 (0)	3 (1,4 )

Istraživanje pokazuje da preko polovice studenata medicine smatra da cijepljenje protiv HPV-a treba biti obvezno (64%), besplatno za rizične grupe i da se treba provoditi na zahtjev djevojke, dok ih 42,6% smatra da se treba provoditi na zahtjev mladića. Stavovi studenata medicine prema modelu cijepljenja protiv HPV-a prikazani su u Tablici 10.

**Tablica 10.** Stav studenata medicine prema modelu cijepljenja protiv HPV-a

Tvrdnja	Broj studenata N=492	Postotak (%)
Cijepljenje protiv HPV-a:		
treba biti obvezno uključeno u redovni nacionalni Kalendar cijepljenja	314	64
treba biti besplatno za rizične skupine	247	50
treba biti dostupno na osobni zahtjev djevojke	256	51,9
treba biti dostupno na osobni zahtjev mladića	209	42,6
treba biti dostupno na zahtjev roditelja	114	23,1
Neodgovoreno	11	2,2

U Tablici 11. su prikazani stavovi studenata o HPV cijepljenju. Skoro svi studenti smatraju da se treba cijepiti protiv HPV-a zbog očuvanja vlastitog zdravlja, a 61,4% studenata smatra da se treba cijepiti radi zdravlja partnera. Skoro 90 % studenata bi cijepljenje preporučilo vlastitoj kćeri dok bi svom sinu ili partneru to preporučilo nešto više od polovice studenata. 83,3% studenata smatra da bi se protiv HPV-a trebaju cijepiti oba spola.

**Tablica 11. Stavovi studenata medicine o razlozima za cijepjenju protiv HPV-a**

Tvrdnja		Broj studenata N=492	Postotak (%)
Protiv HPV-a treba se cijepiti radi zaštite:	Vlastitog zdravlja	457	92,9
	Zdravlja partnera	302	61,4
	Neodgovoreno	17	3,4
Cijepjenje protiv HPV-a bi preporučio	svojoj kćerki	434	88,2
	sinu	270	54,9
	partneru	275	55,9
	Neodgovoreno	34	6,9
Protiv HPV-a trebaju se cijepiti:	samo žene	74	14,4
	samo muškarci	2	0,4
	oba spola	413	83,3
	Neodgovoreno	8	1,6

#### 4.3. Znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepjenju

##### 4.3.1. Usporedba znanja studenata o HPV infekciji i cijepjenju po godini studija

Studenti kliničkog dijela studija medicine pokazali su statistički bolje znanje o HPV infekciji i HPV cijepjenju u odnosu na kolege koji su na predkliničkoj razini studiranja. Da je HPV najčešća spolno prenosiva bolest ne zna 63,5% studenata od 1. do 3. godine studija medicine i 35,5% studenata medicine od 4. do 6. godine (Tablica 11).

**Tablica 11.** Usporedba znanja studenata o učestalosti HPV-a na predkliničkoj i kliničkoj razini studija medicine

		RAZINA STUDIRANJA		X <sup>2</sup>	P
Pitanje		Predklinička N=288 (%)	Klinička N=201 (%)		
HPV je najčešća spolno prenosiva bolest:	Točno*	105 (36,5)	130 (64,7)	37	<0,001
	Netočno	183 (63,5)	71 (35,5)		

Točan odgovor: HPV je najčešća spolno prenosiva bolest\*

Legenda broj ispitanika (postotak)  $\chi^2$  – hi-kvadrat test.

Rizike za nastanak HPV infekcije ne zna čak 89,2% studenata predklinike, ali i 67,2% studenata kliničkog dijela studija medicine (Tablica 12).

**Tablica 12.** Usporedba znanja studenata o rizicima za nastanak HPV infekcije po godini studija

		RAZINA STUDIRANJA		X <sup>2</sup>	P
Pitanje		Predklinička N=288 (%)	Klinička N=201 (%)		
Rizici za nastanak HPV infekcije su: a) spolni odnosi bez zaštite b) rani spolni odnosi c) promiskuitet d) homoseksualni odnosi e) cijepljenje protiv HPV-a f) sve navedeno je točno	Točno*	31 (11)	66 (33,2)	36	<0,001
	Netočno	257 (89,2)	135 (67,2)		

Točan odgovor: Rizici za nastanak HPV infekcije su: spolni odnosi bez zaštite, rani spolni odnosi, promiskuitetno ponašanje, homoseksualni odnosi\*

Legenda: N broj ispitanika,  $\chi^2$  hi-kvadrat test.

Skoro svi studenti (98%) od 3. do 6. godine znali su da su HPV 16 i HPV 18 osobito onkogeni. Manje od polovine studenata medicine od 1. do 3. godine studija medicine zna da su HPV 16 i HPV 18 osobito onkogeni. Znanja o onkogenosti tipova HPV 16 i HPV 18 prikazani su u Tablici broj 13.

**Tablica 13.** Usporedba znanja studenata predkliničke i kliničke razine studija medicine o onkogenim tipovima HPV-a po godini studija

		RAZINA STUDIRANJA				
Tvrdnja		Predklinička N=288 (%)	Klinička N=200 (%)	X <sup>2</sup>	P	
Genotipovi HPV -16 i HPV-18 osobito su onkogeni	Točno*	156 (54,2)	196 (98)	112	<0,001	
	Netočno	132 (45,8)	4 (2)			

Točan odgovor: Genotipovi HPV -16 i HPV-18 osobito su onkogeni.\*

Legenda: N broj ispitanika ,  $\chi^2$  hi-kvadrat test.

