Derleme / Review *TAF Prev Med Bull 2013;12(6):715-722*

Human Papilloma Virüs Enfeksiyonları, Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler

[Human Papillomavirus Infections, Risk Factors, and Preventive Measures]

ÖZET

Human papilloma virüsler (HPV) insanlarda siğil ve papillomlar gibi düşük malignite potansiyeli olan benign hiperplaziler başta olmak üzere çeşitli epitelyal lezyonlara neden olurlar. HPV'lerin kanseröz lezyonlarla ilişkili olduğu gösterilen bir alt grubu "yüksek-riskli" HPV'ler olarak adlandırılmaktadır. Yüksek riskli HPV'ler ile enfekte insanların küçük bir grubunda, enfeksiyonun başlangıcından genellikle 10-20 yıl sonra olmak üzere, başta servikal kanser olmak üzere çeşitli kanserler ortaya çıkmaktadır. Servikal kanser ülkemizde kadınlarda görülen kanserler arasında ilk on kanser içinde yer almaktadır. Dünya genelinde ise kadınlar arasında görülme sıklığı ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Yüksek-riskli HPV enfeksiyonlarında kanseröz dönüşüm uzun süren bir latentlik dönemini takiben meydana geldiği için servikal kanserler tarama programları ile erken evrelerde saptanabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde tarama programları ve koruyucu önlemlerle servikal kanser insidansı ve servikal kansere bağlı ölüm oranları önemli ölçüde gerilemiştir. Bu makalede HPV enfeksiyonlarının patogenezi, epidemiyolojisi, bulaşma yolları ve risk faktörlerine kısaca değinildikten sonra, söz konusu enfeksiyonların ve ilişkili lezyonların önlenmesine yönelik tarama ve aşılama programları ve diğer koruyucu yaklaşımların güncel bir değerlendirmesi sunulmuştur.

SUMMARY

Human papillomaviruses (HPVs) cause of many epithelial lesions especially benign hyperplasia with low malignant potential such as warts and papillomas in humans. A sub-group of HPVs, which associated with cancerous lesions, has been called as "high-risk" HPV. Mainly cervical cancer and other various types of cancer arise a small percentage of persons infected with high-risk HPV, usually 10-20 years later onset of infection. Cervical cancer is one of the ten most common cancer types among women in our country and it is the second most frequently occurring cancer and second most common cause of death from cancer worldwide among women. Cervical cancers are detected in the early stages by screening programs owing to malignant transformation occurs after a long latency period in high-risk HPV infections. Screening programs and preventive strategies have significantly decreased the incidence of cervical cancer and cervical cancer mortality rates in developed countries. Pathogenesis, epidemiology, transmission routes and risk factors of HPV infections have been explained briefly in this paper. In addition, the article presents a current overview of screening and vaccination programs and other strategies for the prevention of HPV infection and associated lesions.

Fatih Şahiner
Kenan Şener

GATA Tıbbi Viroloji BD, Ankara

Anahtar Kelimeler:
HPV, Enfeksiyon, Risk Faktörleri, Koruyucu Önlemler

Key Words:
HPV, Infection, Risk Factors, Preventive Measures

Sorumlu yazar/ Corresponding author:
Fatih ŞAHİNER,
GATA Tıbbi Viroloji BD,
Etlik-06018, Ankara.
fsvirol@gmail.com

Gönderme Tarihi/Date of Submission: 06.12.2012 , **Kabul Tarihi/Date of Acceptance:** 12.02.2013 **DOI:**10.5455/pmb.1-1354779504

GİRİŞ

Human papilloma virüsler (HPV) 52-55 nm çapında ikozahedral kapsidli, küçük zarfsız DNA virüsleridir (1,2). Günümüze kadar tanımlanan HPV tiplerinin sayısı 200'ü aşmıştır (3). Bütün HPV tipleri epitelyal dokulara tropizm gösterirler ve genel olarak mukozal veya kutanöz tipler olarak gruplandırılırlar. Mukozaları enfekte eden HPV tipleri ise servikal kanser ile etiyolojik ilişkilerine göre daha ileri düzeyde yüksek riskli (onkojenik) ve düşük riskli tipler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri siğil ve kondilom gibi benign lezyonlara yol açarken, yüksek riskli tipler başta serviks kanseri olmak üzere çeşitli kanseröz lezyonlara neden olmaktadır (4).

