


Infekcije humanim papilomavirusom kod žena




Dubravko Lepušić



- ◆ -1977. Zur Hausen je ustanovio moguću ulogu HPV-a u etiologiji pločastog karcinoma cervixa.
- ◆ -postavljena je hipoteza da je cervix mjesto gdje poslije infekcije HPV-om nastaju maligne promjene češće nego na vulvi, vagini ili anusu.
- ◆ -2-3% mladih žena tijekom jedne godine razvije cervikalne nenormalnosti. (u Hrvatskoj je to nekoliko desetka tisuća-Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 2001.-2003.)
- ◆ -spadaju u grupu DNA virusa i to je za sada jedini virus za kojega se sa sigurnošću zna da je uzročnik malignog procesa u žena.
- ◆ -PAPA test, kolposkopija, histopatologija-učinkovite su metode za otkrivanje prisutnosti HPV-a
- ◆ -obrada pacijentice sastoji se od uzimanja onkološke anamneze, inspekcije spolovila, pregleda u spekulima te vaginalna i po potrebi i rektalna palpacija genitalnih organa i male zdjelice



- ◆ -uterini cervix je dobar onkološko-biološki model. U 90% karcinoma cervixa nalazi se HPV 16 a u 80% HPV 18. (Koutsky 1992.)
- ◆ -od početka infekcije do kliničke manifestacije bolesti potrebno je u prosjeku oko 3-18 mjeseci. (Bosch, 1995.)
- ◆ -u Hrvatskoj je rak vrata maternice treći po učestalosti zloćudni tumor u žena (nakon raka dojke i raka želuca)
- ◆ -ispitivanje prisutnosti virusa HPV-a od izuzetne je važnosti u prevenciji isto kao i citopatološka analiza.
- ◆ -u posljednjih desetak godina učinjen je veliki napor u razvoju različitih metoda pretraživanja i tipizacije HPV-a.



- ◆ -prisutnost virusa per se nije dovoljna da uzrokuje neoplaziju već značajnu ulogu igraju i drugi čimbenici (Moscicki, 1990.):
- ◆ -kronični rekurentni cervicitis i cervikovaginitis
- ◆ -oralna kontracepcija (epidermoidna metaplazija ima o estrogenima ovisne proteine).
- ◆ -pušenje (u duhanu je cotonin koji smanjuje broj Langerhansovih stanica koje su makrofagi pa se time smanjuje i lokalni imunitet).
- ◆ -imunodepresija je vjerojatno najvažniji čimbenik
- ◆ -zbog još nenormalnih lokalnih stanja vrlo mlade žene i to one koje se rano udaju, koje mlade imaju spolne odnose ili više partnera.
- ◆ -razne upale
- ◆ -treba spomenuti i bolesti muškog partnera jer je HPV spolno prenosiv. U žena sa dokazanim DNK HPV najmanje 40% partnera je također inficirano.




- ◆ -otkriće i molekularno kloniranje HPV tipova 16 i 18 iz invazivnih karcinoma a kasnije i potvrđivanje njihovih virusnih DNK u većini CIN II i CIN III promjena, zatim u invazivnom karcinomu te u metastazama u limfnim čvorovima, ukazuju na povezanost HPV infekcije i karcinoma vrata maternice. (Maiman, 1996.)




HUMANI PAPILOMA VIRUS


- ◆ -papiloma virusi heterogena su skupina virusa, raširena u prirodi i nalaze se primarno u viših kralježnjaka.
- ◆ -kako se dugo nisu mogli uzgajati u kulturi o njima se vrlo malo znalo
- ◆ -daljnja njihova istraživanja počela se 70-tih godina prošlog stoljeća kada su uvedene metode rekombinantne DNK. (zur Hausen, de Villiers)
- ◆ -danas su u referalnom centru u Heidelbergu pohranjeni podaci o svim genotipovima i podtipovima a ima ih više od 100 različitih tipova (De Villiers, 1989.)