Tek trećina (32,8% ) studenta od 4. do 6. godine zna da cjepivo protiv HPV-a može biti dvovalentno, četverovalentno i devetvalentno, te da cijepljenje ne isključuju potrebu preventivnih ginekoloških pregleda, dok to zna svega 9% studenata od 1. do 3. godine studija medicine ( P<0,001) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Usporedba znanja studenata o cjepivu protiv HPV-a po godini studija

		RAZINA STUDIRANJA					
Tvrdnja		Predklinička N=245	Klinička N=198	X <sup>2</sup>	P		
Cjepivo protiv HPV-a može biti: a) dvovalentno b) četverovalentno c) devetvalentno d) ne isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda e) isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda	Točno*	22 (9%)	65 (32,8%)	39,5	<0,001		
	Netočno	223(91%)	133 (67,1%)				

Točan odgovor: Cjepivo protiv HPV-a može biti dvovalentno, četverovalentno i devetvalentno te cijepljenje ne isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda\*

Legenda: N broj ispitanika ,  $\chi^2$  hi-kvadrat test.

Aktualni model cijepljenja protiv HPV u RH zna svega 30,6% studenata od 4. do 6. godine i 15,7% studenata od 1. do 3. godine studija medicine (Tablica 15).

**Tablica 15.** Usporedba znanja studenata o modelu cijepljenja protiv HPV-a po godini studija

		RAZINA STUDIRANJA				
Pitanje		Predklinička N=254 (%)	Klinička N=193 (%)	X <sup>2</sup>	P	
U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a:	Točno*	40 (15,7)	59 (30,6)	13,9	<0,001	
a)neobvezno preporučljivo b) obvezno po Kalendaru cijepljenja c)besplatno za učenike i učenice 8. razreda osnovnih škola d)provodi se u Službi školske medicine e)sve navedeno je točno	Netočno	214 (84,3)	134 (69,4)			

Točan odgovor: U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a: neobvezno preporučljivo besplatno za učenike i učenice 8. razreda osnovnih škola i provodi se u Službi školske medicine.\*

Legenda: N broj ispitanika ,  $\chi^2$  – hi-kvadrat test.

#### 4.3.2. Usporedba znanja studenata o HPV infekciji i cijepljenju po programu studija

Studenti hrvatskog i stranog programa studija medicine statistički se značajno razlikuju u znanju o HPV infekciji i HPV cijepljenju.

Tek polovica hrvatskih (53,2%) i 39,2% studenata stranog programa medicine zna da je HPV najčešća spolno prenosiva bolest (Tablica 16).



**Tablica 16.** Usporedba znanja studenata hrvatskog i stranog programa studija medicine o učestalosti HPV infekcije po programu studija

		PROGRAM STUDIJA				
Pitanje		Hrvatski N=314 (%)	Engleski N=176 (%)	X <sup>2</sup>	P	
HPV je najčešća spolno prenosiva bolest: a) DA b) NE c) Ne znam	Točno*	167 (53,2)	69 (39,2)	8,83	0,002	
	Netočno	147 (46,8)	107 (60,8)			

Točan odgovor: HPV je najčešća spolno prenosiva bolest\*

Legenda broj ispitanika (postotak)  $\chi^2$  – hi-kvadrat test.

Svega 26,6% studenata hrvatskog i 8,2% stranog programa studija medicine zna rizične čimbenike za razvoj HPV infekcije (Tablica 17).

**Tablica 17.** Usporedba znanja studenata hrvatskog i stranog programa studija medicine o rizicima za nastanak HPV infekcije po programu studija

		PROGRAM STUDIJA				
Pitanje		Hrvatski N=312(%)	Engleski N=171 (%)	X <sup>2</sup>	P	
Rizici za nastanak HPV infekcije su: a) spolni odnosi bez zaštite b) rani spolni odnosi c) promiskuitet d) homoseksualni odnosi e) cijepljenje protiv HPV-a f) sve navedeno je točno	Točno*	83 (26,6%)	14 (8,2%)	23,3	<0,001	
	Netočno	229 (75,3%)	157(91,2%)			

Točan odgovor: Rizici za nastanak HPV infekcije su: spolni odnosi bez zaštite, rani spolni odnosi, promiskuitetno ponašanje, homoseksualni odnosi\*

Legenda: N broj ispitanika,  $\chi^2$  hi-kvadrat test.

Na pitanje o vrstama cjepivu protiv HPV-a i odnosu HPV cijepljenja s nastavkom preventivnih ginekoloških programa probira točno je odgovorilo 23% studenata hrvatskog i svega 12,2% studenta stranog programa ( $P < 0,007$ ) (Tablica 18).

**Tablica 18. Usporedba znanja studenata o cjepivu protiv HPV-a po programu studija**

Tvrdnja	PROGRAM STUDIJA		X <sup>2</sup>	P
	Hrvatski N=304 (%)	Engleski N=139 (%)		
Cjepivo protiv HPV-a može biti: a) dvovalentno b) četverovalentno c) devetvalentno d) ne isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda e) isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda	Točno*	70 (23%) 17 (12,2%)	7	0,007
	Netočno	234(77%) 122 (87,8%)		

Točan odgovor: Cjepivo protiv HPV-a može biti dvovalentno, četverovalentno i devetvalentno te cijepljenje ne isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda\*

Legenda: N broj ispitanika ,  $\chi^2$  hi-kvadrat test

Aktualni model cijepljenja protiv HPV-a u RH statistički značajno bolje znaju studenti hrvatskog u odnosu na strani program studija medicine ( $P < 0,001$ ) Za istaknuti je da svega trećina hrvatskih i 3,6% stranih studenata medicine zna trenutni model cijepljenja protiv HPV-a u Hrvatskoj (Tablica 19).