HPV ENFEKSİYONLARIN KLİNİK SEYRİ

Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri kıl folliküllerinin kök kısımlarında ve epitel bazal membranında bulunan bazal hücreleri (stem cells) hedef alırlar. Virüsün hücre içine girişi 3 hafta ile 8 ay sürebilen latent asemptomatik enfeksiyon ile sonuçlanabilir, ancak latent enfeksiyonlar persistan enfeksiyonlara dönüşebilmektedir (5-7). Latent enfeksiyonun ne kadar süreceği ve ileri evrelere geçiş olup olmayacağı başta konak savunma mekanizmaları olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. HPV enfeksiyonunun süresi ile ilgili verilerin persistan enfeksiyon lehine yorumlanmasına ilişkin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bazı makalelerde enfeksiyonun bir yıldan daha uzun sürmesi persistans olarak kabul edilirken, birçok çalışmada 4-6 ay ara ile iki ardışık

muayenede HPV varlığının tespit edilmesi persistan enfeksiyon olarak kabul edilmiştir (8). Enfeksiyonun 1-3 ay içerisinde prodüktif bir lezyonun gelişmesine öncülük etmesi diğer bir olasılıktır. Sitoloji ve kolposkopinin pozitif olabildiği CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) gibi intraepitelyal lezyonlar subklinik enfeksiyon, dokuya ve HPV tipine bağlı olmak üzere siğiller, papillomlar veya prolifere düşük grade intraepitelyal lezyonların görülmesi ise klinik enfeksiyon olarak tanımlanır. CIN lezyonları olguların %30'unda prolifere olarak gözle görülebilir papillomlara dönüşebilmektedir (5,7). Klinik enfeksiyonlar invaziv kanser olarak da karşımıza çıkabilir. HPV ile ilişkisi en iyi bilinen kanser servikal kanserdir. Bunun dışında HPV enfeksiyonlarının diğer anogenital kanserleri, baş-boyun yassı hücreli kanserleri (BBYHK), akciğer, kolon, meme ve deri kanserlerinin bazıları ile de ilişkili olduğu veya olabileceği bildirilmiştir (1,5,6,9-13).

HPV ENFEKSİYONLARINDA İMMÜNOLOJİ VE PERSİSTANS

Konak immün sistem yanıtı enfeksiyonun temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bağışık yanıt zayıflığı ile persistan enfeksiyon gelişimi arasında güçlü bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir (8). İmmün yanıtta başlıca Langerhans hücreleri, T hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler görev almaktadır. CIN ve kondilomlarda NK hücrelerde interferon gama ve IL2 sentezinin azaldığı, Langerhans hücre sayısının ve T helper / T sitotoksik hücre oranının düştüğü saptanmıştır (7). Bir çalışmada HPV enfeksiyonlarının temizlenmesinin HIV seropozitif kadınlarda HIV seronegatif kadınlara göre daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (14). HPV enfeksiyonları bazal membranı aşmadığı için gelişen immün yanıt epitel tabakası ile sınırlı kalır ve bu yüzden HPV ile enfekte tüm kadınlarda antikor saptanması mutlak bir durum değildir (8).

HPV ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

HPV kapsid antijenlerine karşı oluşan tip spesifik antikor düzeylerinin ölçülmesi ve DNA bazlı çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde cinsel aktif kadınların çoğunun (>%50) yaşamlarının herhangi bir döneminde HPV tipi veya tipleri ile enfekte olduğu gösterilmiştir (8). Dünya genelinde HPV prevalansının coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle beraber asemptomatik kadınlarda %2-44 aralığında olduğu bildirilmektedir (15). Ülkemizde ise HPV enfeksiyonları ile ilgili çalışmalar belirli gruplarda ve sınırlı popülâsyonlarda yapıldığından gerçek HPV prevalansını belirlemek zordur. Ancak, geçmişte yapılan çalışma verilerine göre asemptomatik kadınlarda HPV prevalansının %2-6 arasında olduğu tahmin edilmektedir (16). HPV-16 hem sitolojik açıdan normal kadınlarda hem de servikal kanser olgularında en sık görülen HPV tipidir (8). Dünya genelinde kadınların 300 milyona yakınının HPV-DNA taşıdığı ve enfeksiyon etkeni tiplerin en az üçte birinin HPV-16 ve HPV-18 olduğu tahmin edilmektedir (17).

