

Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar

Human Papillomavirus (HPV) Infection and current approaches to HPV vaccine

Ayşe Akalın¹

ÖZ

İnsan papilloma virüsü (HPV-Human papillomavirus) en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir. Servikal kanser başta olmak üzere anogenital ve orofarengal kanserler dâhil birçok hastalığa HPV neden olmaktadır. Bu hastalıklardan birincil korunma profilaktik HPV aşısı uygulamalarını içermektedir. Gardasil, Cervarix ve Gardasil 9 olmak üzere üç tip HPV aşısı bulunmaktadır. Dünya genelinde gelişmiş ülkeler dâhil birçok ülke HPV aşılarını ulusal aşılama programlarına dâhil etmeye devam etmektedir. Güncel kanıtlar servikal kanserlerin önlenmesi ve HPV aşılanmalarının artırılmasına katkı sağlamaktadır. Bu derlemede HPV enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlara odaklanılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: insan papilloma virüsü, HPV aşısı, servikal kanser

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections. It causes many diseases, including various anogenital and oropharyngeal cancers, especially cervical cancer. Primary protection from HPV includes prophylactic vaccination. There are three type HPV vaccines including Gardasil, Cervarix and Gardasil 9. Around the world, including developed countries, countries have introduced the HPV vaccine into their National Immunization Programs. Current evidences have contributed to achieving the goal of increasing HPV vaccination rates in the prevention of cervical. The aim of this review to focus on current approaches in HPV infection and HPV vaccine.

Keywords: human papillomavirus, HPV vaccine, cervical cancer

GİRİŞ

İnsan papilloma virüsü (HPV-Human papillomavirus) tek konakçısı insan olan papilomavirida ailesinden küçük, sirküler ve çift sarmallı bir DNA virüsüdür.^[1] En yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE)'dan biri olan HPV ile bulaş genellikle ilk cinsel ilişkiden hemen sonra olmaktadır. Yeni HPV enfeksiyonları çoğunlukla adölesan ve genç yetişkinlik dönemlerinde edinilse de, bazı yetişkinler de yeni HPV enfeksiyonlarına yakalanma riski altındadır.^[2] Yeni bir cinsel partnere sahip olmak her yaşta yeni bir HPV enfeksiyonu bulaşı için bir risk faktörüdür. Bu nedenle cinsel

olarak aktif bireylerin çoğunluğunun yaşamları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olma riskleri çok yüksektir.^[2-4]

HPV enfeksiyonlarının çoğu geçici ve asemptomatik olup klinik bulgulara neden olmamaktadır. Bu nedenle çoğu birey HPV ile enfekte olduğunun farkında değildir. Bu kapsamda HPV, halk sağlığına yönelik dünyadaki en büyük tehditlerden biri olarak görülmektedir.^[2] HPV genotipleri yüksek riskli (onkojenik) ve düşük riskli (non-onkojenik) olarak sınıflandırılmaktadır. Yüksek riskli HPV genotipleri ile kalıcı enfeksiyonlar genellikle birkaç on yıl içinde servikal, anal, vajinal, penil, vulvar ve orofarengal kanserlere neden olurken; düşük riskli HPV genotipleri tekrarlayan solunum papillomalarına ve genital bölge ve mukozalarda genital siğil (CA-condyloma acuminata) adı verilen lezyonlara neden olmaktadır.^[5,6] HPV ile ilişkili hastalıklarda morbidite ve mortalite oranlarını azaltarak, toplumdaki ekonomik ve sosyal yükün azaltılmasında HPV'den korunma önem taşımaktadır. Bu kapsamda birincil korunma risk faktörlerinin elimine edilmesi ve HPV aşısı uygulamalarını, ikincil korunma ise HPV-DNA Testi ve Pap Test ile tarama ve erken tanı gibi korunma önlemlerini içermektedir.^[5,7,8]

Bu çalışma, 18-19 Aralık 2020 tarihleri arasında I düzenlenen 2. Uluslararası 3. Ulusal Onkoloji Hemşireliği Kongresi'nde poster bildiri (özet) olarak sunulmuştur.

Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Düzce, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Akalın
Düzce Üniversitesi, Konuralp Kampüsü, 81620 Düzce, Türkiye
Tel: +90 380 542 11 41
E-mail: ayseakalin@duzce.edu.tr

Geliş/ Received: 17.11.2021

Kabul/ Accepted: 31.12.2021

HPV EPİDEMİYOLOJİSİ

Bugüne kadar yüksek riskli (onkojenik) ve düşük riskli (non-onkojenik) olarak bilinen 200'den fazla HPV genotipi tespit edilmiştir ve bunların yaklaşık 40'ı genital sistem epitelini etkilemektedir.^[1,9] Popülasyona ve coğrafi bölgeye göre HPV prevalansı değişiklik göstermektedir. Sistematik bir inceleme çalışmasında, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HPV prevalansının %12,9 ile %86,0 arasında değiştiği ve toplam HPV prevalansının %49,1 olduğu belirtilmektedir.^[10] Katalan Onkoloji Enstitüsü (ICO-Catalan Institute of Oncology) ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC-International Agency for Research on Cancer)'nin HPV ve HPV'ye bağlı gelişen hastalıklar 2019 Türkiye raporuna göre Türkiye'de HPV tip 16 ve 18 prevalansı %4,2 ile %67,6 arasında değişmektedir (normal sitoloji %4,2; servikal intraepitelyal neoplazi 1 (CIN, cervical intraepithelial neoplasia) %24,1; CIN 2–3 %30,2 ve servikal kanser %67,6).^[11]

Servikal kanser vakalarının neredeyse tümü (%99) HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.^[2,5] Dünya'da servikal kanser insidansı IARC'nin bir projesi olan GLOBOCAN veri tabanı 2020 yılı verilerine göre 13,3/100.000 olmak üzere kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında dördüncü, jinekolojik kanser türleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır.^[12] Aynı raporda, dünya çapında, 2020 yılında 604,127 kadının servikal kanser tanısı aldığı ve 341.831 kadının ise bu hastalık nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmektedir.^[12] Türkiye'de ise Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020'ye göre servikal kanser insidansı 4,3/100.000 olmak üzere kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında dokuzuncu jinekolojik kanser türleri arasında ise endometrium ve over kanserinden sonra üçüncü sırasında yer almaktadır.^[13] Servikal kanserlere ek olarak HPV anal kanserlerin yaklaşık %91'inden, vulvar kanserlerin %69'undan, vajinal kanserlerin %75'inden, penis kanserlerinin %63'ünden ve orofaringeal kanserlerin %70'inden sorumludur.^[2]

HPV İLE İLGİLİ HASTALIKLARDA KORUNMA

Ülkemizde ilk cinsel ilişki yaşının giderek düşmesi, birden fazla cinsel eşe sahip olma ve CYBE riskinin adölesanlarda giderek artması HPV ile ilgili hastalıkların önlenmesinde korunmanın gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.^[14] HPV, enfekte bir kişiyle yakın ten tene temas yoluyla bulaşmaktadır. Bulaş en yaygın olarak vajinal, penil, anal veya oral cinsel ilişki yoluyla olmaktadır.^[2] HPV ile ilişkili hastalıklarda morbidite ve mortalite oranlarını azaltarak, toplumdaki ekonomik ve sosyal yükün azaltılmasında ise

HPV'den birincil korunma önem kazanmaktadır. Birincil korunma cinsel risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (tek eşli cinsel yaşam, ilk cinsel ilişki yaşının geciktirilmesi, bariyer yöntemlerin kullanımı) ve profilaktik HPV aşı uygulamalarını içermektedir.^[6-8,15] Ülkemizde 2018 TNSA verilerinde bariyer yöntemlerden olan kondom kullanımı %19 oranı ile en fazla kullanılan kontraseptif yöntemdir.^[16] Etkili birincil (HPV aşısı) ve ikincil (tarama programları) korunma yaklaşımları servikal kanser başta olmak üzere HPV ile ilişkili kanserler ve hastalıkların önlenmesinde önem taşımaktadır.^[6-8,15]

Servikal kanserlerin çoğu HPV aşısı veya prekanseröz lezyonların invaziv kanser haline gelmeden önce erken tanınması ve tedavisi ile önlenmektedir.^[17] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerileri uyarınca Türkiye'de 1992'den itibaren servikal kanser taramaları Pap Testi ile yapılmaktadır. Serviks Kanseri Ulusal Tarama Standartları 29 Mayıs 2007 tarihinde yayınlanmıştır. Türkiye Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından servikal kanserlerde taramanın birincil olarak HPV testleri ile yapılmasına ilişkin strateji değişikliği 2012 yılı Aralık ayında kabul edilmiştir. "Toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı" 1 Ağustos 2014 tarihinden itibaren yürütülmektedir.^[6-8,15] Bu taramalar Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM), Aile Sağlığı Merkezleri (ASM), Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) ve Sağlıklı Hayat Merkezleri (SHM)'nde yapılmaktadır. Yenilenen ulusal kanser tarama programı kapsamında 30–65 yaş grubundaki (30 ve 65 yaş dâhil) her kadının beş yılda bir HPV DNA (sıvı bazlı sitoloji) testi ile taraması ve pozitif çıkan olguların Pap Testi ile tekrar değerlendirilmesi yapılmaktadır. Tarama sürecinde her başvurandan Pap Test ve HPV DNA testi için iki örnek alınmaktadır. Başvuranların öncelikle HPV DNA örneği değerlendirilmektedir. Değerlendirmede HPV DNA test sonucunun negatif olması durumunda alınan Pap Testi örneğine bakılmaksızın beş yıl sonra test tekrarı önerilmektedir. HPV DNA testi sonucu pozitif olma durumunda ise çift kör yaklaşım ile refleks sitoloji bakılarak HPV genotipi (HPV'nin 13 yüksek riskli tipi) tiplendirilmektedir. Sonuç raporlarında HPV tip 16 ve 18 belirtilmekte olup bunların dışında kalan 11 HPV tipi ise (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) "diğer" olarak belirtilmektedir.^[7,8] Tarama programının başarısında hedef popülasyonun HPV hakkındaki farkındalık düzeyi önem taşımaktadır. Dünya genelinde HPV'nin yüksek prevalansına rağmen, risk grubunda yer alan genç yetişkinlerde bile HPV farkındalığı ve bilgi düzeyi genellikle düşük olarak belirtilmektedir.^[18-20]