**Tablica 19.** Usporedba znanja studenata o modelu cijepljenja protiv HPV-a po programu studija

		PROGRAM STUDIJA		X <sup>2</sup>	P
Tvrđnja		Hrvatski N=310 (%)	Engleski N=138(%)		
U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a: a) neobvezno preporučljivo b) obvezno po Kalendaru cijepljenja c) besplatno za učenike i učenice 8. razreda osnovnih škola d) provodi se u Službi školske medicine e) sve navedeno je točno	Točno*	94 (30,3%)	5(3,6%)	39	<0,001
	Netočno	214 (84,3%)	133 (96,4%%)		

Točan odgovor: U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a: neobvezno preporučljivo besplatno za učenike i učenice 8. razreda osnovnih škola i provodi se u Službi školske medicine.\*

Legenda: N broj ispitanika ,  $\chi^2$  – hi-kvadrat test.

#### 4.4. Procjena studenata medicine o vlastitom znanju o infekciji HPV-a

Prema vlastitoj procjeni studenti medicine smatraju da su dobili nedovoljno znanja o HPV infekciji i cijepljenju tijekom redovnog studija medicine (Tablica 20).

**Tablica 20.** Ocijena vlastitog znanja studenata medicine o infekciji HPV-om i cijepljenju protiv HPV-a.

Tvrdnja		Broj studenata N=492	Postotak (%)
Na fakultetu sam dobio/la dovoljno informacija o HPV infekciji i HPV cijepljenju.	1	128	26,0
	2	71	14,4
	3	116	23,6
	4	88	17,9
	5	83	16,9
	Neodgovoreno	6	1,2

Samoprocjenom vlastitih kompetencija 22,4% studenata medicine smatra da ima nedovoljno znanja za informiranje populacije o HPV infekciji i HPV cjevivu, odnosno 19,1% studenata medicine svoje znanje o navedenoj problematici ocjenjuje dovoljnom ocjenom (Tablica 21).

**Tablica 21.** Ocijena studenata o sposobnosti prenošenja znanja

Tvrdnja		Broj studenata N=492	Postotak (%)
Osjećam se sposobnim da informiram populaciju o HPV infekciji i HPV cijepljenju	1	110	22,4
	2	94	19,1
	3	111	22,6
	4	93	18,9
	5	78	15,9
	Neodgovoreno	6	1,2

#### 4.5. Izvori informacija studenata o HPV infekciji i cijepljenju

**Tablica 22.** Izvori informacija studenata o HPV infekciji i HPV cijepivu.

Tvrdnja	Broj studenata N=492	Postotak(%)	
O HPV infekciji i cijepljenju se informiram u razgovoru	majkom	70	14,3
	ocem	28	5,7
	liječnikom PZZ	162	33
	ginekologom	162	33
	prijateljima	119	24,2
	putem interneta	242	49,2
	Neodgovoreno	37	7,5

U promatranoj kohorti skoro polovica studenata medicine informacije o HPV infekciji i HPV cijepljenju dobiva preko interneta, dok trećina studenata se informira od liječnika PZZ ili ginekologa (Tablica 22).

## **5. RASPRAVA**

Rezultati provedenog istraživanja pokazuju slabu procijepljenost studenata medicine protiv HPV-a, pozitivne stavove o cijepljenju, ali i nedostatno znanje o HPV infekcijama i njenoj prevenciji.

Stavovi i znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju su iznimno važni zbog njihovog mogućeg doprinosa smanjenju prije svega zloćudnih bolesti povezanih s HPV infekcijom. Studenti medicine su budući liječnici koji će se vrlo vjerojatno susretati s pitanjima svojih pacijenata vezanih za HPV infekciju i cijepljenje. Pozitivan stav liječnika je važna stavka u povećanju procijepljenosti pacijenata protiv HPV-a, ali on mora biti osnovan na znanju zašto je potrebno cijepljenje protiv HPV-a te koje su indikacije i nuspojave vezane za cijepljenje. Kako bi se populacija obrazovala o ovoj temi te samim time dovela do pozitivnijih stavova o cijepljenju protiv HPV-a i povećanja procijepljenosti, potrebno je prije svega obrazovati mlade buduće liječnike.

2016.godine je zabilježeno 319 novih slučajeva invazivnog karcinoma vrata maternice i 738 slučajeva Ca in situ (8). U svijetu se godišnje zabilježi 570 000 slučajeva karcinoma vrata maternice (5). Karcinom vrata maternice je još uvijek važan uzrok pobola u svijetu iako je to jedina vrsta karcinoma za koji postoji cjepivo kao vrsta primarne prevencije. Iako pojedine zemlje poput Australije i Škotske imaju procijepljenost protiv HPV-a od 70% i 90% (42), incidencija karcinoma vrata maternice se nije značajnije promijenila zbog malog udjela tih zemalja u u svjetskoj incidenciji karcinoma vrata maternice (39).

### **5.1. Procijepljenost studenata medicine**

U upitniku je ispitivana procijepljenost protiv HPV-a studenata medicine Sveučilišta u Splitu. Ustanovljeno je da je 21,1% studenata medicine u potpunosti procijepljeno te je 9,2% studenata primilo 1 ili 2 dvije doze cjepiva. Ipak, u promatranj populaciji većina studenata (69,1%) nije cijepljena protiv HPV infekcije. Prema rezultatima ankete provedene među studentima medicine u Texasu, većina studenata (58%) nije primila nijednu dozu cjepiva. Iako rezultati nisu željeni zapravo su bolji od nacionalnog prosjeka (49). Istraživanje u Španjolskoj pokazalo je slične rezultate sa 49.5% cijepljenih studenata medicine (50). Procijepljenost studenata medicine vrlo je niska u zemljama u razvoju. Istraživanja provedena u u Ukrajini (1,7%) i Turskoj (,3%) pokazuju vrlo skromne rezultate procijepljenosti studenata medicine protiv HPV-a (51,52).