Dünyada her yıl yeni tanımlanan servikal kanser olgu sayısının yaklaşık 500.000 olduğu ve bunların yarısına yakınının ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Servikal kanser görülme sıklığı bölgelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. Tüm servikal kanser olgularının yaklaşık %80'inin ve servikal kansere bağlı ölümlerin %90'ının gelişmekte olan ülkelerde meydana geldiği bildirilmektedir (8,18,19). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde serviks kanseri tüm kadın kanserleri arasında 1996'da yedinci (623 vaka), 2002 yılında onuncu (708 vaka) ve 2003 yılında dokuzuncu sırada (763 vaka) yer almıştır (20).

HPV enfeksiyonları erkeklerde de sık olarak görülmektedir ve erkeklerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biridir (21). Erkeklerde görülen HPV enfeksiyonları ile ilgili çalışmaların sayısı kadınlardaki kadar fazla değildir. Erkeklerde deriden materyal alınması güç olduğundan HPV prevalansını belirlemek güçtür ve ülkelere göre çok farklı sonuçlar elde edilmiştir, ancak prevalansın %16-49 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (8,21-23).

BULAŞMA YOLLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ

HPV enfeksiyonları deri ve mukozalardaki hasarlı bölgeler aracılığı ile veya vücut sıvıları ile bulaşabilmektedir. Oral-genital, manuel-genital, genital-genital, ve vertikal (intrauterin olarak veya doğum sırasında anneden çocuğa) yollarla bulaşabildiği gösterilmiştir. Tartışmalı olmakla beraber HPV enfeksiyonlarının bulaşmasında fomitlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür (17).

HPV enfeksiyonlarının bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörü cinsel partner sayısıdır. Kadınlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar yaşam boyu cinsel partner sayısı ile genital HPV enfeksiyonuna yakalanma ve HPV ilişkili kanser gelişme riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir, aynı durum erkekler için de geçerlidir

(1,8). Ayrıca, bir kadının erkek partnerinin yaşam boyu cinsel partner sayısı ile o kadında HPV enfeksiyonu gelişme riski arasında da pozitif bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Kısa süre içerisinde yeni bir partner ile cinsel ilişkide bulunmanın da kadınlarda HPV enfeksiyonu riskini arttırdığı bildirilmiştir (25).

Bazı çalışmalarda halen sigara kullanıyor olma veya geçmişte sigara kullanmış olmanın da HPV enfeksiyonları ile pozitif ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (26,27). Fakat, sigara kullanma ve onkojenik HPV enfeksiyonu gelişme riski arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamadığı çalışmalar da bulunmaktadır (28,29). Bu nedenle sigara ile HPV enfeksiyonu riski arasındaki ilişki açık değildir.

Oral kontraseptif (OK) kullanımı, östrojen düzeyi yüksekliği ve yüksek parite sayısı HPV enfeksiyonları ile ilişkili olduğu öne sürülen diğer risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda HPV-DNA pozitifliği ve OK kullanımı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilirken, çoğu çalışmada bir ilişki bulunamamıştır (8). OK kullanımı ile cinsel aktivite arasında zaten güçlü bir birlikteliğin var olması, HPV enfeksiyonu ve OK kullanımı arasında nedensel bir ilişki varlığının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Östrojen düzeyi yüksekliği ve HPV-16 enfeksiyonu birlikteliğinde farelerde kanser geliştiği gösterilmiştir (30). HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonlarında kanser gelişiminde östrojenin etkili olduğunu gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (31,32). Yüksek parite sayısının; kadının nutrisyonel durumunu etkilemesi, gebelikte serviksin eversiyonu sonucu travmalara maruziyetin artması veya hormonların serviks epiteli ve HPV davranışı üzerine etkileri ile HPV enfeksiyonu gelişmesini ve kanser riskini arttırdığı ve ilk gebelik yaşı gibi gebelik sayısının da prognostik bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22,33,34). Cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyöz ajanlar ile koenfeksiyon varlığı da karsinojenik dönüşümde rol oynadığı öne sürülen diğer bir risk faktörüdür (33). Bunların dışında diyette bulunan A, C, E vitaminleri, beta karotenler ve folat düzeylerinin HPV enfeksiyonu ve servikal kanserlerle ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmakla beraber diyetin rolünün sınırlı olduğunu bildiren raporlar da bulunmaktadır (22,33).