- ◆ Svi papiloma virusi pokazuju izraženi epitelni tropizam: inficiraju samo površinski epitel kože i mukozne membrane tvoreći tumore (dobroćudne i/ili zloćudne) epitela
- ◆ -papiloma virusi čovjeka pokazuju varijabilnost s obzirom na mjesta epitela gdje se nalaze i oštećenja koja stvaraju..
- ◆ -svrstavaju se prema tome javljaju li se oštećenja sluznice ili kože
- ◆ -papiloma virusi koji su uglavnom povezani sa oštećenjima sluznice uključuju one nađene u dobroćudnim i zloćudnim oštećenjima spolnog sustava.
- ◆ -virusi HPV spolnog i završnog dijela probavnog sustava dijele se na one visokog (16,18) srednjeg (31,33,35,39,45,51,52...) i niskog rizika (6,11,42,43,44,54 i 55) s obzirom na histopatološke promjene s kojima su povezani. (Koutsky)




- ◆ -na pristnost virusa može se posumnjati tijekom kliničkog pregleda (ginekolog, dermatovenerolog)
- ◆ -kolposkopijom, peniskopijom ukazuje se na površinu kože u kojoj su prisutne neoplastične promjene.
- ◆ -citološkom analizom (PAPA test) moguće je otkriti promjene epitela
- ◆ -histološkim pregledom utvrđuje se vrsta i opseg neoplastične promjene u epitelu.
- ◆ -sve navedene metode mogu samo ukazati na infekciju HPV-om
- ◆ -imunološka detekcija antigena virusne kapside specifičnim serumima ograničene je koristi jer antiserumi nisu kompatibilni sa određenim genotipovima a virusni kapsidni antigeni ne moraju biti prisutni, dok su virusni genom i onkoproteini prisutni i učinkoviti. (Howly, 1991.)




- ◆ -posljednjih desetljeća učinjen je značajni korak u otkrivanju pretkliničkih stupnjeva bolesti i njihovo liječenje te je znatno smanjen broj invazivnih karcinoma.
- ◆ -morbiditet se značajno razlikuje ovisno o zemljopisnim regijama etničkoj pripadnosti i socioekonomskim specifičnostima populacije.(Munoz)
- ◆ -to znači da je učestalost karcinoma cervixa različita ne samo u raznim državama nego i u raznim populacijskim grupama jedne te iste zemlje.
- ◆ -razne studije naglašavaju nekoliko faktora važnih u razvoju raka cervixa kao npr.-rani koitus,socijalno i ekonomsko stanje,higijenske navike,abortus,partus,promiskuitet.
- ◆ -u razmatranju kompleksnog pitanja etiologije raka cervixa nemoguće je izbjeći utisku ovih zapažanja:bolest je gotovo nepoznata u virgines i onima koji seksualno apstiniraju,rijetka je kod izvjesnih etničkih grupa, dok je vrlo česta kod žena sa ranimm početkom i burnim seksuanim životom uz komponente koje prate tu pojavu



- ◆ -to su paritet, češća frekvencija koitusa,promiskuitet,loše higijenske prilike,vaginalne infekcije,nedostatak ili pak upotreba kontracepcije
- ◆ -dakle uzrok treba tražiti u seksualnim odnosma žene sa svm komponentama koje ih prate(tu je vrlo važan i seksualni partner i njegovo seksualno ponašanje)
- ◆ -kako se potencijalni karcinogeni i kokarcinogeni prenose spolnim putem to se karcinom cervixa smatra veneričnom bolešću u širem smislu, tako da je bolesti rodnice i vrata maternice potrebno, u svrhu prevencije raka vrata maternice, čim ranije dijagnosticirati i liječiti(Munoz)
- ◆ -1987. god SZO dala je preporuke:
- ◆ poticati ispitivanja koja specifično definiraju ulogu HPV-a kod anogenitalnog karcinoma na epidemiološkoj,kliničkoj i eksperimentalnoj razini
- ◆ razviti akcije za kontrolu i prevenciju HPV infekcija s razvitkom anogenitalnog karcinoma.