Kad usporedimo procijepljenost studenata medicine u Splitu sa rezultatima studenata medicine u razvijenim zemljama poput SAD-a (49) i Španjolske (50) te sa rezultatima studenata medicine u Turskoj (52) i Ukrajini (51), možemo pobliže procijeniti procijepljenost studenata u Splitu. Studenti u Splitu su značajno manje procijepljeni nego studenti u razvijenim zemljama, ali ipak imaju znatno veću procijepljenost nego neke druge zemlje u razvoju što nam ukazuje na značaj aktivnosti oko promicanja program cijepljenja u RH (53-55).

Najviše je cijepljenih studenata na 1. godini (30%), a taj postotak opada s godinama studija. Djevojke su procijepljenije (37%) od muških studenata (15,6%) što je sukladno istraživanjima u SAD-u (49) i Španjolskoj (50). Cijepljeni studenti u Texasu su uglavnom mlađe dobi ( $\leq 25$  godina) i ženskog spola (66,4%) (49). Španjolske studentice su također procijepljenije (70,3%) od muških kolega (50).

Rezultati nam pokazuju da veću procijepljenost imaju mlađi studenti koji su bili obuhvaćeni programima cijepljenja u školi te djevojčice koje su od početka bile uključene u programe cijepljenje koji su nedavno počeli uključivati i dječake.

Prema rezultatima istraživanja studenti u Splitu su se cijepili samoinicijativno (40,7%) ili na preporuku roditelja (36,4%), dok je stručna preporuka na trećem mjestu. Istraživanje provedeno na američkim studentima medicine pokazalo je da je glavni razlog za cijepljenje bila preporuka cjevitelja (71,3%), vlastita inicijativa (67%) te inicijativa roditelja (48,9%) (53). Ako usporedimo rezultate, uočiti ćemo manju ulogu liječničkog savjeta studentima za cijepljenje u RH te da se oni uglavnom još uvijek cijepu samoinicijativno.

Studenti medicine u Splitu su istaknuli kao glavne razloge necijepljenja manjak preporuke (42%), te vlastitu percepciju da nisu u riziku od oboljevanja od HPV-a (33,8%), kao i činjenicu da su prestari za primiti cjevivo (17,2%). Ti rezultati su sukladni s rezultatima američkih studenata medicine, odnosno glavni razlog necijepljenosti su manjak preporuke cjevitelja (48,7%), percepcija da nisu u riziku za infekciju (22,7%) i da nisu prave dobi za cijepljenje (21,8 %) (53).

Dobiveni rezultati ukazuju na potrebu povećanja razine preporuke cijepljenja od stručnih osoba da bi se sama procijepljenost povećala i educirati mlade ljude o rizicima za infekciju i indikacijama za cijepljenje.



## 5.2. Stavovi studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju

Rezultati su pokazali izrazito pozitivne stavove studenata medicine prema cijepljenju. Skoro svi studenti su prepoznali važnost cijepljenja protiv HPV-a zbog vlastitog zdravlja te preko 60% studenata smatra da je cijepljenje protiv HPV-a važno i za partnera. Čak 83,3% studenata medicine smatra da se oba spola trebaju cijepiti protiv HPV-a. Skoro 90% studenata bi preporučilo cijepljenje protiv HPV-a svojoj kćeri te preko polovice studenata bi ga preporučila svojem sinu i partneru. Studenti su svojim rezultatima pokazali iznimno pozitivan stav prema cijepljenju, ali se uočava da su pozitivniji stavovi kad se cijepivo povezuje s djevojkama nego dječacima. Preko polovice studenata smatra da cijepljenje protiv HPV-a treba biti obvezno te besplatno i dostupno rizičnim grupama i djevojkama.

Slično istraživanje među studentima medicine u SAD-u pokazalo je pozitivan stav prema cjevivu protiv HPV-a sukladno s našim istraživanjem. Njihovi rezultati su pokazali da 81,6 % studenata bi preporučilo cijepljenje protiv HPV-a članovima svoje obitelji te da preko polovice studenata smatra da cijepljenje protiv HPV-a treba biti obvezno. Oni su u svom istraživanju procijenili još stavove studenata o cijepljenju protiv HPV-a između cijepljenih studenata i necijepljenih i utvrdili da cijepljeni studenti imaju pozitivnije stavove od necijepljenih studenata (56).

Unatoč pozitivnim stavovima, studenti smatraju da nemaju dovoljna znanja o HPV infekciji te da svoju sposobnost prenošenja informacija drugima o toj temi smatraju osrednjom ili nedovoljnom. Naši rezultati se poklapaju s rezultatima više od polovice američkih studenata koji smatraju da nije dobila potrebnu količinu informacija o HPV cjevivu te se ne smatra sposobnim savjetovati druge o HPV infekciji (56). Rezultati istraživanja pokazuju da zastupljenost teme HPV infekcije i cijepljenja nije dovoljna tijekom studija medicine.

Istraživanje među rumunjskim studentima medicine pokazala su da pozitivnije stavove imaju studenti 6.godine nego studenti 1.godine medicine. 75% studenata 6.godine bi cijepilo svoje dijete protiv HPV-a dok bi to napravila samo polovica studenata 1.godine (57).

Istražili smo odakle studenti medicine dobivaju informacije o HPV infekciji i cijepljenju i utvrdili da skoro polovica studenata medicine koristi internet kao izvor informacija. Ti rezultati su sukladni s rezultatima slovenskih studenata medicine koji smatraju da su informacije vezane za HPV infekciju najdostupnije na internetu (58). Ovi rezultati nam ukazuju

na važnost pružanja informacija studentima kao mladim ljudima u riziku za infekciju HPV-om preko stručnijih izvora.