HPV ENFEKSİYONLARINDA TANI

Tanı yöntemleri; primer tarama, lezyonlara yönelik tedavi yönteminin seçilmesi ve tedavi sonrası takip amaçlarıyla kullanılmaktadır. Klinik hastalık evresindeki bir HPV enfeksiyonunun tanısı mevcut lezyonlar ve bunlara ait klinik belirtilerin değerlendirilmesi ile konurken, subklinik enfeksiyonların tanısı ancak kolposkopik, sitolojik ve histolojik incelemeler ile konulabilmektedir. Latent enfeksiyonlarda ise morfoloji, sitoloji ve kolposkopi negatif olduğu için sadece HPV-DNA testleri ile tanı konulabilmektedir (6,35).

Smear incelemeleri ve biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirmeleri temel sitopatolojik yöntemlerdir. Konvansiyonel sitolojinin serviks kanserini saptama duyarlılığı %70-80 iken son yıllarda geliştirilen sıvı bazlı teknolojiler ile duyarlılık oranları %85-95'lere çıkarılmıştır (36,37). Bununla beraber, smear incelemeleri ve kolposkopik muayeneleri normal olgularda HPV-DNA pozitifliğine rastlanması bu yöntemlerin HPV enfeksiyonlarını taramada tek başlarına yeterli olmadıklarını göstermektedir (38).

Etkene ait genetik materyalin araştırıldığı moleküler yöntemler en sık başvurulan mikrobiyolojik tanı yöntemleridir. Başlıca viral DNA veya mRNA'ların saptanmasını hedefleyen bu yöntemler hastalığın tüm evrelerinde kullanılabilirler. HPV-DNA saptama yöntemlerinin duyarlılığı yaklaşık %95-98 iken, pap-smear ile kombine edildiğinde sonuçların duyarlılığı %100'e yaklaşmaktadır (23,39,40). Bir diğer mikrobiyolojik tanı yöntemi olan serokonversiyon ise etkinliği düşük olduğundan tanı ve tarama amaçlı yaygın kullanım alanı bulmamıştır (41).

HPV ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

HPV enfeksiyonları ve ilişkili hastalıkların tedavisinde çok sayıda terapötik ajan ve farklı tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu makale özellikle HPV enfeksiyonları için bilinen risk faktörleri ve koruyucu önlemleri özetlediği için tedavi yöntemlerinden ayrıntılı olarak bahsedilmeyecektir. Kısaca değinilecek olursa; podofilin, interferon, imiquimod, sidofovir, %80-90 trikloroasetik asit ve 5-fluorourasil gibi terapötik ajanlar ve kriyoterapi, elektrodiyatermi, lazer evaporasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü ve diğer cerrahi uygulamalar HPV enfeksiyonlarının tedavisinde başvurulan temel yaklaşımlardır (41-45).

