SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayın Organıdır

**Derleme** **2017; 26: 189-192**

# HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) GÜNCEL TEDAVİ VE KORUNMA YÖNTEMLERİ

# HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) CURRENT TREATMENT AND PROTECTION PROCEDURE

**Ufuk İNCE[1], Muhammed AKAR[2], Nilay ILDIZ[1]**

*[1]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri*

*[2]Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri*

**ÖZ**

Human Papilloma Virus (HPV) İnsan Papilloma Virüsü olarak bilinmektedir. Yaklaşık 40 türü siğile neden olurken, bazı türleri ise kansere kadar ilerleyebilen hastalık tablosuna sebep olur ve en fazla rastlanan kanser türü rahim ağzı kanseridir. HPV' nin 40'tan fazla çeşidi insanlarda genital bölgeyi enfekte etmekle birlikte bir kısmı yüksek risk, bir kısmı ise düşük risk grubundadır. Virüs ile enfekte insanların %40'ı cinsel hayatın ilk iki yılı içinde enfeksiyonu geçirirler. Kanser öncesi lezyonlar 20-29' lu yaşlarda pik yaparken, kanser 40- 49'lu yaşlarda pik yapmaktadır. Erken teşhisin önemi tedaviyi mümkün kılabilmesinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde üç farklı HPV aşısı bulunmaktadır. Bunlardan ilki 2006 yılında uygulanmaya başlayan Gardasil' dir. Bunu Cervarix ve Gardasil 9 takip etmiştir. Gardasil ve Gardasil 9 aşıları hem rahim ağzı kanseri hem de genital siğilleri önlemeye yönelik iken, Cervarix sadece rahim ağzı kanserine karşı koruma sağlamaktadır. Rahim ağzı kanserinin evreleri 1A'dan başlayıp 4B'ye kadar gitmektedir. 1A aşamasından 4B'ye doğru ilerlerken tedavi zorlaşmakta ve 4B aşamasında sadece palyatif tedavi uygulanabilmektedir. Siğil tedavisinde ise tekli tedaviler uygulanabildiği gibi kombine tedaviler de uygulanabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Human Papilloma Virus (HPV), rahim ağzı kanseri, genital siğil, tedavi, HPV aşıları, Cervarix, Gardasil 9

**ABSTRACT**

HPV is a virus is known as Human Papilloma Virus and approximately 40 types of it can cause warts. Most observed cancer type is cervical cancer, as some types can cause more serious illnesses like cancer. More than 40 types of HPV infect genital areas of human and some of these genital HPV types are in high risk group and some are in low risk group. Of the patients infected with HPV, 40% experience the disease in two years after their first sex experience. While precancer lesions peak mostly at ages of 20-29 years, cancer peaks at the ages of 40-49 years. Early diagnose enables the possibility of treatment. There are three different types of HPV vaccines at present. First of them is Gardasil, which was introduced in 2006. The others are Cervarix and Gardasil 9. Gardasil and Gardasil 9 provide prophylaxy against both cervical cancer and genital warts; but Cervarix only provides prophylaxy against cervical cancer. Cervical cancer stages start from 1A and go to 4B. As it progresses from stage 1A to 4B, traetment gets harder. In stage 4B only palliative treatment is possible. When treating warts, it is possible to use both single and combined treatments.

**Keywords:** Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer, genital wart, treatment, HPV vaccines, Cervarix, Gardasil 9

**Corresponding Author:** Arş. Gör. Ufuk İNCE,
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,38039/ Kayseri
Tel: +90 352 2076666 / 28031
Cep: +90 506 5954727
Faks:+90 352 4379169
E-mail: ecz.ufuk.ince@gmail.com