### **5.3. Znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju**

Rezultati provedenog istraživanja pokazuju da studentima medicine u Splitu nedostaje znanja o HPV infekciji i cijepljenju. Napravljena je usporedba između oba programa medicine te studenata prve 3 godine, koje su pretkliničkog programa, i zadnje 3 godine studija, koje su kliničkog programa. Rezultati pokazuju da studenti hrvatskog programa studija medicine imaju bolje znanje od studenata engleskog programa studija. Ipak znanja nedostaje studentima oba programa. Polovica studenata medicine hrvatskog programa medicine je prepoznala HPV kao najčešću spolno prenosivu bolest, ali samo 26,6 % studenata je identificiralo sve rizike za HPV. Manjak znanja je iskazan i na području cjepiva. Samo 23,2 % studenata hrvatskog programa je znalo prepoznati tipove cjepiva i da primanje cjepiva ne isključuje redovite kontrole, a strani studenti pokazali su znatno lošije znanje i od toga. Samo 30,3 % studenata na hrvatskom programu zna koji je postojeći model cijepljenja u RH te 3,6% stranih studenata. Usporedba znanja o HPV-u između studenata 1. do 3. godine te 4. do 6. godine pokazalo je da stariji studenti imaju značajno više znanja na svako pitanje što je očekivani ishod s obzirom na postojeći pretklinički kurikulum studija od 1. do 3. godine.

Usporedili smo rezultate hrvatskih studenata s sličnim istraživanjima. Istraživanja na medicinskom fakultetu u SAD-u su pokazali da studenti medicine posjeduju znanja o HPV infekciji, ali da postoje veliki deficiti koji bi se morali nadograditi poput činjenice da veliki dio studenata ne zna da se cijepljenje protiv HPV-a preporuča i mladićima, a ne samo djevojkama (56). Slično istraživanje među rumunjskim studentima medicine pokazalo je da studenti 6. godine medicine su imali dobro ili vrlo dobro znanje o HPV-u dok polovica studenata 1. godine ima nedovoljno znanja o ovoj temi što je sukladno s našim rezultatima (57). Slovenski studenti medicine su pokazali zadovoljavajuće znanje o HPV infekciji osim što nemaju dovoljno saznanja o sigurnosti samog cjepiva (58). Istraživanja provedena među studentima medicine u Škotskoj koja ima iznimnu pokrivenost cjepivom, još uvijek ima deficita u znanju o HPV infekciji i cjepivima posebno kod muških studenata (59).

Iz navedene usporedbe vidimo da studenti medicine u Splitu imaju nedovoljno znanja, pogotovo o HPV cijepljenju. Studenti iz sličnih istraživanja u drugim državama su postizali

razinu znanja koja je proglašavana zadovoljavajućom, ali ne i idealnom te postoje područja na kojem je potrebna dodatna edukacija. To sve ukazuje da i u najprocijepljenijim zemljama postoje rupe u znanju koje se mogu popraviti. Studenti medicine u Splitu se moraju dodatno educirati da bi dosegli razinu znanja koja bi bila zadovoljavajuća s obzirom da su oni generacija u kojoj je cijepljenje protiv HPV-a postalo realnost i mogućnost. Svojim znanjem će utjecati na procijepljenost budućih generacija.

Provedena studija je retrospektivna, temeljena na sjećanju ispitanika koji dolaze iz raznih sredina s neujednačenim modelima cijepljenja protiv HPV-a što predstavlja i ograničenja u interpretaciji rezultata.

Buduća istraživanja trebala bi analizirati procijepljenost protiv HPV-a adolescenata iz opće populacije protiv HPV-a kao i njihove stavove o tom preventivnom programu.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Studenti medicine su pokazali pozitivne stavove o cijepljenju protiv HPV-a.
2. Studenti medicine su pokazali da imaju nedovoljno znanja o HPV infekciji i cijepljenju.
3. Ukupna procijepljenost protiv HPV-a studenata medicine Sveučilišta u Splitu je 30,3%.
4. Studentice su procijepljenije protiv HPV-a od studenata.
5. Studenti engleskog programa studija medicine su procijepljeniji protiv HPV-a od studenata medicine hrvatskog programa.
6. Studenti 4.-6.godine studija medicine imaju bolje znanje o HPV infekciji i cijepljenju od studenata 1.-3. godine medicine.
7. Studenti hrvatskog programa studija medicine imaju bolje znanje o HPV infekciji i cijepljenju od studenata engleskog programa studija medicine.
8. Studenti medicine smatraju da nemaju dovoljno informacija o HPV infekciji i cijepljenju te da nisu u potpunosti sposobni prenijeti znanje na druge,što uključuje njihove buduće pacijente
9. Glavni izvor informacija studentima medicine o HPV infekciji i cijepljenju je internet.
- 10.Potrebna je revizija Nastavnog plana medicinskog studija kako bi se poboljšala edukacija studenata, a samim time i procijepljenost protiv HPV-a.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Karelović D i suradnici. Karelović D (ur) Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada Zagreb;2012.461-75.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
3. Other Sexually Transmitted Diseases - 2017 Sexually Transmitted Diseases Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; [citirano 2019Jun27]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/stats17/other.htm#hpv>.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13:39.
5. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [citirano2019Jun6]. Dostupno na : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
6. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141: 664–70.
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J i sur. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Croatia. Summary Report 17 June 2019. [Date Accessed 06/27 2019] Dostupno na : <https://hpvcentre.net/statistics/reports/HRV.pdf>.
8. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Bilten 41 [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb, 2019. [citirano2019Jun30] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2016\\_zavrсна.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2016_zavrсна.pdf).
9. Osazuwa-Peters N, Adjei Boakye E, Rohde RL, Ganesh RN, Moiyadi AS, Hussaini AS i sur. Understanding of risk factors for the human papillomavirus (HPV) infection based on gender and race. *Sci Rep*. 2019;9:297.
10. Chelimo , Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM, Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect*. 2013;66:207-17.
11. Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El AH, Albendín-García L, Gómez-Salgado J, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus

in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15.