Dünya Sağlık Örgütü, servikal kanserin ortadan kaldırılmasına yönelik Mayıs 2018'de üye tüm paydaşlarına yönelik

Tablo 1. HPV Aşılarının Özellikleri*

Aşı Tipi	Ticari Adı	Üretici	Aşı bileşimi (L1 proteini)	Onay Tarihi	Hedef Hastalıklar	Aşı Takvimi	Yaş Aralığı
Gardasil (Kuadrivalan, Rekombinant)	Gardasil	Merck & Co., Inc.	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	2006	Servikal, vulvar, vaginal ve anal kanserler Genital siğiller (condyloma acuminata) Prekanseroz veya displastik Lezyonlar: AIS, CIN 1, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3	9–14 yaş: 2 Doz, (2. doz ilkinden 6–12 ay sonra) 15 yaş ve üzeri: 3 Doz (0, 1–2, 6 aylar)	9–26 yaş kadınlar 9–26 yaş erkekler
Cervarix (Bivalan, Rekombinant)	Cervarix	GlaxoSmithKline Biologicals	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	2009	Servikal kanser CIN 1, CIN 2/3 AIS	9–14 yaş: 2 Doz, (2. doz ilkinden 6–12 ay sonra) 15 yaş ve üzeri: 3 Doz (0, 1–2, 6 aylar)	9–25 yaş kadınlar
Gardasil 9 (9-valanlı, Rekombinant)	Gardasil 9	Merck Sharp & Dohme Corp.	30 µg HPV 6 40 µg HPV 11 60 µg HPV 16 40 µg HPV 18 20 µg HPV 31 20 µg HPV 33 20 µg HPV 45 20 µg HPV 52 20 µg HPV 58	2014	Servikal, vulvar, vajinal, anal, orofaringeal ve diğer baş ve boyun kanserleri Genital siğiller (condyloma acuminata) Prekanseroz veya displastik lezyonlar: AIS, CIN 1, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, AIN 1, 2, 3	9–14 yaş: 2 Doz (0, 6–12 ay) 15–45 Yaş: 3 Doz (0, 1–2, 6 ay)	9–45 yaş kadınlar 9–45 yaş erkekler

HPV, Human Papillomavirus; AIS, Cervical adenocarcinoma in situ; CIN, Cervical intraepithelial neoplasia; VIN, Vulvar intraepithelial neoplasia, VaIN, Vaginal intraepithelial neoplasia; CIN, Cervical intraepithelial neoplasia, AIN; Anal intraepithelial neoplasia.

*Her üç aşı da HPV rekombinant L1 kapsid proteininden hazırlanan virüs benzeri partiküllerden (VLP's) oluşur; aşilar canlı aşı değildir.

küresel bir eylem çağrısında bulunmuştur. Bu çağrıda eyleme geçilmediği takdirde servikal kanserlerden ölüm oranlarının 2040 yılına kadar neredeyse %50 oranında artış göstermesinin beklendiği belirtilmiştir. Bu kapsamda, DSÖ'ye üye 194 ülkenin katılımıyla Kasım 2020'de "73. Dünya Sağlık Asemblisi"nde 2030 yılına kadar servikal kanserlerinin önlenmesine yönelik küresel stratejiler belirlenmiştir. Bu stratejiler aşı yoluyla korunma, kanser öncesi lezyonların taranması ve tedavisi, ve invaziv servikal kanserlerin tedavisi ve palyatif bakım olmak üzere üç temel stratejiye dayanmaktadır. Bu üç stratejiye dayanarak DSÖ tarafından, 2030 yılına kadar her ülkede servikal kanserlerin ortadan kaldırılmasına yönelik aşağıdaki hedefler belirlenmiştir.

