



## İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve Aşılarının Kullanımı Sonrası Toplumsal Etkileri

Uses of Human Papilloma Virus (HPV) and Vaccines and Social Effects

Aybüke OKAY <sup>1</sup> , Semra SOYDAM AYDIN <sup>1\*</sup> , Levent AKIN <sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojileri Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi (Received): 02.08.2021

Kabul Tarihi (Accepted): 08.03.2022

Yayın Tarihi (Published): 29.04.2022

### Öz

İnsan Papilloma Virüsü (IPV/HPV) deri ve mukozal yüzeylerdeki bazal epitelyal hücreleri enfekte eden papillomavirus ailesine mensup bir DNA virüsüdür. HPV, rahim ağzı (serviks) kanserinin yanı sıra anüs, penis, vulva, vajina ve orofarenks kanserlerinin de nedenidir. HPV virüsünün sosyokültürel ve ekonomik parametrelerden bağımsız olarak hemen her yaşta görülebileceği anlaşılmıştır. Ayrıca enfekte olan kişilerde uzun süre herhangi bir belirti olmasa da virüsün vücuttaki yaşam döngüsü devam edebilmektedir ve uzun vadede kanser gelişimine neden olabilmektedir. HPV kapsid proteinlerine karşı nötralize edici antikorlar üretmenin, enfeksiyona karşı etkili bir profilaktik aşı üretim stratejisi sayesinde gerçekleşebildiği kanıtlanmıştır. Bivalent (2vHPV), quadrivalan (4vHPV) ve nanovalan (9vHPV) olmak üzere üç tip HPV aşısı bulunmaktadır. Bivalent HPV aşısı (2vHPV), servikal kanserlerin yaklaşık %71'inden sorumlu olan en onkogenik HPV tipleri olan 16 ve 18 VLP'leri içermektedir. Quadrivalan HPV (4vHPV) ise, genital siğillerin yaklaşık %90'ından sorumlu olan 6 ve 11'deki VLP'ler ile birlikte 16 ve 18 VLP'leri de içermektedir. Nanovalan (9vHPV) aşıları ise, quadrivalan HPV (4vHPV) içeriğine ek olarak rahim ağzı kanserinde sık sık tespit edilen HPV tipleri 31, 33, 45, 52, 58 VLP'leri de içermektedir. Profilaktik HPV aşılarının immünojenik olduğuna ve HPV enfeksiyonundan önce uygulandıklarında yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) dahil olmak üzere hedeflenen tipe HPV enfeksiyonlarına ve tipe özgü genital lezyonlara karşı etkili olduğu bilinmektedir. Bu derleme çalışmasında özellikle, HPV virüsünün temel mekanizması, uygulanan aşı tipleri, küresel kullanımı ve aşılama sonrasında görülen toplumsal etkileri ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan Papilloma Virüsü (HPV), Bağışıklık, Aşı, Toplumsal Etki

### &

### Abstract

Human Papilloma Virus (IPV/HPV) is a DNA virus belonging to the papillomavirus family that infects basal epithelial cells on skin and mucosal surfaces. HPV is the cause of cancers of the anus, penis, vulva, vagina and oropharynx as well as cervical (cervix) cancer. It has been understood that HPV virus can be seen at almost any age, regardless of sociocultural and economic parameters. In addition, although there are no symptoms for a long time in infected people, the life cycle of the virus in the body can continue and may cause cancer development in the long term. It has been proven that generating neutralizing antibodies against HPV capsid proteins can be achieved through an effective prophylactic vaccine production strategy against infection. There are three types of HPV vaccines: bivalent (2vHPV), quadrivalent (4vHPV), and nanovalent (9vHPV). The bivalent HPV vaccine (2vHPV) contains VLPs 16 and 18, the most oncogenic HPV types responsible for approximately 71% of cervical cancers. Quadrivalan HPV (4vHPV) includes VLPs 16 and 18, along with VLPs 6 and 11, which are responsible for approximately 90% of genital warts. In addition to the quadrivalent HPV (4vHPV) content, the nanovalan (9vHPV) vaccines also contain the HPV types 31, 33, 45, 52, 58 VLPs that are frequently detected in cervical cancer. Prophylactic HPV vaccines are known to be immunogenic and effective against targeted types of HPV infections and type-specific genital lesions, including high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), when administered prior to HPV infection. In this review study, the basic mechanism of the HPV virus, the types of vaccines administered, its global use, and its social effects after vaccination are discussed.

