



## ZNAČAJ DETEKCIJE HUMANOG PAPILOMAVIRUSA

Mujkić Selma

Institut za zdravlje i sigurnost hrane Zenica

### Sažetak

Humani Papillomavirus (HPV) je spolno prenosiva infekcija koja zahtjeva kontrolu zbog velike povezanosti sa karcinomom grlića materice. HPV igra značajnu ulogu i u razvoju različitih karcinoma kod oba spola. Karcinom grlića materice je treći najčešći tip karcinoma žena i čest uzrok smrti žena životne dobi između 15 i 44 godine. Prirodni tok HPV infekcije i dugotrajni razvoj prekanceroznih promjena omogućava da se prevencija karcinoma grlića materice ostvari na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou. Istraživanje je sprovedeno među studentima, uključujući i muškarce i žene koristeći se standardiziranim anketnim upitnikom koji je ispitivao znanja i stavove o prirodi infekcije HPV-om, testiranju i vakcinaciji protiv HPV-a. Nivo znanja i muških i ženskih ispitanika bio je nezadovoljavajući, ali muški ispitanici su imali statistički signifikatno više tačnih odgovora u odnosu na ženske ispitanike. Detekcija humanih papillomavirusa (HPV) je u posljednjoj deceniji postala sve značajnija u skriningu karcinoma grlića materice, kao i liječenju prekursora karcinoma.

#### *Autor za korespodenciju:*

**Selma Mujkić, MA lab. tehnologije  
bachelor biologije – biohemija i  
fiziologija**

**Institut za zdravlje i sigurnost hrane  
Zenica**

**Služba za hemijsku dijagnostiku**

**E-mail: selma\_309@hotmail.com**

**Tel: +38761/832-702**

### 1.UVOD

Papillomavirusi pripadaju porodici *Papillomaviridae*, a otkriveni su u širokom spektru kičmenjaka. Više od 300 papillomavirusa je identifikovano i kompletno sekvencirano uključujući više od 200 humanih papillomavirusa (HPV). HPV je spolno prenosiva infekcija koja, prema Strategiji globalnog sektora za zdravlje za spolno prenosive infekcije 2016-2021 Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO) zahtjeva kontrolu zbog velike povezanosti sa karcinomom grlića materice. HPV igra značajnu ulogu i u razvoju različitih karcinoma kod oba spola (1, 2).



Papillomavirusi su velika grupa malih virusa bez omotača koji sadrže DNK kao genetski materijal. Genetski materijal ima formu dvostruke, cirkularne DNK koja čini 10 do 13% virionske mase (3). Papillomavirusi su velika grupa virusa koji inficiraju i ljude i životinje. Njihovo porijeklo je povezano sa promjenama u epitelu domaćina koji se pojavio prije otprilike 350 miliona godina. Od tada su koevoluirali zajedno sa domaćinskim vrstama međusobnim transferom (2).

Internacionalna standardizacija klasifikacije i kvalitete standarda za određivanje i detekciju tipova HPV-a je omogućena od strane Internacionalnog HPV Referentnog Centra (eng. *International Human Papillomavirus Reference Center*) (4).

### **1.1. Riziko faktori za nastanak i širenje infekcije**

Infekcija HPV-om se prenosi direktnim kontaktom kože i mukoznih membrana, pri čemu je spolni odnos jedan od glavnih kontakata, iako postoje i drugi, kao kontakt majke i djeteta za vrijeme rođenja. Da bi došlo do infekcije potreban je prenos kompletnog virusa, a ne samo DNK fragmenta. Virus je prisutan u spolno aktivnim populacijama inficirajući više od 80% žena u reproduktivnoj dobi. Međutim, 80% infekcija je prolazno i eliminisano od strane imunog sistema bez većih posljedica. Preostalih 20% infekcija može dovesti do formiranja prekursora genitalnih karcinoma (5).

Povećan rizik od pojave HPV infekcije se može povezati sa brojem seksualnih partnera, ali i sa spolnim odnosima u ranoj životnoj dobi. Veći broj partnera povećava rizik od izloženosti HPV-u, veća izloženost omogućava virusnu infekciju koja može dovesti do razvoja karcinoma. Rizično seksualno ponašanje i razvoj analnog karcinoma u vezi je i sa ostalim spolno prenosivim oboljenjima kao što su hlamidija, herpes simplex virus 2 (HSV2) i genitalne bradavice. Biološka predispozicija nezrelog grlića materice i imunodeficijencija su značajni riziko faktori. Moguć je i prenos putem kože, čak i sa upotrebom kondoma. Educiranje mladih o ovim riziko faktorima bi moglo smanjiti rizik od izlaganja HPV infekcijama kod žena (6, 7).