- Aşılama: Kız çocuklarının %90'ının (15 yaşına kadar) HPV aşısı ile tam olarak aşılanması,
- Tarama: Kadınların %70'inin 35 yaşına kadar taranması ve 45 yaşına kadar bu tarama testlerinin tekrarlanması,
- Tedavi: Servikal kanser tanılı kadınların %90'ının tedavi edilmesidir (prekanseroz lezyonların %90'ının tedavisi ve invaziv servikal kanser vakalarının %90'ının yönetimi)

Bu kapsamda, önümüzdeki yüzyılda servikal kanserin ortadan kaldırılması için her ülkenin 2030 yılına kadar 90–70–90 hedeflerine ulaşması beklenmektedir. Bu hedeflere

ulaşılması durumunda 2030 yılına kadar servikal kanser insidansının %10 oranında azaltılabileceği ve 2120 yılına kadar 70 milyon vakanın ve 62 milyon servikal kansere bağlı ölümlerin önlenileceği tahmin edilmektedir.^[21]

HPV AŞISI

Güçlü bir immünojen olan HPV aşıları virüs benzeri partiküller (VLP, virus like particles) içermekte olup DNA içermektedir.^[2] Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-The Food and Drug Administration) kuadrivalan (4vHPV, Gardasil, Merck), bivalan (2vHPV, Cervarix, GlaxoSmithKline) ve 9-valanlı (9vHPV, Gardasil 9, Merck) olmak üzere en yaygın yüksek riskli HPV genotiplerinin neden olduğu enfeksiyonları önleyen etkili ve güvenli üç HPV aşısını onaylamıştır (Tablo 1).^[22–24] Gardasil aşısı HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili servikal, vulvar, vaginal ve anal kanserler, prekanseroz veya displastik lezyonlar [AIS (Cervical adenocarcinoma in situ), CIN 1, CIN 2/3, VIN (Vulvar intraepithelial neoplasia) 2/3, VaIN (Vaginal intraepithelial neoplasia) 2/3] ve HPV tip 6, 11'in neden olduğu CA'ları önlemek amacıyla 9–26 yaş arası kadınlarda kullanım için Haziran 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır.^[25] Ekim 2009'da ise HPV tip 6, 11'in neden olduğu CA'ların önlenmesi amacıyla 9–26 yaş erkekler de kullanım için onaylanmıştır.^[26] Cervarix aşısı HPV tip 16 ve 18 ile ilişkili servikal kanser, CIN evre 1, 2, 3

ve AIS'i önlemek amacıyla 10–25 yaş arasındaki kadınlarda kullanım için Ekim 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır. [27] Gardasil-9 aşısı ise Aralık 2014'de FDA tarafından 9–26 yaş arası kadınlarda ve 9–15 yaş arası erkeklerde kullanım için onaylanmıştır. [28] Gardasil 9 aşısı HPV tip 6, 11, 16, 18'i ve servikal kanserlerin yaklaşık %15'inden ve HPV ile ilişkili kanserlerin %11'inden sorumlu olan yüksek riskli HPV tiplerinden 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefleyen kanserlere karşı koruyucudur. [2,29]

HPV AŞI UYGULAMARI

İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP-Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından çocuklarda, adölesanlarda ve yetişkinlerde aşılardan rutin kullanımı için öneriler geliştirilmektedir. ACIP, aşı ile önlenebilir hastalıkların kontrolüne yönelik aşılardan ve ilgili ajanların kullanımını konusunda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC-Center for Disease Control and Prevention)'ne tavsiye ve rehberlik sağlamak üzere federal bir danışma komitesi olarak yetkilidir. [30] Şubat 2015'te ACIP tarafından kadınların rutin aşılması için kullanılabilir üç HPV aşısından biri olan Gardasil-9 aşısı erkeklerin rutin aşılması için iki HPV aşısından biri olarak önerilmiştir. [29] Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2016 yılının sonlarından itibaren yalnızca Gardasil-9 aşısı dağıtılmaktadır. [24] Ekim 2016'da ACIP dozlama programlarıyla ilgili HPV aşılama önerilerini güncelleştir. Bu kapsamda aşı serisine 15. yaş gününden önce başlayan kişiler için artık iki doz HPV aşısı (0, 6–12 aylık program) önerilmektedir. Bu programda iki doz arasının en az 5 ay olması önerilmektedir. Aşılama serisine 15. yaş günü veya sonrasında başlayan ve bağışıklığı riske atan belirli koşulları olanlar için üç doz HPV aşısı (0, 1–2, 6 aylık program) önerilmeye devam edilmektedir. Üç doz aşılama serisinde birinci ve ikinci doz aşı arasının en az bir ay, birinci ve üçüncü doz aşı arasının en az beş ay, ikinci ve üçüncü doz aşı arasının ise en az üç ay olması önemlidir. Gecikmiş dozlarda ise yeniden aşı takvimine başlanmasına gerek bulunmamaktadır. Aynı zamanda, HPV aşı dozları arasında maksimum aralık olmadığından ilk aşı uygulandıktan sonraki ikinci doz için eğer 6–12 aydan daha uzun süre sonra kişi ile karşılaşmış ise aşı uygulamasının yeniden başlatılmadan ikinci doz aşının uygulanarak takvimin tamamlanması önerilmektedir. Aşılardan, 0,5 ml intramüsküler olarak uygulanmaktadır. [31]