**Keywords:** Human Papilloma Virus (HPV), Immunity, Vaccine, Social Impact

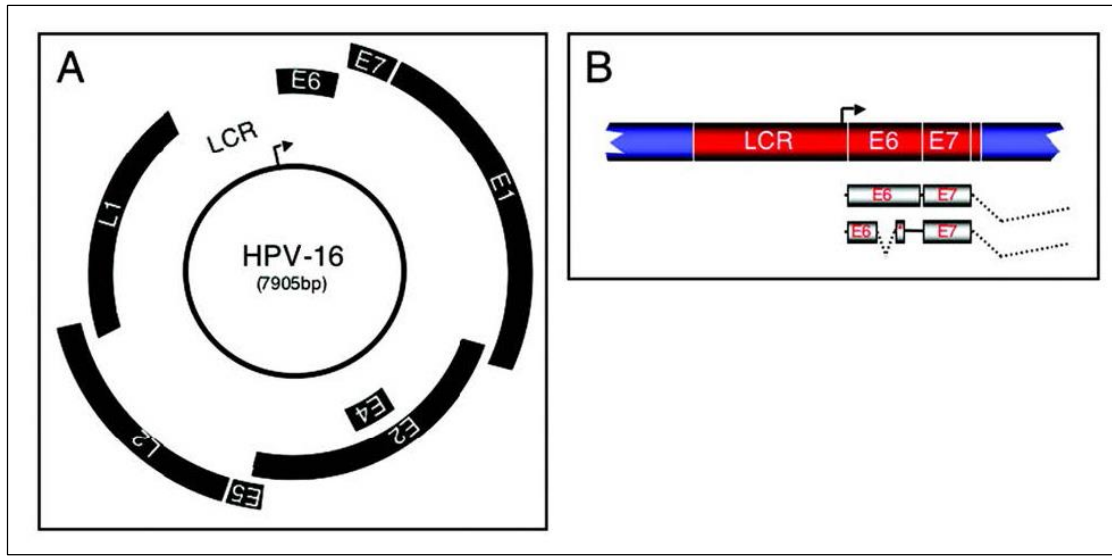
**Atıf/Cite as:** Okay A. , Soydam Aydın S. , Akın L. İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve Aşılarının Kullanımı Sonrası Toplumsal Etkileri. Abant Med J. 2022; 11(1): 143-151. doi:[10.47493/abantmedj.977792](https://doi.org/10.47493/abantmedj.977792)

**Copyright** © Published by Bolu Abant İzzet Baysal University, Since 2022 – Bolu

\*Sorumlu Yazar (Corresponding Author): Semra Soydam Aydın, e-mail: [semrasoydam@gmail.com](mailto:semrasoydam@gmail.com)

## Giriş

İnsan Papilloma Virüsü (IPV/HPV) deri ve mukozal yüzeylerdeki bazal epitelyal hücreleri enfekte eden papillomavirus ailesine mensup bir DNA virüsüdür. Viral partiküller, hücresel histonlara bağlanan, 72 pentamerik kapsomerden ve yaklaşık 8000 baz çiftinden (bp) oluşan tek bir çift sarmallı DNA molekülünden meydana gelir. 52-55 nm çapında ikosahedral kapsidlere sahip küçük zarfsız yapılardır (1). Virüsün genomu üç ana kısma ayrılır. Bunlar sırasıyla yapısal olmayan proteinleri kodlayan bir ~4-kb'lik erken (E) bölgesi, 55 kDa boyutunda ve toplam viral proteinin %80'ini kapsayan ve iki kapsid proteinini kodlayan ~3-kb'lik (L) L1 bölgesi ve (L) L2 (70 kDa) bölgesidir. Ayrıca ~1-kb'lik kodlamayan ancak viral replikasyonu ve gen ekspresyonunu düzenleyen çeşitli cis elementleri içeren kontrol bölgesi (LCR) mevcuttur. L1 ve L2 proteinlerinin, viryon (enfekte etme yeteneğine sahip etkin tam bir virüs) oluşumu sırasında viral genom etrafında ikosahedral kapsidler oluşturan kapsomerler içinde toplandığı bilinmektedir. (2) Ayrıca HPV türlerinde genomlarının tek bir DNA zincirinden kopyalanan yaklaşık sekiz ORF (açık okuma çerçevesi =open reading frame içerdiği ORF) bölgesi mevcuttur. (1-3) (3).