Pušenje cigareta, konzumiranje alkohola i marihuana je također povezano sa povećanim rizikom od pojave karcinoma glave i vrata povezanih sa HPV-om. Značajnu ulogu imaju i rasa i životna dob. Analni karcinomi su najčešći kod žena bijele rase između 50 i 64 godine. Međutim, HPV infekcije su češće kod mlađih žena ispod 35 godina. Moguće je da kod starijih žena teže dolazi do eliminacije HPV infekcije, što dovodi do perzistencije virusa i karcinoma. Kod muškaraca se analni karcinom obično javlja između 20 i 49 godina, te veći rizik od obolijevanja imaju muškarci crne rase, kao i populacija muškaraca koja upražnjava spolni odnos sa muškarcima (eng. *men who have sex with men, MSM*). Smatra se da veliki uticaj može imati i ishrana kod žena. Nedostatak određenih vitamina i minerala, a naročito



vitamina C, bakra i cinka povećavaju rizik od razvoja karcinoma. Povećan je rizik i kod žena koje su iznijele sedam ili više trudnoća, kao i kod onih koje su koristile oralne kontraceptive više od 5 godina. Ovi faktori kroz vrijeme mogu oslabiti imunomodulatorne efekte organizma što može dovesti do neoplastičnih promjena u epitelu grlića materice (6, 7).

### 1.2. Prevalenca HPV infekcije

HPV infekcija može izazvati brojna genitalna oboljenja. Visokorizični tipovi HPV-a su najčešći uzročnici kancerogeneze grlića materice. Karcinom grlića materice je treći najčešći tip karcinoma žena i čest uzrok smrti žena životne dobi između 15 i 44 godine. U 2018. godini procijenilo se 570 000 novih slučajeva, što je 7.5% smrtnih slučajeva žena. 85% slučajeva je zabilježeno u slabije razvijenim zemljama. U razvijenim zemljama postoje brojni skrining programi koji omogućavaju detekciju prekanceroznih lezija u ranim fazama razvoja, što ujedno dovodi do prevencije 80% karcinoma grlića materice (8).

Muškarci koji imaju spolne odnose sa muškarcima (MSM populacija) izloženi su riziku HIV infekcije, pri čemu prevalenca HIV-a raste. Pored drugih spolno prenosivih infekcija, prevalenca HPV infekcije je također visoka. HPV infekcija je povezana sa brojnim karcinomima muškaraca, i to karcinom analne regije, penisa i oralni karcinomi. Incidenca analnih i oralnih karcinoma povezana sa HPV-om naročito je visoka

među osobama koje su imunokompromitovane usljed HIV infekcije (9).

### 1.3. Nivoi prevencije karcinoma grlića materice

Visokorizični tipovi HPV-a mogu inficirati različite tipove epitelnih ćelija u grliću materice, pri čemu posljedice mogu biti različite. Karcinom grlića materice se ne bi trebao posmatrati kao jedna bolest, već kao heterogena grupa karcinoma koja ima najmanje tri mjesta razvoja ovisnih od inicijalne inficirane ćelije. Sva tri inicijalna mjesta su također ovisna od perzistentne HPV infekcije i deregulacije virusne ekspresije (10).

Prirodni tok HPV infekcije i dugotrajni razvoj prekanceroznih promjena grlića materice omogućava da se prevencija karcinoma grlića materice ostvari na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou. Primarna prevencija, ujedno i najbitnija tačka u kontroli karcinoma grlića materice, podrazumijeva mjere sprječavanja HPV infekcije (zdravstvena edukacija i vakcinacija kojom bi se mogla smanjiti prevalenca oboljenja). Sekundarna prevencija uključuje skrining (rano otkrivanje asimptomatskih oblika bolesti). Tercijarna prevencija je liječenje prekanceroznih lezija, čime se sprječava njihova progresija do invazivnog karcinoma grlića materice. Preporučena trijaža za primarni HPV skrining uključuje HPV genotipizaciju za HPV16 i 18 i citologiju. Dodatni trijažni testovi



su potrebni za one žene koje su HPV-pozitivne radi daljeg liječenja. Evaluacija trijažnih testova je bazirana na procjeni rizika u usporedbi sa poduzetim kliničkim aktivnostima (11, 12).