Bir kişinin ilk kez cinsel ilişkiye girdiği anda HPV ile bulaş riski bulunmaktadır. Bu nedenle, HPV aşısının en etkili şekilde uygulanabilmesi için HPV ile karşılaşmadan ve cinsel aktivite başlamadan önce HPV aşısının uygulanması önem taşımaktadır. Bu kapsamda ACIP tarafından

cinsel olarak aktif hale gelmeden önce 11 veya 12 yaşındaki (dokuz yaşından itibaren) tüm kadınlar için 2006 yılından itibaren ve erkekler için 2011 yılından itibaren HPV aşılması önerilmektedir. [29,32] Aşılardan 9–14 yaş aralığında uygulandığında ileri yaşlara kıyasla daha yüksek oranda antikor yanıtı ortaya çıkmaktadır. [33] Ayrıca ACIP daha önce yeterince aşılanmamış olan 26 yaşına kadar olan kadınlara ve 21 yaşına kadar olan erkeklerle (22–26 yaş arasındaki erkekler de dahil edilebilir) de yakalama (catch-up) aşısı yapılmasını önermektedir. [33] Fakat, Ekim 2018'de 24–45 yaş arası kadınlarda Gardasil aşı klinik çalışmalarının sonuçları ve kadınlarda ve erkeklerde aşı immünojenite ve güvenlik verileri değerlendirilerek ACIP tarafından Gardasil-9 aşısı için onaylanan yaş aralığı kadınlarda ve erkeklerde 9–26 yaş aralığından 9–45 yaş aralığına genişletilmiştir. [24] Haziran 2019'da, yetişkinlerde HPV aşılmasıyla ilgili kanıtlar gözden geçirildikten sonra, ACIP önerilen yakalama yaşından daha büyük yetişkinlerin aşılanması ve yakalama aşılması için önerilerini güncelleştir. Bu kapsamda ACIP yakalama aşısını 26 yaşına kadar olan tüm bireyler için önermiştir. Fakat yakalama HPV aşılması 27–45 üzerindeki tüm yetişkinler için önerilmemektedir. Bunun yerine, 27–45 yaşları arasındaki yeterince aşılanmamış bazı yetişkinler için HPV aşılmasına yönelik ortak klinik karar önerilmektedir. Bu kapsamda HPV aşılmasının hasta ile sağlık uzmanı arasındaki görüşmelere bağlı olarak 27–45 yaşları arasındaki bazı yetişkinlere uygulanabileceği belirtilmektedir. [6] Bunun yanında, HPV aşılardan 45 yaşın üzerindeki yetişkinlerde kullanılmak üzere ise ruhsatlı değildir.

HPV AŞI STANDARTLARI

Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılından bu yana servikal kanserlerin bir halk sağlığı önceliği olduğu ve HPV aşılardan maliyet-etkin ve sürdürülebilir uygulanmasının mümkün olduğu ülkelerde aşının ulusal aşılama programlarına (NIP-National Immunisation Program) dâhil edilmesini önermektedir. [34] Bununla birlikte, 100'den fazla ülke en az bir HPV aşısı lisansına sahiptir. Dünya çapında, 2021 yılı itibarıyla, ABD, Birleşik Krallık, Almanya, Avustralya, Belçika, İsveç ve Yeni Zelanda dâhil 100 ülkede HPV aşısı NIP'e dâhil edilmiştir. [35] Ülkemizde 2007 yılında Gardasil ve 2008 yılında ise Cervarix aşısı için ruhsat alınmış ve HPV aşılardan satışa sunulmuştur. Bunun yanında, Gardasil 9 aşısı için 2019 yılında ruhsat alınmış fakat satışa sunulmamıştır. [36] Bu kapsamda, Aralık 2007'den bu yana Gardasil ve Cervarix aşılardan ülkemizde eczanelerde mevcuttur. Fakat üretici firmasının piyasadan çekilmesi nedeniyle şu an yalnızca Gardasil aşısı eczanelerden temin edilebilmektedir. Kasım 2021 itibarıyla Gardasil aşısı satış fiyatı 695,97 TL'dir. [37] Bunun yanında ülkemizde HPV aşılardan NIP'e dâhil edilmemiştir ve Sosyal

Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından karşılanmamaktadır. [38] Ülkemizde yürütülen çalışmalarda HPV aşılama oranları %0,9 ile %3,9 arasında değişmektedir. [39-41] Bu oranlar uluslararası çalışmalarda HPV aşılama oranları (40,5 %-92,4 %) ile karşılaştırıldığında, ülkemizde HPV aşılama oranlarının oldukça düşük olduğu görülmektedir. [42-44] Aşının SGK kapsamında yer almaması, maliyetinin yüksek olması, üç doz uygulanması, hedef kitlede çocuk ve adolesan grubun yer alması ve ebeveynlerin aşırı yeterince benimsememesi gibi nedenler ise HPV aşısının ülkemizde yaygınlaşmasında aşılama oranlarının artırılmasındaki engeller arasında önem taşımaktadır.

GEBELİKTE HPV AŞISI

Canlı virüs içermeyen ve FDA tarafından B grubunda kabul edilen Cervarix aşısının ve diğer HPV aşılarının gebelikte uygulanması önerilmemektedir. Bu nedenle gebelikte aşı uygulanmaları ertelenmesi tavsiye edilmektedir. Fakat aşılanmadan önce gebelik testi gerekli değildir. Emziren veya laktasyon süreci devam eden kadınlarda HPV aşısı uygulanabilir. [32] Haziran 2019'daki ACIP bu tavsiyelerinde herhangi bir değişikliğe gitmemiştir. [6] Bununla birlikte araştırmalar, gebelikte HPV aşısı olan kadınlardan doğan bebeklerde aşının yan etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu kapsamda gebelik sırasında HPV aşısı yaptırılması gebeliği sonlandırmak için bir neden olarak görülmemektedir. Ancak, yeterli kanıtlar oluşuna kadar güvenli tarafta yer almak amacıyla gebelikte HPV aşısından herhangi bir doz uygulanmaması önerilmektedir. Gebelikte HPV aşısının alındığı fark edilirse kalan HPV aşı dozlarının tamamlanması için gebeliğin sonuna kadar beklenmesi ve gebelik sonrasına HPV aşılarını ertelenmesi gerektiği belirtilmektedir. [45-47]

HPV AŞI GÜVENLİĞİ ve YAN ETKİLERİ

Avrupa İlaç Ajansı (EMA - *European Medicines Agency*), FDA, DSÖ, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*) olmak üzere çoğu uluslararası düzenleyici kurum HPV aşılara ruhsat vererek aşılarda güvenli ve etkili olduğunu onaylamışlardır. [2,30-32,46,47] Aşıların hafif yan etkileri arasında enjeksiyonun yapıldığı yerde ağrı, ateş, baş ağrısı ve mide bulantısı yer almakta olup bu yan etkiler diğer aşılar ile benzer şekildedir. Tüm aşılar olduğu gibi, HPV aşılarının güvenliği çok dikkatli bir şekilde izlenmekte olup devam eden aşı güvenliği çalışmaları da HPV aşılarının güvenli olduğuna ilişkin güncel kanıtlar ortaya çıkarmaktadır. [45,48] Dünya Sağlık Örgütü tarafından, HPV aşılarının lisanslandığı 2006 yılından itibaren 270 milyon HPV aşısının dağıtıldığı belirtilmektedir. Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi

(GACVS-Global Advisory Committee on Vaccine Safety) HPV aşılarının güvenlik verilerini ilk olarak 2007 yılında ardından 2008, 2009, 2013, 2014 ve 2015 yıllarında gözden geçirmiştir. Komite tarafından HPV aşısının komplikasyonlarına yönelik milyon doz başına yaklaşık 1,7 vakada anafilaksi riski ve enjeksiyona karşı yaygın anksiyete veya stresle ilişkili bir reaksiyon olarak ise senkop varlığı belirtilmiştir. Bunların dışında ise herhangi bir komplikasyon tanımlanmamıştır. Bu kapsamda GACVS, HPV aşılarının son derece güvenli olduğunu bildirmektedir. [46]

HPV AŞISININ ETKİNLİĞİ

İlk HPV aşısı 2006 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Bu nedenle tam koruma süresi henüz bilinmemektedir. Güncel kanıtlar ise 10 yıldan daha uzun bir süre önce aşılanan kişilerin kullanılan aşıdaki HPV tiplerine karşı hala tam bir korumaya sahip olduklarını ve bu nedenle, bu HPV tiplerinin neden olduğu prekanseröz servikal lezyonlar, AC'ler ve diğer hastalıkların gelişmesinden hala korunduğunu göstermektedir. Bu kapsamda aşının birkaç on yıl boyunca etkili olabileceği düşünülmektedir. [46,47] Aşının etkinliğine yönelik bir Cochrane sistemik derlemesinde 26 çalışma ve 73.428 kişinin verileri incelenmiştir. Bu kapsamda 15-26 yaş arasında HPV pozitif ya da negatif tüm kadınlar ele alındığında aşının içerdiği HPV tiplerine bağlı lezyonların görülme sıklığının 10 binde 341'den 157'ye düştüğü ve ideali HPV ile temas öncesi olsa da HPV ile bulaş sonrası da dâhil olmak üzere HPV'ye bağlı hastalık yükünün %50 oranında azaldığı belirtilmektedir. [49]