Makale Geliş Tarihi : 11.10.2016
Makale Kabul Tarihi: 21.07.2017

## GİRİŞ

Human Papilloma Virus (HPV) İnsan Papilloma Virüsü olarak bilinen bir DNA virüsüdür. Yaklaşık 40 çeşidi siğile neden olurken diğer türler ise kansere kadar ilerleyebilen hastalık tablosuna sebep olmaktadır. En sık rastlanan kanser türü rahim ağzı kanseridir (1,2). Düşük riskli HPV tipleri ( HPV 6 ve HPV 11) genital siğiller ve tekrarlayan laringeal papillomatoz gibi benign lezyonlara neden olurken; yüksek riskli HPV tipleri servikal, vajinal, vulva, anal, penil ve orofarengeal karsinomayı da içine alan çeşitli kanserlerin gelişiminde rol oynayabilmektedir. Virüs ile enfekte olan kişilerin %40'ı cinsel yaşamlarının ilk iki yılı içinde enfekte olmaktadır (3). HPV çeşitlerinin bir kısmı anogenital bölgede, diğer kısmı ise el ve ayak gibi organlarda enfeksiyon yapmaktadır. Bu lezyonlar siğil olarak adlandırılmaktadır ve siğiller ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmemektedir (4). Anogenital bölgede enfeksiyon yapan türler, onkojenik olanlar (HPV 16 ve 18 gibi) ve onkojenik olmayanlar (HPV 6 ve 11 gibi) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu türler genellikle cinsel ilişkiyle bulaşmaktadır (5). Rahim ağzı kanseri belirli HPV suşlarının bölgeyi enfekte etmesi sonucu gelişir. HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 bu kanserin %90'ına sebep olur. Rahim ağzı kanserini tetikleyen etmenler arasında çok eşlilik ve ilk cinsel deneyimin küçük yaşta olması sayılabilir (6).

## KORUNMA VE AŞILAR

Korunmanın tek yolu 2006 yılına kadar tek eşlilik olarak gösterilmekteydi; ancak 2006 yılında dünya ile eş zamanlı olarak Türkiye'de de piyasaya sürülen Gardasil isimli aşı alternatif bir korunma yöntemi sunmuştur. Genital siğillerin %90'ından sorumlu HPV 6 ve 11 ile rahim ağzı kanserinin %70'inden sorumlu HPV 16 ve 18 türlerine karşı üç dozluk bu aşı ile korunma sağlanmıştır (5). Bu aşı 9-26 yaş arası bayanlarda HPV kaynaklı serviks, vajina, vulva ve anal kanserler; genital siğiller, serviks intraepitelyal neoplazm (CIN), serviks adenokarsinoma (AIS), vulva intraepitelyal neoplazm (VIN), vajinal intraepitelyal neoplazm (VaIN) ve anal intraepitelyal neoplazm (AIN) gibi hastalıklardan, ayrıca 9-26 yaş erkeklerde de ise HPV kaynaklı anal kanser ve genital siğillerden korunma amacıyla da kullanılmaktadır. Daha önce maruz kalınan HPV enfeksiyonlarına karşı kanıtlanmış bir koruyuculuğu yoktur ve mevcut lezyonların tedavisi için kullanılmaz. Ayrıca bu dört HPV tipi dışındaki tiplere karşı da koruma sağlamaz. Dozlama 0, 2 ve 6. aylarda yapılır (7,8). Aşı özellikle cinsel yönden aktif olmayan kişilere uygulanmalıdır. Bununla birlikte cinsel aktif kişilere de uygulanabilir, çünkü kişinin cinsel aktif olması bu virüs ile kesinlikle enfekte olduğu anlamına gelmeyeceği gibi, birkaç tür ile enfekte olsa dahi diğer türler için koruma sağlayacaktır. Henüz ispatlanmış bir yan etkisi bulunmasa da hamilelerde uygulanmamaktadır (9,10).

Yapılan çalışmalarda aşılanan nesil ile aşılanmayan nesil arasında HPV taşıma konusunda ciddi farklar gözlenmektedir. 14-19 yaş gruplarına bakıldığında HPV taşıyıcılığı 2003-2006 yılları arasında %11,5 iken 2007-2010 yılları arasında bu oran %5,1'e düşmüştür (8-10). İlk dönemlerde kadınlara özellikle de serviks kanserine odaklanılmış olsa da, erkek çocuklara da bu aşı önerilmektedir. Çünkü aşı kapsamındaki onkojenik virüsler boğaz, penis ve anüs kanseri yapabilmektedir. Ayrıca genital siğiller erkeklerde de görüldüğünden bu aşı erkek çocukları için de önerilmektedir (11,12).