12. Hernandez B, Wilkens L, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov Y i sur. Transmission of Human Papillomavirus in Heterosexual Couples. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 888–94.

13. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*. 2016;13:10-21.

14. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM i sur. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74.

15. Dahlstrom KR, Burchell AN, Ramanakumar AV, Rodrigues A, Tellier PP, Hanley J i sur. Sexual transmission of oral human papillomavirus infection among men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2959-64.

16. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J Biomed Sci*. 2019;26:28.

17. Eileen M. Burd. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 1–17.

18. Flores E R .Lambert P F. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J Virol*. 1997; 71: 7167–79.

19. Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene* 1999;18:7690-000.

20. Syrjänen S. M., Syrjänen K.J.. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Ann. Med*.1999;31:175-87.

21. Halbert, C L, Demers GW,Galloway DA. The E7 gene of human papillomavirus type 16 is sufficient for immortalization of human epithelial cells. *J. Virol*. 1991;65:473-78.

22. Holowaty P,Miller AB, Rohan T, and To T. Natural dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst*.1999;91:252-58.



23. Cubie Heather A.. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013;1:21-34.
24. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y, Edmunds J, Newton R, Lacey CJ. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex. Transm. Infect.* 2008; 84:161-66.
25. Lacey JN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2011. European Guideline for the Management of Anogenital Warts [Internet]. IUSTI 2011 GW Guidelines V7 130911.[citirano 2019Jun9]. Dostupno na: [https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Euro\\_HPВ\\_guidelines.pdf](https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Euro_HPВ_guidelines.pdf).
26. Armstrong N, Foley G, Wilson J, Finan P, Sebag-Montefiore D .Successful treatment of a large Buschke–Lowenstein tumour with chemo-radiotherapy. *Int. J. STDAIDS*. 2009;20:732-34.
27. Abreu ALP., Souza RP, Gimenes F, Consolaro M. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Viol J*. 2012; 9:262.
28. Krogh von G, Lacey C, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*. 2000; 76:162–68.
29. Wright T, Massad S, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Abnormal Cervical Screening Tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2007;4:201-22.
30. Felisha L. Kitchen; Christina M. Cox. Papanicolaou Smear. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [objavljeno 2019 Jan; citirano 2019 Jun 9]. Dostupno na : <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/26590/>.
31. Yemelyanova A, Gravitt PE, Ronnett BM, Rositch AF, Ogurtsova A, Seidman JD i sur. Immunohistochemical detection of Human Papillomavirus capsid proteins L1 and L2 in squamous intraepithelial lesions: Potential utility in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2013;26:268–74.
32. Yanofsky V, Patel R, Goldenberg G. Genital Warts A Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:25–36.

33. Gilson R, Nugent D, Niklas Werner R, Ballesteros J, Ross J. 2019 European Guideline for the Management of Anogenital Warts [Internet] IUSTI Guidelines[citirano 2019 Jun 27].Dostupno na: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2019/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>.
34. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [citirano 2019Jun10]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2018-2019/>.
35. Pouyanfard S, Müller M. Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions. Biol Chem. 2017;398:871-89.
36. Gardasil, INN-Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] -Sažetak opisa svojstava lijeka[Internet]. European Medicines Agency [Citirano 2019 Jun 14 ] Dostupno na : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_hr.pdf).
37. Gardasil 9, INN-Human Papillomavirus 9 valentVaccine-Sažetak opisa svojstava lijeka[Internet]. European Medicines Agency [Citirano 2019 Jun 14 ] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_hr.pdf).
38. Cervarix, INN-Human Papillomavirus Vaccine [Types 16, 18] -Sažetak opisa svojstava lijeka[Internet]. European Medicines Agency [Citirano 2019 Jun 14 ] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_hr.pdf).
39. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade.Gynecol Oncol. 2017;146:196-204.
40. Safety update of HPV vaccines [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2017 [citirano 2019Jun28]. Dostupno na: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/).
41. Phillips A, Patel C ,Pillsbury A, Brotherton J,Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Drug Saf 2018 Apr;41:329-46.

42. Lee L, Garland S M. Human papillomavirus vaccination: the population impact. Version 1. F1000Res. 2017;6:866.
43. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, Wigan R, Cornall AM, Fairley CK i sur. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. J Infect Dis. 2017;215(2):202-208.
44. Hall M, Simms K, Lew J, Smith M A, Brotherton J, Saville M i sur. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. The Lancet 2019;1:19-27.
45. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. Pediatrics. 2016;137:e20151968.
46. Marija Posavec. Provedba cijepljenja protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj. Paediatr Croat. 2018;62:48-52.
47. Pavić Šimetin I, Belavić A, Žehaček Živković M. Organizacija promicanja cijepljenja protiv HPV infekcije na nacionalnoj razini. Paediatr Croat. 2018;62:9-13.
48. Zdravstveno-statistički ljetopis grada Zagreba za 2018. godinu [Internet]. Zagreb:Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar”Zagreb, 2019 [ Citirano 2019 Jun 28]:Dostupno na:  
[http://www.stampar.hr/sites/default/files/Publikacije/2018/file/ajax/field\\_image/und/0/form-Vo4vcAAMgiGk4FP0-LaD1nZ25SYuuWCZjTcVAT1CiZw/znanstvenoststisticki\\_ljetopis\\_grada\\_zagreba\\_2017\\_web.pdf](http://www.stampar.hr/sites/default/files/Publikacije/2018/file/ajax/field_image/und/0/form-Vo4vcAAMgiGk4FP0-LaD1nZ25SYuuWCZjTcVAT1CiZw/znanstvenoststisticki_ljetopis_grada_zagreba_2017_web.pdf).
49. Berenson AB, Hirth JM, Fuchs EL, the Multidisciplinary Translation Team on Reproductive Women’s Health. US medical students’ willingness to offer the hpv vaccine by vaccination status. Vaccine. 2017; 35:1212–15.
50. Coronado PJ, Delgado-Miguel C, Rey-Cañas A, Herráiz M A. Sexual and reproductive health in Spanish University Students. A comparison between medical and law students. Sexual & Reproductive Healthcare 2017;11, 97–101.
51. Chernyshov PV, Humenna I. Human papillomavirus: vaccination, related cancer awareness, and risk of transmission among female medical students. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2019;28:75-9.