- ◆ - poboljšati prevenciju i liječenje HPV infekcija zdravstvenom edukacijom i profesionalnim usavršavanjem
- ◆ -osnovati regionalne centre za dijagnostiku i istraživanje HPV infekcija
- ◆ -tako u SAD-u infekcija HPV-om obuhvaća oko 40 milijuna inficiranih osoba(Moscicki,2001.)
- ◆ -HPV vrata maternice nađen je u svim dijelovima svijeta no morbiditet se značajno razlikuje ovisno o zemljopisnim specifičnostima populacije.



- ◆ -niskorizični HPV (6,11,42...) često se nađu u egzofitskim kondilomima i laringealnim papilomima ali vrlo rijetko u karcinomima pločastih stanica. Visokorizični HPV16,18, pa 31,33) često su nađeni u višim stadijima CIN-a i otkriveni su u preko 70% raka vrata maternice.(Munoz)
- ◆ -medicinski je stoga opravdano praćenje pacijentica s displazijama u korelaciji s virusnim tipom.
- ◆ -dakle određivanje HPV tipova metodom DNK hibridizacije moguće je pratiti rizičnu skupinu pacijentica.



DNK VIRUS HPV-a

- ◆ -sadrži 7900 parova baza.
- ◆ -regija odgovorna za replikaciju zauzima oko 15 % genoma virusa.
- ◆ -drugi dio E regija, sadrži ukupno sedam gena i zauzima ukupno 45% genoma(ovi su geni važni za transformaciju stanica)
- ◆ -treći dio su L regije (L1,L2), koje zauzimaju 40 % genoma a najodgovornije su za imunološko ponašanje



INFEKCIJA VIRUSOM HPV-a

- ◆ -HPV uništavaju tumor supresorske gene stanice domaćina.
- ◆ -HPV je kružnog oblika
- ◆ -kod infekcija visokorizičnim HPV-om dolazi do uključivanja bjelančevina virusa u genom domaćina
- ◆ -virusna bjelančevina E2 kontrolira bjelančevine virusa E6 i E7 koje su odgovorne za rast i kada pri infekciji “pukne” E2 bjelančevina, dolazi do nekontroliranog rasta(tada se kružni oblik virusa pretvara u linearni)i prestaje kontrola nad E6,E7
- ◆ -E6,E7 se spajaju sa bjelančevinama tumor supresorskih gena P53 te RB i unište ih, te time stanica domaćina izgubi kontrolu rasta i nastaje maligni tumor.




METODE IDENTIFIKACIJE HPV-a


- ◆ -opisane su mnogobrojne tehnike za dokazivanje DNK HPV koje se zasnivaju na hibridizaciji DNK ili RNK s DNK sondom (hibridizacija po Southernu)
- ◆ -komercijalne metode tekuće hibridizacije(Hybrid capture)koja je pogodna za analizu velikog broja uzoraka i velikog broja tipova HPV-a
- ◆ -metoda lančane reakcije polimerazom(PCR),zasniva se na umnožavanju određenog dijela DNK .Ova metoda ima visoku specifičnost i osjetljivost.Moguća je pojedinačna tipizacija visokorizičnih HPV-a te jasno razlučivanje višestrukih infekcija te i infekcije virusa još neodređenog tipa



- ◆ -u Zavodu za molekularnu medicinu Instituta “Ruđer Bošković” u laboratoriju za molekularnu onkologiju od 1995.god detektira se i tipizira HPV metodom PCR.
- ◆ -najčešće se na zahtjev liječnika utvrđuje HPV koji inficira spolni trakt
- ◆ -materijal trebaju sakupljati isključivo specijalisti(ginekolozi,dermetovenerolozi)
- ◆ -kod uzimanja uzorka preporučuje se korištenje kolposkopa te peniskopa.
- ◆ -uzorak se mora pohraniti u odgovarajući pufer i po uvjetima propisanim po laboratoriju u kojem se vrši analiza DNK HPV