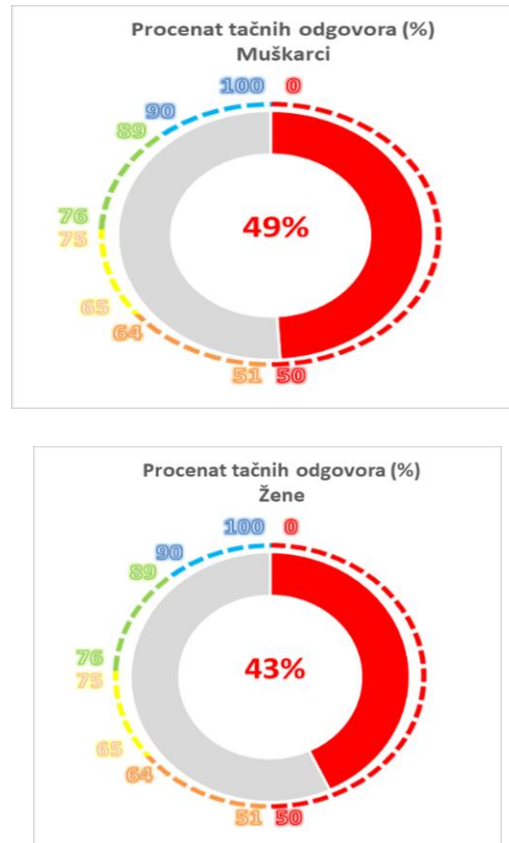
## 2. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno među studentima, uključujući i muškarce i žene anketnim upitnikom kojeg su ispitanici popunili dobrovoljno i bez navođenja imena i prezimena (kodirano). U istraživanju je korišten standardiziran anketni upitnik pod nazivom „Šta znate o HPV-u?“, koji su razvili Waller i saradnici (2013), a koji je ispitivao znanja i stavove o prirodi infekcije HPV-om, testiranju i vakcinaciji protiv HPV-a (13). Podaci su zatim provjereni i statistički obrađeni.

## 4. REZULTATI RADA I DISKUSIJA

Od ukupne populacije, veći broj ispitanika zna za HPV, kao i za testiranje na HPV. Međutim, veći broj ispitanika ne zna za vakcinaciju protiv HPV-a. Ne postoji značajna razlika u procentu tačnih i netačnih odgovora niti u jednom od navedenih sekcija upitnika.

Premda je nivo znanja i muških i ženskih ispitanika bio nezadovoljavajući kada je u pitanju HPV, muški ispitanici su imali statistički signifikatno više tačnih odgovora u odnosu na ženske ispitanike, sa  $p=0.001$  (Slika 1).



Slika 1. Procenat tačnih odgovora muških (lijevo) i ženskih ispitanika (desno). Nivo znanja (procenat tačnih odgovora) je ocijenjen prema skali:  $\leq 50\%$  - nezadovoljavajuće znanje (crvena boja); 51-64% - zadovoljavajuće znanje (narandžasta boja); 65-75% - dobro znanje (žuta boja); 76-89% vrlo dobro znanje (zelena boja) i  $\geq 90\%$  - odlično znanje (plava boja).

Prema istraživanju provedenom u New Yorku 2014. godine, dokazano je da postoje značajne kako spolne tako i rasne razlike kada je u pitanju znanje o HPV-u. Naime, žene su pokazale veće generalno znanje o HPV-u od muškaraca, za razliku od naše studije, te su češće dijagnosticirane. Međutim, kada je u



pitanju znanje o vakcinaciji protiv HPV-a, u ovom slučaju nije bilo značajnih spolnih razlika ( $p>0.5$ ), ali su rasne razlike u odgovorima bile izrazitije (14). Prema istraživanju Bynum i saradnika iz 2011., 75% studenata ( $n=430$ ) je nekada čulo za HPV, među kojima je bilo više žena nego muškaraca koji znaju za HPV. Muškarci su imali manji broj tačnih odgovora kada je u pitanju poznavanje PAPA testa ( $p<0.01$ ). Značajne spolne razlike nisu bile zabilježene u odgovorima o vakcinaciji protiv HPV-a, iako je 76% ispitanika izrazilo interes za vakcinaciju (15). Prilikom pripreme grupe ispitanika za istraživanje 2012. godine koji su imali namjeru podvrgnuti se vakcinaciji protiv HPV-a, postojala je deset puta veća vjerovatnoća da će pristati na najmanje jednu dozu vakcine protiv HPV-a u periodu od 6 mjeseci od davanja pristanka na istraživanje (16).