Şekil 1. (A) HPV-16 çift sarmallı halkasal DNA genomunun şematik gösterimi. Erken (E) ve geç (L) bölgelerinin yanı sıra LCR'de gösterilmektedir. Ana erken destekleyici (P97), bir okla gösterilir. Transkripsiyon yalnızca bir iplikçikten meydana gelir ve bu gösterimde saat yönündedir. (B) HPV-16 genom fragmanının (kırmızı) bir konak kromozomuna (mavi) entegrasyonundan sonra şematik yapısı gösterilmektedir (4).

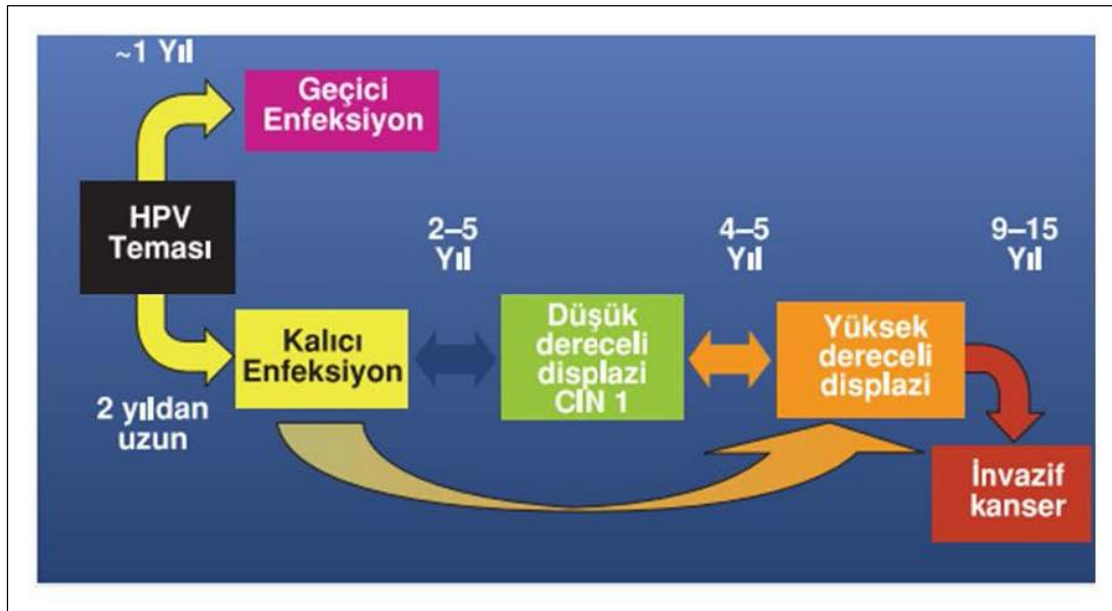
HPV'nin E1 ve E2 proteinleri, replikasyonun kaynağını tanıyan faktörler olarak hareket etmektedir. E2 proteininin aynı zamanda viral gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisi olduğu, E4'ün virüsün yaşam döngüsünün son aşamalarında yer aldığı, E5'in ise virüs genomunun yapısında bulunan hem erken (E) hem de geç (L) bölgesinde işlev görebildiği bilinmektedir. E6 ve E7 proteinleri ise sırasıyla p105Rb ve p53'ü (tümör baskılayıcı genler) hedeflemektedir. Ayrıca bu iki proteinin viral yaşam döngüsü sırasında, viral epizomların kararlı bir şekilde sürdürülmesini kolaylaştırdığı ve farklılaşan hücreleri S fazına yeniden girmeleri için uyardığı bilinmektedir (5, 6). Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 özetle viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alırken son yıllarda keşfedilen E3 ve E8'in de aynı bölgede olduğu belirlenip, E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (7).