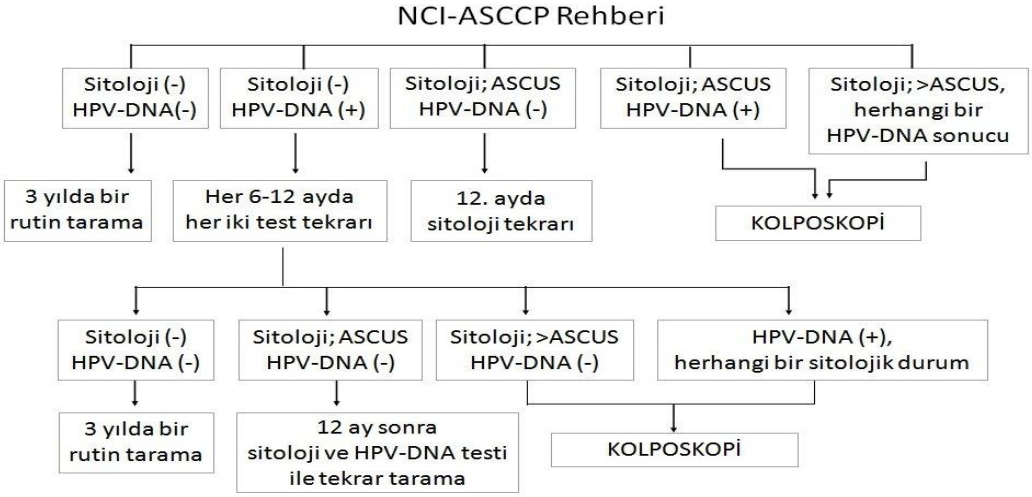
HPV ENFEKSİYONLARI VE İLİŞKİLİ KANSERLERE KARŞI KORUYUCU ÖNLEMLER

HPV ile ilişkili hastalıkların tarama ve tedavi maliyetleri önemli düzeylerdedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yılda yaklaşık 6 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (46). Çeşitli kanserler ile ilişkili olan HPV cinsel yolla bulaştığı için, sağlık politikaları bu enfeksiyonun bulaşını önlemeye yönelik çeşitli stratejilere odaklanmıştır. Yaşam boyu cinsel partner sayısı bulaşmada en önemli risk faktörü olduğundan, enfeksiyonunun sıklık ve yaygınlığını toplumsal düzeyde azaltmak için kaçınma, sadakat ve kondom kullanımı temeline dayanan toplum tabanlı çalışmalar yapılmıştır (8,46). Enfeksiyon varlığı ve kanseröz dönüşüm yönünden kadınlar gibi eşlerinin de taranması ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Çünkü enfekte erkekler HPV bulaşında eşleri için bir enfeksiyon rezervuarı olarak rol oynarlar. Enfekte erkekler partnerlerinde enfeksiyon persistansına veya alevlenmesine yol açabildikleri gibi penil intraepitelyal lezyonların gelişme riskine karşı da HPV-DNA testleri ve gerektiğinde biyopsi örnekleri ile taranmaları önerilmektedir. Düzenli prezervatif kullanımı ile enfeksiyon sıklığının azaltabilmesi de muhtemeldir (21).

Gelişmiş ülkelerde uygulanan sitolojik tarama programları ile serviks kanserinin sıklığı ve mortalite oranları önemli ölçüde azaltılmıştır (1). Bunun dışında enfeksiyonun yayılımını önlemede etkin bir yol da aşılamadır. Bazı ülkelerde yapılan çalışmalar, sitolojik tarama ile birlikte uygulanacak bir HPV aşı programının servikal kanserleri önlemede maliyet etkin bir strateji olabileceğini göstermiştir (8).

Tarama programları

Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun başlangıcı ile servikal kanser gelişimi arasında genellikle 10 yıl veya daha uzun süren bir latentlik periyodu vardır (47). İnvaziv lezyonlara dönüşümün uzun sürmesi, preinvaziv servikal lezyonların tarama programları uygulanarak tanımlanmasına imkan vermektedir (1). Tarama stratejileri servikal kanser insidansını ve mortalitesini düşürmeyi, preinvaziv lezyonların erken tespitini, gereksiz kolposkopik girişimleri azaltmayı ve tedaviyi maliyet-etkin hale getirmeyi amaçlamaktadır (35,40). Tarama amacıyla en sık pap-smear ve HPV-DNA testleri ile bu iki yöntemin kombine kullanımına başvurulur. Görsel muayene ve kolposkopinin HPV enfeksiyonlarının taranması için uygun olmadığı bildirilmektedir (38). Pap-smear programlarının efektif olarak uygulanamaması dünyanın belirli bölgelerinde servikal kanser insidansının yüksek oranlarda kalmasına katkıda bulunmaktadır (1). Servikal kanser taramalarının belirlenmiş programlar dâhilinde düzenli olarak yapılması için pap-smear ve HPV-DNA testlerinin beraber kullanılması üzerine kurulu çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) ve Amerikan Kanser Derneği gibi kuruluşlar sitolojik tarama ve HPV-DNA saptamaya yönelik benzer algoritmalar ortaya koymuşlardır (Şekil 1) (40). Genel olarak 18-21 yaşlarında ya da cinsel birlikteliğin başlaması ile ilk taramanın yapılması, 30 yaşına kadar 1-3 yıllık aralıklarla takip edilmesi, eğer bir problem saptanmazsa 65-70 yaşlarına kadar 3 yılda bir kontrol önerilmektedir. Sık aralıklarla yapılan gereksiz taramalar maliyeti arttırdığı gibi yanlış pozitif sonuçların görülme oranını da arttırırlar (40).



