ADÖLESANLARDA HPV ENFEKSİYONU VE HPV AŞILARI

HPV INFECTION DURING ADOLESCENCE AND HPV VACCINATION

Halil İbrahim YAKUT[1], Nilüfer ÇETİNKAYA[2],
[1]Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[2]Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

Geliş Tarihi: 13.05.2013 Kabul Tarihi: 21.05.2013

Özet

Human papilloma virus (HPV) enfeksiyonu özellikle cinsel aktif hayatın başlangıcındaki adölesanlarda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Çoğu olguda spontan regresyon görülmesine rağmen persiste enfeksiyon varlığında takip eden yıllarda servikal, vaginal, vulvar ve anal bölgede prekanseröz lezyon ve sonrasında kanser oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Günümüzde HPV aşıları, HPV enfeksiyonuna bağlı istenmeyen etkilerin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda HPV enfeksiyonunun doğal süreci, adölesanlardaki seyri ve HPV aşıları hakkında genel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, HPV, Aşılama, Servikal Kanser

Abstract

Human papilloma virus is commonly seen in sexually active adolescent girls. In most of the cases viral infection clears spontaneously within a limited time but persistent infection causes development of precancerous lesion or cancer around the female genitalia. Nowadays HPV vaccine is used to prevent unwanted dysplasia or cancer development throughout the gynecological tract. Our aim is to summarize the nature of the HPV infection especially in adolescence and take attention to HPV vaccines with the purpose of cancer prevention.

Key Words: Adolescent, HPV, Vaccination, Cervical Cancer

Giriş

Adölesan terimi; puberte ve reprodüktif açıdan fiziksel gelişimin tamamlanması sürecini kapsayan, 11-19 yaş arası kız çocuklarını ve genç kızları tanımlamaktadır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), adölesan dönemini 10-19 yaş arası süreç olarak tanımlamakta ve ayrıca bu süreci erken (10-13 yaş), orta (14-16 yaş) ve geç (17-19 yaş) olarak 3 safhaya ayırmaktadır (1).

Adölesanlarda genital sistemin immatüritesi genital enfeksiyonlara eğilimi artırmaktadır. HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyon oranları cinsel aktif adölesanlarda %32,9 - %69 arası değişmektedir (2). Adölesanlarda karşılaşılan en sık servikal patoloji displazilerdir. HPV enfeksiyonu servikal displazi ve kanser gelişiminde önemli bir etkendir (3). Adölesanlarda yüksek riskli HPV prevelansı, düşük riskli HPV prevelansından yaklaşık 2 kat daha fazladır. Ayrıca genital kondilomu olduğu bilinen adölesanların yaklaşık %70'inde 2 yıl içerisinde servikal displazi saptanmaktadır (4). HPV prevelansı 25 yaşın altındaki kadınlarda pik yapmaktadır(5). Enfekte olan adölesanların %70-90 kadarı bağışıklık sistemi ile 12-24 ay içerisinde enfeksiyonu temizlemektedir ve yüksek dereceli servikal displazi oranları bu olgularda %3 düzeyindedir (4).

HPV aşıları önceden immünize olmamış olgulara uygulandığında, HPV 16 ve 18'e bağlı prekanseröz lezyonların oluşmasında azalmaya bağlı olarak serviks kanserinde %70'lere varan azalma saptanmıştır. Aşıya bağlı sitolojide yüksek dereceli lezyon saptanma oranında %45, invazif kanser saptanma oranında %72 azalma görülmüştür(6). HPV aşısı yan etki profili açısından güvenle adölesanlarda uygulanabilmektedir ve aşılama sonrasında antikor titreleri adölesanlarda ileri yaş olgulara göre daha fazla tespit edilmiştir (5).

Yassı epitel hücreli serviks kanseri adölesan dönemde oldukça nadirdir. Geç adölesan ya da erken reprodüktif hayatta varlığında fertilite korunması açısından mümkünse daha minimal tedavi seçenekleri tercih edilmektedir.

Genel Bilgiler

HPV, zarfsız bir DNA virüsüdür. Tanımlanmış 150'den fazla tipi bulunmaktadır (7). Klinik olarak artmış servikal kanser, anogenital kanser ve genital kondilom riski nedeniyle dikkat çekmektedir. Kanser oluşumunun sıklıkla HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli ajanlarla, genital kondilomların ise HPV 6 ve 11 gibi daha az virülan tiplerle gerçekleştiği gösterilmiştir. Günümüzde, özellikle adölesan yaş grubunda cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık etkeni olduğu bilinmektedir (8).

Kadınların yaklaşık dörtte üçünün yaşamlarının bir döneminde HPV ile enfekte olması beklenmektedir. Enfeksiyon riski cinsel yaşamın başlamasıyla artar. Bulaş sonrası iki yıl içerisinde çoğu zaman bağışıklık sisteminin etkisiyle HPV enfeksiyonu temizlenir (9). Yaklaşık %10-20 olguda persiste enfeksiyon izlenir. HPV enfeksiyonunun persiste etmesi, düşük virulanlı tipler varlığında genital kondilom oluşmasına, yüksek virülanlı tipler varlığında ise servikal displazi ve sonrasında servikal kanser oluşumuna yol açabilmektedir (8). Servikal displaziler çoğunlukla regrese olurken, yaklaşık %1-12 arasında kansere ilerleme görülebilmektedir.