- ◆ -u uzorcima iz spolnog trakta moguće je utvrditi tri vrste nalaza
- ◆ 1.pretraživanje i tipizacija negativni(uredan nalaz)
- ◆ 2.pretraživanje DNK HPV pozitivno i utvrđena prisutnost jednog ili više navedenih tipova HPV-a(6,11,16,18,31,33)
- ◆ 3.pretrživanje DNK HPV pozitivno a tipizacija negativna, što ukazuje na prisutnost HPV neodređenog rizika
- ◆ -takav se nalaz upućuje liječniku specijalisti, koji je dužan prenijeti ga pacijentu i opisno ga interpretirati.
- ◆ -važno je naglasiti prenosivost infekcije spolnim putem, preporučiti metodu zaštite te liječenja oba partnera



LIJEČENJE

- ◆ -liječenje se sastoji u tretmanu kondiloma(kemijskom destrukcijom podofilinom ili ECG-om ili krioterapijom)
- ◆ -s obzirom na u većini slučajeva prisutnu bakterijsku infekciju, potrebno je uzeti cervikalne obriske na sve bakterijske infekcije te ih liječiti
- ◆ -ako je tipizacijom utvrđen viskorizični HPV tada pokušati liječiti virostaticima(Interferon, Virolex...), makar se mora priznati da se do sada nisu pokazali osobito uspješnim.
- ◆ -u slučajevima gdje se radi o atipičnim promjenama na stanicama težeg stupnja(CIN II, CIN III-dysplasia gravis/Ca in situ), koje se naslute kolposkopijom te potvrde histopatologijom nakon biopsije, treba ukloniti patološku leziju nekom od kirurških metoda(LETZ, Conisatio, Hysterectomia)
- ◆ -velike nade polažu se u cjepivo protiv HPV-a



SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI

- ◆ -zarazne bolesti koje se prenose bilo kojim oblikom spolnog kontakta
- ◆ -predstavljaju globalni javno zdravstveni problem zbog epidemiološke raširenosti i mnogobrojnih komplikacija, te stoga i velikih troškova.
- ◆ -prema SZO godišnje se registrira oko 250 milijuna novih slučajeva SPB:
 - ◆ -oko 7 mil novih slučajeva HIV-a
 - ◆ -oko 50 mil novih slučajeva infekcije Chlamydom trachomatis
 - ◆ -oko 2,5 ml novoregistriranih infekcijom hepatitisom B
 - ◆ itd...




- ◆ -takva raširenost SPB posljedica je tzv seksualne revolucije 60-tih i 70-tih godina prošlog stoljeća
- ◆ -zbog tolerantnijeg stava zapadnog dijela svijeta prema spolnom životu, mladi su ljudi sve ranije stupali u spolni život te bili skloniji učestalim promjenama partnera(npr oko 30% djevojaka u SAD-u ima prvi spolni odnos prije 13.godine života)-(Moscicki)
- ◆ -to je imalo za posljedicu naglo širenje SPB-i i pojavu njihovih komplikacija(povećana učestalost karcinoma cervixa,povećanu učestalost tubarne neplodnosti,povećenu učestalost zdjelične upalne bolesti).
- ◆ -u tom smislu danas su od najveće važnosti infekcije Chlamydom trachomatis te HPV-om



ADOLESCENTICE

- ◆ Po SZO adolescentice su osobe u dobi 10.-19. godina starosti
- ◆ -genitalne infekcije su najčešća bolest u adolescenciji
- ◆ -infekcije najčešće nastaju počekom spolnih odnosa
- ◆ -tome pridonosi neuredan način života, neredovita ishrana, mijenjanje spolnih partnera, čime se smanjuje imuna otpornost organizma što olakšava širenje infekcije
- ◆ -u toj ranoj fazi mladi ljudi počinju oblikovati vlastite životne stavove koji su nerijetko u stalnoj borbi vlastitih viđenja i obiteljske tradicije
- ◆ -psihički rast je u nesrazmjeru sa tjelesnim
- ◆ -zanimanje za svoju seksualnost je pojačan kao i seksualnost suprotnog spola ali su prisutni i strahovi od mogućeg odstupanja u spolnoj orijentaciji