Şekil 1. Servikal kanser taramasında ASCCP algoritması (40).

Koruyucu aşı uygulamaları

Günümüzde HPV enfeksiyonlarına karşı profilaktik ve terapötik amaçlı olmak üzere iki tip aşı üzerinde çalışılmaktadır. Terapötik aşılar E6 veya E7 genlerini hedeflemektedir, ancak hiçbiri henüz klinik uygulama aşamasına gelmemiştir. Profilaktik aşılar ise HPV major kapsid proteini L1 gen ürününü (HPV zarf proteini) hedeflenmektedir ve primer olarak persistan enfeksiyonları önlemeyi amaçlar. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen virüs benzeri partiküller (VLP) içine monte olarak üretilen bu aşılar herhangi bir enfeksiyöz veya karsinojenik risk taşımamaktadır. İnsan bağışıklık sistemi VLP'leri nativ HPV gibi tanır ve nötralizan antikor yanıtı üretir. HPV-VLP aşıları düşük antijen dozlarında bile yüksek oranda immünojenik olup, HPV tip-spesifik serum antikor düzeylerini doğal enfeksiyon sonrası elde edilenlere göre 100 kata kadar daha fazla arttırabilmektedir. Serumdaki antikorlar servikal epitelden salınır ve HPV enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki gösterirler (48).

Persistan HPV enfeksiyonları ve prekanseröz servikal lezyonların gelişimini önlemede HPV aşısının etkinliğini gösteren ilk büyük ölçekli faz II çalışma verileri 2002 yılında yayımlandı (49). Bu ilk aşının persistan HPV-16 enfeksiyonunu önlemede %100 etkili olduğu gösterilmiş ve 3,5 yıl sonra aynı çalışmanın aşılama sonrası izlem verilerine göre %100 aşı etkinliğini teyit eden yeni veriler yayımlanmıştır (50). Bu aşı yüksek riskli HPV tiplerinden sadece birine karşı koruyucu etkili olduğu için servikal kanserleri önlemede yetersiz olacağı öngörülmüş ve sonraki yıllarda birden fazla tipe karşı etkili HPV aşıları geliştirilmiştir. Günümüzde biri HPV-16 ve HPV-18'e karşı etkili bivalan aşı (Cervarix, GlaxoSmithKline, ABD) (51) ve diğeri HPV-6, HPV-11, HPV-16 ve HPV-18'e karşı etkili kuadrivalan aşı (Gardasil, Merck) (52) olmak üzere koruyucu etkinliği kanıtlanmış iki proflaktik aşı bulunmaktadır. Bivalan aşının ek bir yararı HPV 31, 45 ve 52'ye karşı "çapraz bağışıklık" sağlaması ve serviks kanserine karşı %10'luk ek bir koruma sunmasıdır.

Ancak, aşıların koruyuculuk sürelerinin bilinmemesi, VLP aşılarının nispeten pahalı olması, aşıların sadece aşı hedefinde bulunan HR-HPV tiplerine karşı koruyucu olması gibi nedenlerden dolayı aşılama ile ilgili bazı çekinceler bulunmaktadır. Bunun yanında, aşılar servikal kanserlere neden olan HPV tiplerinin sadece %70'i için koruyucu olduğundan aşılanmış olsalar bile kadınların tarama programlarına devam etmesi gerekmektedir.