HPV enfeksiyonunun yaşa bağımlı dağılımı incelendiğinde transformasyon alanının aktif değişim gösterdiği adölesan yaş grubunda ve bağışıklık sisteminde supresyon ya da değişen hormonel mikro çevre etkisiyle perimenapoz döneminde pik yaptığı görülmektedir. Erken yaşta cinsel ilişki, partner sayısının çokluğu, genç yaş, hormonal kontrasepsiyon, yetersiz ya da bilinçsiz kontrasepsiyon, sigara kullanımı, bağışıklık sisteminin suprese olması ve viral yükün çok olması gibi faktörler artmış HPV enfeksiyonu ve persistansı ile ilişkildir (10).

Servikal kanserin %70 kadarından HPV 16 ve 18 sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca tip 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 68, 73, 82, 51 ve 56'nın da servikal displazi ve kansere yol açtığı bilinmektedir (11). Çoğu çalışmada, farklı popülasyonlar ve etnik kökenlerde saptanmış servikal patolojilerde, farklı HPV tiplerinin rolü gösterilmiştir. Adölesanlarda en sık saptanan HPV tipinin Weaver ve ark.'nın yaptığı 40 olguluk bir çalışmada %14,4 oranla tip 16 ve %11,1 oranla tip 52 olduğu; Michala ve ark.'nın yaptığı 149 olguluk diğer bir çalışmada ise %7,3 oranla tip 51 olduğu rapor edilmiştir (2).

Düşük virülanlı HPV tipleri olan tip 6 ve 11 adölesanlardaki genital kondilomların %74-86'sından sorumlu tutulmaktadır (4). Genital kondilom insidansı cinsel aktivite başlangıcı sonrası ilk yıl içerisinde en fazladır. Yaklaşık 2 hafta-8 ay arası süren inkübasyonu takiben, genellikle bulaştan 2-3 ay sonra kondilom oluşumu görülebilmektedir. Cinsel aktif kadınların yaşamları boyunca %2-5 oranında HPV tip 6-11 enfeksiyonu geçirdikleri, %1 oranında genital kondilom tanısı aldıkları ve bu olgularda %4 oranında anormal Pap smear sonucu saptandığı rapor edilmiştir (4). Günümüzde servikal kanser oluşumunu önlemek için Pap smear taraması ve HPV aşı uygulaması önerilmektedir.

HPV Enfeksiyonunun Doğal Süreci

HPV cinsel birliktelik sırasında oluşan sekresyonlar sayesinde perine ve iç genital sisteme ulaşmaktadır. Viral kapsit yapısı L1 ve L2 olarak adlandırılan proteinlerden oluşmaktadır. Viral partikül yassı epitel hücrelerini L1 proteini aracılığıyla enfekte ederek hücre içerisinde replikasyona başlar. İnfeksiyon sırasında inflamasyon oluşumu görülmez, lokal hücresel bağışıklık sistemiyle virus yok edilmeye çalışılır. Hücresel yanıt, viral kapsid antijeni olan L1 proteinine karşı oluşturulan nötralizan antikorlar sayesinde oluşmaktadır (9). Virüs genomu enfekte hücre çekirdeğinde epizomal ya da entegre enfeksiyona yol açabilir. Entegre enfeksiyonda viral genom insan DNA yapısına yerleşerek hücre siklüsünde önemli fonksiyonları olan p53 ve retinoblastoma tümor baskılayıcı genlerinin supresyonuna ve akabinde kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açmaktadır.

Profilaktik HPV Aşıları

Profilaktik HPV aşı uygulamaları, pediatrik ve adölesan, kız ve erkek çocuklarında gelecekte oluşabilecek genital pre-kanseröz ve kanseröz hadiselerin önlenmesine yönelik atılan önemli bir adımdır. CDC (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) erkek ve kız çocuklarının mümkün olan en küçük yaşta (9 yaş) aşılanabileceğini bildirmektedir. Aşılama 9-26 yaş arasında güvenle uygulanabilmektedir (12). Serolojik konversiyon oranlarının 9-15 yaş arası olgularda ileri yaş olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (13,14). HPV aşısının etkinliği, doğal olarak ajanla karşılaşmamış olgularda en fazladır. Ancak HPV pozitif olgularda da aşının pozitif etkileri görülmektedir. Ancak aşılama var olan enfeksiyonu ya da epitelyal displaziyi geriletmemektedir (15).