HPV AŞISININ ETKİSİ

HPV aşıları enfeksiyona karşı koruma sağlayan profilaktik aşılardır. Bu bakımdan yeni HPV enfeksiyonlarını önlemektedir. Fakat daha önce maruz kalınan HPV enfeksiyonlarına karşı kanıtlanmış bir koruyuculuğu olmaması nedeniyle mevcut lezyonların tedavisinde terapötik olarak kullanılmakta ya da mevcut HPV enfeksiyonunun hastalığa ilerlemesini engellemektedir. [6,15] Bu nedenle HPV aşı takvimi tamamlanmış olsa bile yetişkin kadınlarda servikal kanser taramalarının devam ettirilmesi önem taşımaktadır. Çünkü HPV aşısı, servikal kanserlerin %71-90'ına neden olan HPV tiplerine karşı koruma sağlamakta olup olası vakaları tümünü önlemektedir. [46,47] Servikal kanser tarama programları kapsamında yer alan HPV-DNA Pap Testleri herhangi bir HPV tipinin neden olduğu lezyonların erken dönemde saptanması ve kanserli hale gelmeden önce tedavi edilmesine katkı sağlamaktadır. Aşı öncesi Pap Test ya da HPV genotiplendirme gerekli görülmemektedir. [50]

SONUÇ ve ÖNERİLER

HPV önlenabilir ve tedavi edilebilir kanser türü olan servikal kanserler başta olmak üzere çeşitli anogenital ve orofarenks kanserler dâhil birçok hastalığa neden olmaktadır. Bu kapsamda HPV enfeksiyonları başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyayı ilgilendiren önemli sağlık sorunlarından biridir. HPV ile ilişkili hastalıkların ortadan kaldırılması ve kontrol altına alınmasına yönelik profilaktik üç tip HPV aşısı bulunmaktadır. Son birkaç on yıldaki HPV ve HPV aşılara yönelik güncel literatür, servikal kanserlerin ortadan kaldırılmasına yönelik DSÖ'nün küresel stratejilerine ulaşılması kapsamında yer alan HPV aşılama oranlarının artırılması hedefine ulaşılmasına katkı sağlamaktadır. HPV aşılarının güvenilir ve etkinliğine ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte ülkemizde HPV aşısı uygulamalarında engeller yer almaktadır. Bu kapsamda HPV ve ilişkili hastalıklardan korunmada aşılama ile birlikte taramalar önem taşımaktadır. HPV ile ilişkili enfeksiyonlar ve servikal kanserlerin ortadan kaldırılmasına yönelik toplum tabanlı taramaların yaygınlaştırılması ve toplumdaki tüm bireylerin sağlık profesyonelleri tarafından bilgilendirilmesi ve danışmanlık hizmetlerinin sürdürülmesi önerilmektedir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. de Villiers E-M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1-2):2-10. [CrossRef]
2. Meites, E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S. (eds.), Human Papillomavirus. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021. p. 165-178. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>
3. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-4. [CrossRef]
4. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis*. 2016;214(5):665-75. [CrossRef]
5. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-8. [CrossRef]
6. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698-702. [CrossRef]
7. T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser Kontrol Programı. 1. Baskı. Ankara: 2016. 1-92. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
9. International Human Papillomavirus Reference Center. HPV Reference clones, Stockholm: Karolinska Institutet (updated 2021 Sept 06). https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
10. Skoulakis A, Fountas S, Mantzana-Peteinelli, M. Pantelidi K. Petinaki E. Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):2-11. [CrossRef]
11. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Turkey. Summary report 22 October 2021. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/TUR.pdf?t=1566212891661>
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. [CrossRef]
13. Bora Başara B, Aygün A, Soyutcan Çağlar İ, Kulali B. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 Haber Bülteni. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı. Ankara: 2021. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/41611/0/haber-bulteni-2020pdf.pdf>
14. Sahin S, Akalin A. Adölesanlarda Üreme Sağlığı ve Cinsel Sağlık. Çınar N, Cabar HD, editörler. Adölesan Sağlığını Koruma ve Geliştirme. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021. p. 181-94.
15. Gultekin M, Zayıfoğlu Karaca M, Kucukyıldız I, Dundar S, Keskinçilik B, Turkyılmaz M. Mega Hpv laboratories for cervical cancer control: Challenges and recommendations from a case study of Turkey. *Papillomavirus Res*. 2019;7:118-22. [CrossRef]
16. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T. C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara; 2019. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tr/2018_turkiye_nufus_ve_saglik_arastirmasi-55
17. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. 2019a. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
18. Akalin A, Pinar G. Unmet needs of women diagnosed with gynecologic cancer: An overview of literature. *J Palliat Care Med*. 2016;6:249. [CrossRef]
19. Santhanes D, Yong CP, Yap YY, Saw PS, Chaiyakunapruk N, Khan TM. Factors influencing intention to obtain the HPV vaccine in South East Asian and Western Pacific regions: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):3-11. [CrossRef]
20. López N, Garcés-Sánchez M, Panizo MB, de la Cueva IS, Artés MT, Ramos B, et al. HPV knowledge and vaccine acceptance among European adolescents and their parents: A systematic literature review. *Public Health Rev*. 2020;41:10. [CrossRef]

21. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
22. Food and Drug Administration. Prescribing information [package insert]. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16, and 18] vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2015. <https://www.fda.gov/media/74350/download>
23. Food and Drug Administration. Prescribing information [package insert]. Cervarix (human papillomavirus bivalent [types 16 and 18] vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2016. <https://www.fda.gov/media/78013/download>
24. Food and Drug Administration. Prescribing information [package insert]. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2018. <https://www.fda.gov/media/90064/download>
25. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–24. [CrossRef]
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630–2. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a5.htm>
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):626–9. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>
28. Food and Drug Administration. December 10, 2014 Approval letter -GARDASIL 9. Silver Spring, MD. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000Appov.pdf
29. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (hvp) vaccine: updated hpv vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300–4. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>
30. Center for Disease Control and Prevention 2020. Charter of the Advisory Committee on Immunization Practices <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/acip-charter.pdf>
31. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
32. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1–30. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm>
33. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the advisory committee on immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405–8. [CrossRef]
34. World Health Organization, Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253123/9789241549769-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
35. World Health Organization, Major milestone reached as 100 countries have introduced HPV vaccine into national schedule. 2019. <https://www.who.int/news/item/31-10-2019-major-milestone-reached-as-100-countries-have-introduced-hpv-vaccine-into-national-schedule>
36. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Ruhsatlı ürünler listesi. 2022. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>
37. Türk İlaç Rehberi. Gardasil Kuadivalan Human Papillomavirus (Tip 6. 11. 16. 18) Rekombinant aşısı 2021 Fiyat Bilgileri. <https://www.ilacrehberi.com/v/gardasil-kuadivalan-humanpapillomavirus-tip-6-11-b0f8/ilac-fiyati-2021/>
38. Turkey Ministry of Health. 2020 Childhood vaccination schedule, Turkey; 2020. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>
39. Donmez S, Ozturk R, Kısa S, Weller BK, Zeyneloglu S. Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. *J Am Coll Health.* 2019;67(5):410–7. [CrossRef]
40. Guvenc G, Seven M, Akyuz A. Health belief model scale for human papilloma virus and its vaccination: adaptation and psychometric testing. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(3):252–8. [CrossRef]
41. Yoruk S, Açıkoğuz A, Ergor G. Determination of knowledge levels, attitude and behaviors of female university students concerning cervical cancer. *Human Papiloma Virus and its vaccine. BMC Womens Health.* 2016;16:51. [CrossRef]
42. Falik RB, Albrecht SA, Cassidy BL. Policy support for expanding the adolescent vaccine school mandate in Pennsylvania to include the human papillomavirus (HPV) vaccine. *J Am Assoc Nurse.* 2019;31(4):263–8. [CrossRef]
43. Mascaro V, Pileggi C, Currà A, Bianco A, Pavia M. HPV vaccination coverage and willingness to be vaccinated among 18-30 year-old students in Italy. *Vaccine.* 2019;37(25):3310–6. [CrossRef]
44. Natipagon-Shah B, Lee E, Lee S. Knowledge, beliefs, and practices among U. S. college students concerning papillomavirus vaccination. *J. Community Health.* 2021;46(2):380–8. [CrossRef]
45. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf.* 2018;41(4):329–46. [CrossRef]
46. World Health Organization. Meeting of the global advisory committee on vaccine safety. 7-8 June 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(28):393–404. <https://www.who.int/publications/i/item/WER9228>
47. National Cancer Institute. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. Updated May 2021. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet#content>
48. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics.* 2019;144(6):e20191791. [CrossRef]
49. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD009069. [CrossRef]
50. Fontham ETH, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk:2020 guidelines update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46. [CrossRef]