- 
- ◆ -neobaviještenost i neznanje su svakako među najvećim neprijateljima svakog čovjeka a posebice mladih
 - ◆ -ako se još pridoda samoizobrazba zasnovana na utjecajima koji naveliko promiču hedonizam, mladi se nađu u situaciji koja nadilazi njihove snage
 - ◆ -pubertet je u mnogim društvima kroz povijest bio vrijeme slavljenja. Promjene na tijelu bile su nagovještaj doba plodnosti koje je bilo rado dočekano i poželjno. Socijalno sazrijevanje je išlo u skladu sa tjelesnim
 - ◆ -kakvoća i način života u modernim društvima znatno su ubrzali početak spolne zrelosti. Danas je pubertet praktički nastavak djetinjstva, jer i godinama nakon puberteta mladi ljudi ostaju ekonomski ovisni o roditeljima.
 - ◆ -1700. god srednja dob mutiranja dječaka u Zboru dječaka iz Leipziga bila je 18 god a danas je 13,5 god. Srednja dob za menarhe 1840. god je bila 17 god a danas je oko 13.



- ◆ -prema podacima iz SAD-a pola adolescentnih trudnoća završi pobačajem(svake godine zatrudni 10% djevojaka u dobi 15-19 god, a oko 40% zatrudni prije 20. godine života.(Moscicki)
- ◆ -razlozi koji adolescentnu populaciju čine društvenom skupinom povećanog rizika jesu(Štulhofer):
 - ◆ 1.potreba za seksualnim eksperimentiranjem
 - ◆ 2.fragmentarno znanje o SPB
 - ◆ 3.hedonizam kao vrijednosna orijentacija
 - ◆ 4.snažan utjecaj vršnjačke skupine
 - ◆ 5.iluzija neranjivosti
 - ◆ 6.skomne komunikacijske vještine
 - ◆ 7.nerealistično prihvaćanje koncepcije romantične ljubavi



- ◆ -stanje u Hrvatskoj(Hodžić,Štulhofer-2002.):
- ◆ -istraživanja provedena na adolescenticama ukazuju na manje i rjeđe korištenje kontracepcije nego u vršnjaka u zapadnoj Europi
- ◆ -glavni razlog je što u Hrvatskoj ne postoji sustavna seksualna edukacija.
- ◆ -što se tiče odraslih ne postoje pouzdani podaci o seksualnoj informiranosti i educiranosti, ali imajući u vidu broj osoba za završenom višom i visokom školom u Hrvatskoj (manje od 10 %) i EU (više od 17 %) kao i niži životni standard, za pretpostaviti je da su građani Hrvatske slabije informirani o SPB



ZAKLJUČAK

- ◆ Za sustavnu prevenciju zaraze SPB-a u sadašnjem trenutku je nužno:
- ◆ 1. uvesti djelotvoran program sustavne seksualne edukacije u škole (od osnovne na više). Dakle: informiranje, promjena stavova, usvajanje komunikacijskih vještina i poznavanje upotrebe zaštitnih sredstava.
- ◆ 2. prikupiti podatke o rizičnom seksualnom ponašanju odrasle populacije na reprezentativnom nacionalnom uzorku.
- ◆ 3. razviti kontinuiranu interdisciplinarnu suradnju društvenih i medicinskih znanosti
- ◆ -što se tiče medicinara- stalna suradnja ginekologa, dermatovenerologa, urologa, infektologa, citologa te patologa i epidemiologa
- ◆ -testiranje na HPV trebalo bi postati sastavni dio nacionalnog programa suzbijanja raka vrata maternice, što je i dio algoritma našeg Hrvatskog kolposkopskog društva.