Profilaktik aşılar, viral kapsit proteininin (L1) ökaryotik hücrelerde ekspresyonu ile oluşturulan virus benzeri partikül ile etkilerini göstermektedir. İntramusküler olarak uygulanan kuadrivalen ya da bivalen aşıların etki profilleri oldukça yüksek olup hastalar tarafından iyi tolere edilir (16). Bivalen aşı HPV tip 16 ve 18, kuadrivalen aşı ise HPV tip 16, 18, 6 ve 11'e ait virus benzeri partikül içermektedir. Amaç doğal enfeksiyon öncesinde olgunun hücresel bağışıklık sisteminin artırılarak doğal bulaşa sekonder oluşabilecek hücresel değişikliklerin önlenmeye çalışılmasıdır. Kuadrivalen aşıda bivalen aşıdan farklı olarak genital kondilom oluşumunda önemli rolü olan tip 6 ve 11 enfeksiyonuna karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. Kuadrivalen aşının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 16-23 yaş arası genç kızlarda aşı sonrası iki yıllık izlemde persiste enfeksiyonun azaltılmasında %89 ve preinvazif servikal lezyonların önlenmesinde %100 etkinlik elde edilmiştir (13). Bivalen aşı etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 15-25 yaş arası genç kızlarda 27 aylık bir gözlemde geçici enfeksiyonda %92 (%65-98), persiste enfeksiyonda %100 (%77-100) ve sitolojik anormalliklerin önlenmesinde %100 (%51-100) oranında etkinlik elde edilmiştir (17). Her iki çalışmada da serokonversiyon oranları %100 olarak bildirilmiştir. Bivalen aşı sonrasında antikor titreleri kuadrivalen aşıya göre daha uzun süre yüksek kalmaktadır (13,17,18). Çapraz reaksiyon sayesinde HPV tip 16 ve 18'e karşı oluşturulan nötralizan antikorların tip 31 ve 45'e karşı da koruyuculuğu olduğu bilinmektedir.

Aşılama sonrası olgu takipleri literatürde ortalama 8 yıl ile sınırlıdır. Aşının etki süresine yönelik yapılan çalışmalar ise aşının 3 doz olarak uygulandığında en yüksek antikor titrelerine ulaşıldığını göstermiştir. Kuadrivalen aşılarda 18. ayda nötralizan antikorların hala yüksek değerlerde olduğu ancak HPV tip 18 için 36. ayda antikor titresinde önemli azalmaların görüldüğü

rapor edilmiştir (13,17,18). Antikor cevabının bivalen aşı uygulaması sonrasında ortalama 101 ay sürdüğü gösterilmiştir (14). Bağışıklık cevabının ise yaklaşık 20 yıl kadar sürebileceği öngörülmektedir. Ortalama takip süresinin henüz yetersiz olması nedeniyle rapel konusu henüz netlik kazanmamıştır. HPV aşılarının en önemli etkileri özellikle gelişmekte olan ülkelerde uygulandığında HPV 16 ve 18 etkisiyle oluşabilecek servikal kanser olgularında %70'e varan azalmaların beklenmesidir .

Aşı yan etkileri; enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, şişlik, kaşıntı ve sistemik ateş yüksekliği olarak görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda bivalen ve kuadrivalen aşıların güvenilir olduğu gösterilmiştir (19). Ancak aşı uygulaması konusunda adölesan yaş grubundaki olgular için ailelerinin desteği aşılamada primer etkili faktördür (12). Bu konuda gerekli bilgilendirmeler ilgili merkezlerce yapılmaktadır.

Kaynaklar

1. Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, Kleanthis C, Dastamani C, Fillipidou A, Kondi-Pafiti A. Epithelial ovarian tumors in adolescents: a retrospective pathologic study and a critical review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011;24(6):386-8.

2. Michala L, Argyri E, Tsimplaki E, et al. Human Papilloma Virus infection in sexually active adolescent girls. Gynecol Oncol 2012;126(2):207-10.

3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-9.

4. Monteiro DL, Sodre DC, Russomano FB, Trajano AJ, Silva KS. Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;168(1):80-2.

5. Schwarz TF, Huang LM, Medina DM, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. J Adolesc Health 2012;50(2):187-94.

6. Massad LS, Einstein M, Myers E, Wheeler CM, Wentzensen N, Solomon D. The impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer prevention efforts. Gynecol Oncol 2009;114(2):360-4.

7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338(7):423-8.

8. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. Prev Med 2011;53 Suppl 1:S12-21.

9. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006;24 Suppl 1:S16-22.

10. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991;83(14):997-1003.

11. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001;183(11):1554-64.

12. Thomas TL, Strickland O, Diclemente R, Higgins M. An opportunity for cancer prevention during preadolescence and adolescence: stopping human papillomavirus (HPV)-related cancer through HPV vaccination. J Adolesc Health 2013;52(5 Suppl):S60-8.

13. Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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.

14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367(9518):1247-55.

15. Harper DM, Paavonen J. Age for HPV vaccination. Vaccine 2008;26 Suppl 1:A7-11.

16. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007;38(3):189-97.

17. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, 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.

18. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347(21):1645-51.

19. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F123-38.

Sorumlu Yazar
Nilüfer ÇETİNKAYA
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Talatpaşa Bulvarı Hamamönü-Altındağ/ ANKARA

Tel: 0 533 203 84 49
E-mail: cetinkayanilufer@gmail.com