En üst düzeyde HPV aşı etkinliği elde etmek için ideal uygulama yaşı olarak ilk cinsel ilişkinin başlamasından önceki dönem önerilmektedir. Ancak, HPV aşısı ile çocuk ve ergenlerin aşılanmasına çeşitli düzeylerde itirazlar bulunabilir. Örneğin, aileler çocuklarının bu enfeksiyonlar için yüksek risk altında olduğuna inanmadığından cinsel yolla bulaşan bir hastalığa karşı çocukların aşılanmasına rıza göstermeyebilirler veya aşılı ergenlerin riskli cinsel davranışlarda bulunacağı yönünde endişelere sahip olabilirler. Ancak, bugün herhangi bir ülke için aşılamanın önündeki en büyük engel aşıların nispeten pahalı olması ve aşılama programlarının yüksek maliyetidir (53). Ayrıca, erkeklerin de aşılanması gerektiği ve aşılamanın erkekler için anal ve penil kanserler ile genital siğilleri önlemede önemli yararlarının olacağı bildirilmekte ve erkeklerin de aşılanmasıyla toplum immünitesi artacağından bunun toplum sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olacağı düşünülmektedir (48).

ÜLKEMİZDE YAPILAN VE PLANLANAN KORUYUCU KURUMSAL ÇALIŞMALAR

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından 2007 yılında "Serviks Kanseri Ulusal Tarama Standartları" yayımlanmış ve toplum tabanlı bir servikal kanser tarama programının çerçevesi oluşturulmuştur (20). Bunun dışında "Serviks Kanseri Etkenlerinden Human Papilloma Virus (HPV) Alt Gruplarının Türk Toplumundaki İnsidansının Belirlenmesinde; Erken Uyarı, Kayıt, İzlem, Analiz ve Eğitim Sistemi Projesi" planlanmıştır (54). Bu projede ülkemizde kadın popülasyonunda HPV sıklığının ve genotip dağılımının belirlenmesi ve elde edilecek verilere göre HPV aşı politikasının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu konudaki çalışmalar ve maliyet-etkinlik analizleri devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5(1): 24-31.
2. Jo H, Kim JW. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer. Cancer Therapy. 2005; 3: 419-34.
3. Conway MJ, Meyers C. Replication and Assembly of Human Papillomaviruses. J Dent Res. 2009; 88(4): 307-17.

4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348(6): 518-27.
5. Lambert PF, Collins A. Papillomaviruses: Molecular Biology of Human Viruses, section P. Eds.: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV. In: Encyclopedia of Virology. 3rd edition. Oxford, England: Academic Press; 2008. p. 18-26.
6. Münger K. The Role of Human Papillomaviruses in Human Cancers. Front Biosci. 2002; 7: 641-9.
7. Arvas M, Gezer A. Servikal Karsinogeneziste HPV'nin Rolü (Bölüm 5). Eds.: Arvas M, Gezer A. In: Genital HPV. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007. p. 29-39.
8. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005; 32(Suppl 1): S16-24.
9. Cheng YW, Wu MF, Wang J, Yeh KT, Goan YG, Chiou HL, et al. Human Papillomavirus 16/18 E6 Oncoprotein Is Expressed in Lung Cancer and Related with p53 Inactivation. Cancer Res. 2007; 67(22): 10686-93.
10. Weinberger PM, Yu Z, Zerkowski M, Chung G, Camp RL, Rimm DL, et al. A possible association of human papilloma virus with a subset of colorectal adenocarcinomas. J Clin Oncol Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004; 22(14S): 3544.
11. Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, Mueller-Holzner E, Marth C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. J Clin Virol. 2004; 31(4): 292-7.
12. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). Breast Cancer Res Treat. 1999; 53(2): 121-35.
13. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. J Clin Virol. 2005; 32(Suppl 1): S67-S71.
14. Vernon SD, Reeves WC, Clancy KA, Laga M, St Louis M, Gary HE Jr, et al. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative women. J Infect Dis. 1994; 169(5): 1108-12.
15. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006; 24(Suppl 1):S1-15.
16. Ergünay K, Misirlioğlu M, Firat P, Tuncer ZS, Tuncer S, Yildiz I, ve ark. Sitolojik Atipi İzlenen Servikal Örneklerde İnsan Papilloma Virusunun Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Hibridizasyon Yöntemleriyle Saptanması ve Tiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2008; 42(2): 273-82.
17. Arvas M, Gezer A. HPV İnfeksiyonunun Bulaşma Yolları (Bölüm 6). Eds.: Arvas M, Gezer A. In: Genital HPV. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007. p. 41-49.
18. Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. Bull World Health Organ. 2007; 85(1): 57-63.
19. Hoory T, Monie A, Gravitt P, Wu TC. Molecular epidemiology of human papillomavirus. J Formos Med Assoc. 2008; 107(3): 198-217.
20. Özgül N. Türkiye'de Serviks Kanserinin Durumu ve Servikal Kanser Tarama Çalışmaları, Türkiye'de Kanser Kontrolü. Bakanlık Yayın Numarası: 707. Ankara: Onur Matbaacılık; 2007. p:349-358.
21. Scaglione G, Li Destri N, Scibetta N, Alio W, Prestileo T. HPV-related diseases and screening program in male partners. Infez Med. 2011; 19(3): 176-81.
22. Arvas M, Gezer A. HPV ve Genital Kanser Epidemiyolojisi (Bölüm 4). Eds.: Arvas M, Gezer A. In: Genital HPV. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007. p. 19-28.
23. Cox T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? Curr Opin Obstet Gynecol. 2006; 18 (Suppl 1): S5-13.
24. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. J Infect Dis. 1996; 174(4): 679-89.
25. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003; 157(3): 218-26.
26. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus 16,18, 31 and 45 in a population-based cohort of 10,000 women in Costa Rica. Br J Cancer. 2003; 89(7): 1248-54.
27. Rohan T, Mann V, McLaughlin J, Harnish DG, Yu H, Smith D, et al. PCR-detected genital papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. Int J Cancer. 1991; 49(6): 856-60.
28. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen,