Bir diğer aşı olan Cervarix HPV 16 ve 18 virüslerinin major antijenik proteini olan L1 proteinini içerir. HPV 16 ve HPV 18 kaynaklı servikal kanser, serviks intraepitelyal neoplazm evre 2 (CIN2) ve daha ilerisi, serviks adenokarsinoma ve serviks intraepitelyal neoplazm evre 1 (CIN1) olgularından korunmak için geliştirilmiş ve 9-25 yaş arası bayanlarda kullanımı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. CIN2 ve CIN3 rahim ağzı kanseri öncesi göstergelerdir. Bu sebeple Cervarix bu oluşumları engellemek üzere tasarlanmıştır. Daha önce virüsle enfekte olmuş kişilerde koruyucu olmaması, rahim ağzı görüntülemelerinin devamının gerekliliği gibi kurallar bu aşıda da geçerlidir. Uygulama takvimi 0, 1 ve 6. aylardır (13).

FDA' in en son onayladığı (2014) HPV aşısı Gardasil 9'dur. Dokuz valanlı olup dört valanlı aşı olan Gardasil'e ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerine karşı da koruma sağlamaktadır. Dört valanlı aşıyla serviks, anal, vulva ve vajina kanserlerine karşı %70 koruma sağlanırken, yeni aşıyla %90 koruma sağlanmaktadır. Kadınlar için uygulanma yaşı 9-26 aralığı olup, erkekler için 9-15'tir (9,14). Özellikle 9-26 yaş arası erkeklerde de bazı HPV kaynaklı anal kanser, genital siğiller ve anal intraepitelyal neoplazm 1-2-3'ten koruma amacıyla kullanılmaktadır. Aşı içeriklerinden herhangi birine aşırı duyarlılık varsa aşı uygulanmamalıdır. Hamilelerde uygulanması tavsiye edilmemektedir (8,14).

## TEDAVİ

Siğil tedavisi, semptomları gidermeye yöneliktir ve HPV virüsünü yok eden bir ilaç yoktur. Genel olarak nemli yüzeylerde topikal tedavi etkilidir (15,16). Rahim ağzı kanserinde ise tedavi şekilleri kanser evrelerine göre değişmektedir. Evreler 1A' dan 4B' ye kadar devam etmektedir. Başlangıç evresi 1A olup tedavi ile düzelme şansı çok fazladır. 4B ise kanserin son aşaması olup artık palyatif tedaviler uygulanmaktadır. 1A'da: i) Konizasyon, ii) İç radyasyon terapisi ve iii) Total histerektomi; 2A ve 2B'de: i) Radyasyon terapisi, ii) Non -adjuvant kemoterapi; 2B, 3 ve 4A'da: i) Radyasyon ve kemoterapi bir arada ve ii) Non-adjuvant kemoterapi; 4B' de: i) Palyatif radyasyon terapisi ve ii) Palyatif kemoterapi uygulanır (16).

### Standart Tedavi Şekilleri

Phodofilox, antimitotik bir ilaç olup siğilleri tahrip eder (17). Siğil alanı en fazla 10 $cm^2$ olmalı ve günlük maksimum doz 0,5 mL'yi geçmemelidir. Lokal reaksiyonlar gelişebilir ve hamilelikte kullanılabilirliği konusunda kesin bir bilgi yoktur. İmiquimod (Aldara krem) ise topikal kullanılan aktif bağışıklık arttırıcıdır. İnterferonun ve diğer sitokinlerin gelişimini uyarır. En fazla 16 hafta, haftada 3 kez uygulanır. İritasyon, kızarma, hipopigmentasyon sık görülen yan etkilerdir (17). Sinekateşin merhem, yeşil çaydan elde edilen kateşin içerir, günde 3 kez uygulanır ve tedavi 16 haftayı geçmemelidir. Uygulama sonrası bölge yıkanmamalıdır. Hamilelikte, HIV ve HSV (Herpes Simpleks virüs) taşı-

yanlarda ve immün yetmezliği bulananlarda önerilmez (18). Ayrıca kriyoterapi yöntemiyle ısı yoluyla siğillerin tahrip edilmesi de mümkündür.

Son olarak ise cerrahi yöntem tek seansta siğilleri tedavi edebilme yönüyle avantajlıdır. Bu tedavi, tek sefer olmasına rağmen daha uzundur ve ekipmanlar gerektirir. Lokal anestezi sonrası siğiller elektrokoter yardımıyla tahrip edilir, ayrıca kanın durdurulması gerekmemektedir. Alternatif olarak siğiller cerrahi bıçak ile yüzeysel olarak uzaklaştırılabilir, lazer uygulanabilir veya kazınabilir. Siğiller yaygınsa cerrahi tedavi önerilir (17,19).