#### 4. ZAKLJUČAK

Detekcija humanih papillomavirusa (HPV) je u posljednjoj deceniji postala sve značajnija u skriningu karcinoma grlića materice, kao i liječenju prekursora karcinoma. HPV skrining je preporučen naročito radi daje evaluacije abnormalnih Papa testova ili nakon liječenja prekanceroznih lezija (17). Fokus programa za prevenciju karcinoma izazvanih HPV infekcijom bi trebao da uključuje redukciju HPV-om izazvanih bolesti kod osoba koje su bile izložene HPV-u, ali i vakcinaciju protiv HPV-a kako bi se smanjio rizik pojave bolesti izazvanih visokorizičnim ili niskorizičnim HPV tipovima kod osoba koje do sada nisu bile izložene HPV-u (18).

#### 5. LITERATURA

- 1.Kops NL, Hohenberger GF, Bessel M, Horvath JDC, Domingues C, Maranhao AGK, et al. Knowledge about HPV and vaccination among young adult men and women: Results of a national survey. *Papillomavirus Research* 2019; 7: 123-128.
- 2.Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015; 7(7): 3863-3890.
- 3.Morshed K, Gruszka-Polz D, Szymanski M, Polz-Dacewicz M. Human papillomavirus (HPV) – Structure, epidemiology and pathogenesis. *ScienceDirect* 2014; 150: 1-7.
- 4.Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015; 476: 341-344.
- 5.Alba A, Cararach M, Rodriguez-Cardeira C. The human papillomavirus (HPV) in human pathology: description, pathogenesis, oncogenic role, epidemiology and detection techniques. *The Open Dermatology Journal* 2009; 3: 90-102.
- 6.Brendle SA, Bywaters SM, Christensen ND. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. *Molecular Biology and Pathogenesis* 2014; 45: 47-57.
- 7.Herbert J, Coffin J. Reducing patient risk for human papillomavirus infection and cervical cancer. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2008; 108(2): 65-70.



8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer* 2019; 144(8): 1941-1953.
9. Pando MA, Balan IC, Marone R, Dolezal C, Leu CS, Squiquera L, et al. HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men recruited by RDS in Buenos Aires, Argentina: High HIV and HPV infection. *PLoS One* 2012; 7(6): e39834.
10. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Research* 2019; 7:176-179.
11. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie H, Mirabello L, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *International Journal of Cancer* 2018; 00: 00-00.
12. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology* 2016; 71(1): 549-555.
13. Waller J, Ostini R, Marlow LAV, McCaffery K, Zimet G. Validation of a measure of knowledge about human papillomavirus (HPV) using item response theory and classical test theory. *Preventive Medicine* 2013; 56: 35-40.
14. Reimer RA, Achommer JA, Houlihan AE, Gerrard M. Ethnic and gender differences in HPV knowledge, awareness, and vaccine acceptability among white and hispanic men and women. *Journal of Community Health* 2014; 39: 274-284.
15. Bynum SA, Brandt HM, Friedman DB, Annang L, Tanner A. Knowledge, beliefs, and behaviors: Examining human papillomavirus-related gender differences among african american college students. *Journal of American College Health* 2011; 59(4): 296-302.
16. Patel DA, Zochowski M, Peterman S, Dempsey AF, Ernst S, Dalton VK. Human papillomavirus vaccine intent and uptake among female college students. *Journal of American College Health* 2012; 60(2): 151-161.
17. Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Importance of HPV genotyping for the screening, therapy and management of cervical neoplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012; 72(6): 507-512.
18. Wang CCJ, Palefsky JM. Human papillomavirus (HPV) infections and the importance of HPV vaccination. *Current Epidemiology Reports* 2015; 2: 101-109.



## **SIGNIFICANCE OF HUMANE PAPILLOMAVIRUS DETECTION**

Mujkić S.

### **ABSTRACT**

Humane Papillomavirus (HPV) is a sexually transmitted infection that requires control due to the high association of cervical cancer. HPV also plays a significant role in the development of different cancers in both sexes. Cervical cancer is the third most common type of cancer in women and a very common cause of death in women between the ages of 15 and 44. The natural course of HPV infection and the long-term development of precancerous changes enable the prevention of cervical cancer to be achieved at the primary, secondary and tertiary levels. The research was conducted among students, including men and women, using a standardized survey questionnaire that examined knowledge and attitudes about the nature of HPV infection, testing, and HPV vaccination. The level of knowledge of both male and female respondents was unsatisfactory, but male respondents had statistically significantly more correct answers compared to female respondents. The detection of human papillomavirus (HPV) has become increasingly important in the last decade in the screening of cervical cancer, as well as in the treatment of cancer precursors.

#### ***Corresponding author:***

***Selma Mujkić, MA lab. tech. bachelor  
biology - biochemistry and physiology  
Institute for Health and Food Safety  
Zenica  
Department for Chemical Diagnostics  
E-mail: selma\_309@hotmail.com  
Tel: +38761/832-702***