and cervical intraepithelial neoplasia. Am J Epidemiol. 2004; 159(9): 834-42.

29. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis. 1993; 20(5): 274-8.
30. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93(7): 2930-5.
31. Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Oestrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. J Gen Virol. 1989; 70(Pt8), 2227-32.
32. Kim CJ, Um SJ, Kim TY, Kim EJ, Park TC, Kim SJ, et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. Int J Gynecol Cancer. 2000; 10(2): 157-64.
33. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Res. 2002; 89(2): 191-9.
34. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; (31): 20-8.
35. Lörincz AT, Richart RM. Human Papillomavirus DNA Testing as an Adjunct to Cytology in Cervical Screening Programs. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127(8): 959-68.
36. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a po-pulation-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. Cancer. 1999; 87: 48-55.
37. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade Cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001; 84: 1616-23.
38. Wu S, Meng L, Wang S, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 91(2): 189-93.
39. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol. 2005; 32 (Suppl 1): S43-51.
40. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol. 2004; 103(2): 304-9.
41. McCance D. Papillomaviruses. Eds.: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P. In: Principles and Practice of Clinical Virology. 6th edition. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 807-822.
42. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Cidofovir in the treatment of HPV-associated lesions. Verhandelingen - Koninklijke Verh K Acad Geneeskd Belg. 2001; 63(2): 93-120.
43. Zhu WY, Blauvelt A, Goldstein BA, Leonardi C, Penneys NS. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid, and podophyllin. J Am Acad Dermatol. 1992; 26(5Pt1): 710-4.
44. Salk RS, Grogan KA, Chang TJ. Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study. J Drugs Dermatol. 2006; 5(5): 418-24.
45. Selleret L, Mathevet P. Precancerous cervical lesions during pregnancy: Diagnostic and treatment. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008; 37(Suppl 1): S131-8.
46. Cohen S. Beyond slogans: lessons from Uganda's experience with ABC and HIV/AIDS. Reprod Health Matters. 2004; 12(23): 132-5.
47. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. Int J Cancer. 2003; 106(6): 896-904.
48. Bornstein J. Human papillomavirus vaccine: the beginning of the end for cervical cancer. Isr Med Assoc J. 2007; 9(3): 156-8.
49. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB,, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med. 2002; 347(21): 1645-51.
50. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006; 107(1): 18-27.
51. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al., Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. Lancet. 2004: 364(9447); 1757-65.

52. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005; 6(5): 271-8.

53. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. Epidemiol Rev. 2006; 28: 88-100.

54. Tuncer M. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı Ulusal Kanser Programı 2009-2015, Bakanlık Yayın Numarası: 760; 2009. p:41.