52. Borlu A, Gunay O, Balci E, Sagiroglu M. Knowledge and Attitudes of Medical and Non-Medical Turkish University Students about Cervical Cancer and HPV Vaccination. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:299-303.
53. Bralić I. Cijepljenje u svakidašnjoj praksi. U: Bralić I i sur. *Prevenција bolesti u dječjoj dobi.* Medicinska naklada 2014, Zagreb str. 116-51.
54. Bralić I, Kragić K. Precepcija roditelja i zdravstvenih djelatnika o cijepljenju i cijepivima. u Bralić I i sur. *Cijepljenje i cijepiva,* Medicinska naklada Zagreb, 2016.
55. Bralić I. Cijepljenje najuspješniji preventivni program. *Paediatr Croat.* 2016;60:152-9.
56. Afonso N M, Kavanagh MJ, Swanberg SM, Schulte JM, Wunderlich T, Lucia VC. Will they lead by example? Assessment of vaccination rates and attitudes to human papilloma virus in millennial medical students. *BMC Public Health.* 2017;17:35.
57. Voidăzan S, Morariu SH, Tarcea M, Moldovan H, Curticăpian I, Dobreanu M. Human Papillomavirus (HPV) Infection and HPV Vaccination: Assessing the Level of Knowledge among Students of the University of Medicine and Pharmacy of Tîrgu Mureş, Romania. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24:193-202.
58. Troha M, Šterbenc A, Mlaker M, Poljak M. Human papillomavirus (HPV) infection and vaccination: knowledge and attitudes among healthcare professionals and the general public in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27:59-64.
59. McCusker SM, Macqueen I, Lough G, MacDonald AI, Campbell C, Graham SV. Gaps in detailed knowledge of human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine among medical students in Scotland. *BMC Public Health.* 2013;13:264.

## **8.SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Glavni cilj istraživanja je bio odrediti stavove i znanja studenata medicine o HPV infekciji i cijepljenju te uvrđiti njihovu povezanost s spolom, godinom studija te studijskim programom (engleski ili hrvatski studij medicine).

**ISPITANICI I METODE:** Diplomski rad je temeljen na anonimnoj i dobrovoljnoj anketi koja je provedena među studentima medicine Medicinskog fakulteta u Splitu. Napravljen je upitnik odobren od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu koji je distribuiran radi boljeg odaziva u papirnatom obliku te internetski putem upitnika napravljenog u programu *Google Forms*. Ispitanici su svi studenti medicine. Upitnik je ispunilo 492 studenta medicine (59.7%) od ukupnog broja studenata medicine (n=824).

**REZULTATI:** Rezultati istraživanja pokazuju da većina studenata medicine nije cijepljena (69,1%) Veću procijepljenost protiv HPV-a imaju djevojke (37%) i studenti engleskog programa studija medicine (52,3%). Istraživanje je pokazalo da studenti imaju izrazito pozitivne stavove prema cijepljenju protiv HPV-a što pokazuje podatak da skoro 90% studenata medicine bi preporučilo cijepljenje svojoj kćeri. Studenti su pokazali da imaju nedovoljno znanja o HPV infekciji i cijepljenju te da stariji studenti i studenti hrvatskog programa studija medicine imaju bolje znanje. Glavni izvor informacija (49,2%) za studente medicine o HPV infekciji i cijepljenju predstavlja internet.

**ZAKLJUČCI:** Studenti medicine u Splitu imaju pozitivne stavove o cijepljenju protiv HPV-a što je važno za njihovu buduću ulogu liječnika. Provedeno istraživanje ukazuje na potrebu izmjene Nastavnog plana studija medicine i bolju edukaciju studenata o HPV infekciji i cijepljenju.

## **9.SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Attitudes and knowledge of medical students about HPV infection and vaccination

**OBJECTIVES:** The main aim of this research was to determine the attitudes and knowledge of medical students about HPV infection and vaccination and to determine their association with gender, year of study and study program (English or Croatian Medicine Study).

**SUBJECTS AND METHODS:** The graduate thesis is based on an anonymous and voluntary survey conducted among students of medicine at the Faculty of Medicine in Split. A questionnaire approved by the Ethics Committee of the Medical School in Split, was distributed for better responsiveness in paper form and online via a questionnaire made in Google Forms. The sample was made on the basis of the total number of students ( $n = 824$ ), of which 492 students (59.7%) completed the survey.

**RESULTS:** Results of the research show that most of the medical students have not been vaccinated (69.1%). Girls (37%) and students of English program of medicine studies (52.3%) are more vaccinated against HPV. Research has shown that students have very positive attitudes towards HPV vaccination, indicating that almost 90% of medical students would recommend vaccination to their daughter. Students have shown insufficient knowledge about HPV infection and vaccination and that older students and students of the Croatian program of medicine studies have better knowledge. The main source of information (49.2%) for HPV infection and vaccination is the Internet.

**CONCLUSION:** Medical students in Split have positive attitudes about HPV vaccination, which is important for their future role as doctors. The conducted research suggests the need to change the curriculum of medicine studies and to improve education of students on HPV infection and vaccination.