**Alternatif Tedavi Şekilleri ve Kombinasyonları**

Daha az uygulanan ve hakkında az bilgiye sahip olunan intralezyonel interferon, fotodinamik terapi ve topikal sidofovir gibi tedavilerdir. Bunun dışında kombine tedavi şekilleri de vardır. Bunlardan ilki dondurma, podofilin ve sinekateşin kombinasyonudur. Bu kombine tedavinin amacı siğillerin uzaklaştırılması ve tekrarının önlenmesidir (20).

Yapılan bir çalışmada (Juhl ME ve ark., 2015) ilk olarak açık sprey tekniği ile tüm lezyonlar 20-30 saniye dondurulduktan sonra 40-60 saniye beklenip tekrar 20-30 saniye dondurma işlemi yapılmıştır. Daha sonra benzoik tentür içinde % 25'lik podofilin FDA kurallarına göre toplam 10 $cm^2$ ve 0,5 cc'yi geçmeyecek şekilde uygulanmıştır. Hastalara, bölgenin 6 saat sonra su ve sabunla yıkanması hatırlatılmıştır. İki hafta sonrasından itibaren hastalar, % 15'lik sinekateşini günde üç kez 12-16 haftayı aşmayacak şekilde uygulamışlardır. Rastlanılan yan etkiler eritem, ödem, acı, yanma, vezikülasyon ve erozyon olarak rapor edilmiştir. Tekrar eden olgularda hastalar aynı prosedürden geçirilmiştir (21).

**SONUÇ ve ÖNERİLER**

Gelecekteki aşı denemeleri HPV aşısı ile korunmayı daha efektif hale getirmek amacı ile ülkemizde bir sürveyans sistemi kurulması ve sonrasında yüksek riskli genotipleri kapsayan uygun aşıların geliştirilmesi şeklinde olabilir. Ayrıca sadece kadınların değil aşı hakkında genç erkeklerin ve ebeveynlerinin de bilgi düzeylerinin artırılması hedeflenebilir. Bu amaçla tedaviden önce etkin bir korunmayı teşvik etmek amacı ile sağlık çalışanlarının eğitim ve iletişim becerilerini artırmak da hedefler arasında olmalıdır. Sağlık Bakanlığı aşı takvimine eklenmesi ya da belli yaş grubunun bu konuda bilinçlendirilmesi gelecek nesiller için etkili bir korunmayı sağlayacaktır.

**KAYNAKLAR**


1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. J Virol 2004; 324:17-27.
2. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. Sex Transm Dis 2013; 40(3):187–193.
3. Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Başvuran Hastaların Servikal Sitolojilerinin Servikal Kanser Risk Faktörlerine Göre Analizi–Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkojenik Riskli HPV Prevalansı. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul 2006; ss 27.
4. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013; 105(3):175-201.
5. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:1-23.
6. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. Am J Epidemiol 1994; 140:700-710.
7. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Human Vaccines 2009; 5(10):705-719.
8. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64(11):300-304.
9. Stokley S, Vogt T, Shefer A. Increasing adolescent vaccination coverage: the challenges that remain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(6):568-570.
10. Valentino K, Poronsky CB. Human papillomavirus infection and vaccination. J Pediat Nurs 2016; 31:155-156.
11. Glaxo Smith Kline's web site. https://www.gsksource.com/cervarix (16.02.2016)
12. Roberts C, Green T, Hess E, et al. Development of a human papillomavirus competitive luminex immunoassay for 9 HPV types. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(8):2168-2174
13. 17.02.2016. FDA's official web site. http://www.fda.gov (17.02.2016)
14. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. J Infect Dis 2009; 199: 805–814.
15. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000; 151:1158–1171.
16. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. Cancer 1992; 69(11):2796-2806.
17. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, et al. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: meta-analysis. Sex Transm Dis 2008; 35:346–351.

18. Tatti S, Swinehart JM, THielert C, et al. Sinecatechins, a defined gren tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111:1371-1379.
19. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. Am J Med 1990; 88(5):465-469.
20. Agnieszka K, Riemer AB. The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. Open Virol J 2012; 6:249–256.
21. Juhl ME, Seferovic V, Antonijevic S, et al. Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment – a retrospective analysis. Int J of STD & AIDS 2016; 27(12):1071-1078.