## **10.ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Paula Bubalo

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 19. travnja 1994. godine, Imotski

Telefon: +385995617930

Elektronička pošta: pbubalo19@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

- 2001-2009. Osnovna škola „Ivan Leko“, Proložac Donji

- 2009.-2013. Opća gimnazija „Mate Ujević“, Imotski

- 2013.-2019. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij medicine

**STRANI JEZICI:**

- Engleski jezik - aktivno

- Talijanski jezik - pasivno

**NAGRADE:**

- Državna stipendija Ministarstva znanosti i obrazovanja

**OSTALO:**

- Vozačka dozvola „B“ kategorije

## **11. PRILOG**

*Dragi studenti, poštovane kolegice i kolege  
moje ime je Paula Bubalo i studentica sam Medicinskog Fakulteta u Splitu. Ispunjavanjem  
ove ankete pomažete mi u prikupljanju vrijednih podataka za moj diplomski rad. Cilj  
istraživanja je analiza cijepljenog statusa, znanja, stavova i percepcije studentica i studenata  
Medicinskog fakulteta u Splitu o HPV infekciji i cijepljenju. Molim vas da pažljivo pročitate  
pitanja i pokušate dati iskrene odgovore, cijeli proces bi Vam mogao oduzeti 10 minuta.  
Anketa je anonimna i ni u kojem slučaju se ne može povezati s Vama. Sudjelovanje u anketi je  
u potpunosti dobrovoljno i možete odbiti sudjelovati. Rezultati istraživanja koristit će se u  
izradi diplomskog rada i eventualno u pripremi znanstvenog članka. Hvala!*

#### **DEMOGRAFSKI PODACI:**

**Spol:** a) Ženski b) Muški      **Dob:** \_\_\_\_\_ godina      **Godina studija** 1. 2. 3. 4. 5. 6.  
**Program studija:** Hrvatski / Engleski      Ponavljač sam:      a) DA      b) NE  
**Mjesto (država) u kojoj si završio/la srednju školu:** \_\_\_\_\_

*Zaokruži jedan ili više ponuđenih odgovora:*

#### **CIJEPNI STATUS I PERCEPCIJA HPV CIJEPLJENJA :**

1. Cijepljen/a sam redovito Po nacionalnom kalendaru do upisa na studij: a) DA      b) NE
2. Cijepio/la sam se 2018/2019 protiv gripe:      a) DA      b) NE
3. Želim se cijepiti protiv Hepatitisa B      a) DA      b) NE
  
4. **Cijepljen/a sam protiv HPV-A:** a) 1dozom      b) 2doze      c) 3 doze      d) nisam cijepljen
  
5. **Protiv HPV-a sam se cijepio/la po savjetu:**  
a) roditelja      b) liječnika PZZ      c) spec.školske medicine      d) prijatelja      e) samoinicijativno
  
6. **Protiv HPV-a cijepiti treba radi zaštite:** a) vlastitog zdravlja      b) zdravlja partnera
  
7. **Cijepljenje protiv HPV-a bi preporučio:** a) svojoj kćerki      b) sinu      c) partneru
  
8. **Nisam cijepljen/a protiv HPV-a zato što:**  
a) mi nitko nije preporučio cijepljenje protiv HPV-a  
b) nisam u riziku za HPV infekciju  
c) se cijepljenjem protiv HPV-a potiče nesigurni spolni odnosi  
d) zbog neželjenih reakcija na cjepiva  
e) nedostupnosti cjepiva  
f) dobi- prerastao/la sam dob za cijepljenje  
g) bi drugi mislili da sam promiskuitetan/a
  
9. **Protiv HPV-a trebaju se cijepiti:** a) samo žene      b) samo muškarci      c) oba spola
  
10. **Cijepljenje protiv HPV-a:**  
a) treba biti obvezno uključeno u redovni nacionalni Kalendar cijepljenja  
b) treba biti besplatno za rizične skupine  
c) treba biti dostupno na osobni zahtjev djevojke  
d) treba biti dostupno na osobni zahtjev mladića

e) treba biti dostupno na zahtjev roditelja

11. **HPV je najčešća spolno prenosiva bolest:** a) DA b) NE c) Ne znam

12. **HPV infekcija povezuje se s:**

- a) karcinomom cerviksa
- b) karcinomom usne šupljine
- c) karcinom anusa
- d) karcinomom vulve
- e) karcinomom penisa
- f) spolnim bradavicama
- g) sve navedeno
- h) ništa navedeno

13. **2/3 spolno aktivnih žena inficira se HPV infekcijom:** a) DA b) NE c) Ne znam

14. **Rizici za nastanak HPV infekcije su:**

- a) spolni odnosi bez zaštite
- b) rani spolni odnosi
- c) promiskuitet
- d) homoseksualni odnosi
- e) cijepljenje protiv HP-a
- f) sve navedeno je točno

15. **Genotipovi HPV -16 i HPV-18 osobito su onkogeni:** a) DA b) NE c) Ne znam

16. **Cijepivo protiv HPV-a može biti:**

- a) dvovalentno
- b) četverovalentno
- c) devetvalentno
- d) ne isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda
- e) isključuje potrebu preventivnih ginekoloških pregleda

17. **U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a:**

- a) neobvezno preporučljivo
- b) obvezno po Kalendaru cijepljenja
- c) besplatno za učenike i učenice 8. razreda osnovnih škola
- d) provodi se u Službi školske medicine
- e) sve navedeno je točno

18. **O HPV infekciji i cijepljenju se informiram u razgovoru s:**

- a) majkom b) ocem c) liječnikom PZZ d) ginekologom e) prijateljima e) putem interneta

*Ocjeni ocjenom od 1 do 5 sljedeće tvrdnje:*

19. Na fakultetu sam dobio/la dovoljno informacija o HPV infekciji i HPV cijepljenju \_\_\_\_\_

20. Osjećam se sposobnim da informiram populaciju o HPV infekciji i HPV cijepljenju \_\_\_\_\_