HPV'nin bulaş yolu hakkında çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen hala gizemini korumaktadır. Genel itibarıyla HPV'lerin, genetik materyallerini hedef konakçı hücrenin çekirdeğine ilettikleri düşünülmektedir. Viral kapsid proteini L1'in heparin sülfat proteo-glikanları aracılığı ile konakçı hücre yüzeyinde etkileşime girer. Bu aşamada, ikincil bir reseptörün rol oynadığını ve hücre yüzeyi

etkileşimlerinde minör kapsid proteini L2'nin rolü olduğu düşünülmektedir. HPV'nin hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması, kapsid proteinleri L1 ve L2'yi etkileyen alım reseptörü ile etkileşim için bir ön koşul olan konformasyonel değişiklikleri tetikler. Ayrıca, HPV'nin girişi, yavaş gerçekleşen bir süreçtir ve hücre yüzeyinde uzun süreli kalışla karakterize edilir ve klatrin aracılı endositoz aracılığı ile gerçekleşir (8-11). Skuamöz epitelden bulaşarak, siğillerin oluşmasına neden olan HPV'nin, rahim ağzı kanseri dokularında da tespiti ile kansere neden olabilecekleri belirlenmiştir. (12, 13). Özellikle serviks kanseri (rahim ağzı) olgularında (%99,7) HPV DNA tespit edilmiştir (14). Ayrıca virüsün, orofarangeal, yemek borusu, vajinal, anal, vulva, penis kanserlerine sebep olduğu bilinmektedir. HPV tipleri kanser açısından risk seviyelerine göre klinik olarak 3 kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26, 53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'lerdir (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82).

HPV'ler aynı zamanda kutanöz ya da mukozal yatkınlık özelliklerine göre sınıflandırılır. Kutanöz tipler cilt lezyonlarıyla ilişkilidir; HPV 1, 2 ve 4 plantar siğillerinde en yaygındır. HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36, 46 ve 47 ise sıklıkla epidermodisplazi verrukiforme'de bulunur. HPV 5 ve 8 cilt karsinomlarıyla da ilgilidir (15-17). HPV-5 ve HPV-8 ile ilişkili HPV'ler, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen melanom dışı deri kanserlerinin büyük bir yüzdesinde tespit edilmiştir. Bu tiplerin, sedef hastalığına ve cilt tümörlerine de sebep olabileceği öne sürülmektedir (18, 19). Ayrıca yüksek riskli HPV'lerin, invazif skuamöz hücreli karsinomaya neden olduğu bilinirken, HPV-6 ve HPV-11 gibi düşük riskli mukozal HPV'lerin genital siğillere (kondiloma akuminata) neden olduğu bilinmektedir. İnsan rahim ağzı kanserlerinin büyük çoğunluğunun yüksek riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HPV-16 en yaygın yüksek riskli HPV tipidir ve onu HPV-18, HPV-31 izlemektedir (20).

HPV virüsünün sosyokültürel ve ekonomik parametrelerden bağımsız olarak hemen her yaşta görülebileceği anlaşılmıştır (21). HPV virüsünün bulaşması cinsel yolla gerçekleşse de, bulaş için mukozal temasın yeterli olduğu bilinmektedir. Ayrıca enfekte olan kişilerde uzun süre herhangi bir belirti olmasa da virüsün vücuttaki yaşam döngüsü devam edebilmektedir ve uzun vadede kanser gelişimine neden olabilmektedir (22) (Şekil 2). Bu sebeple genital siğiller ve servikal lezyonların erken dönemlerinde izleme zorlukları mevcuttur (23-25).



Şekil 2 Kansere sebep olabilen HPV'nin doğal seyri

2018 yılında Türkiye'de 2.234 kadından alınan servikal smear örneklerinin %38,05 (850 örnekte) HPV DNA pozitif olarak belirlenmiştir. 544 örnekte (%64) tek bir HPV tipi genotip olmasına karşın, 306 örnekte (%36)

birden fazla HPV tipi tanımlanmıştır. HPV-16, 850 tip vakanın 143'ünde (%16,82) en sık görülen tiptir. HPV-6 ise, 850 tip vakanın 107'sinde (%12,59) tespit edilen ikinci en yaygın tiptir. HPV-39, 850 vakanın 64'ünde mevcuttur (% 7,58) ve üçüncü sırada yer almaktadır. HPV-59, 850 vakanın 54'ü (% 6,59) ile dördüncü sırada, HPV-52 ve HPV-18'i sırasıyla 56 ve 54 vaka (% 6,4; %6,35) takip etmektedir. (26).

Siğillerden elde edilen HPV viryonları ile hayvanlarda yapılan ilk deneysel aşılama çalışmalarında, denatüre olmayan viryonların tipe özgü antikorları indüklediği gösterilmiştir. İlerleyen araştırmalarda, HPV DNA sekansının çıkarılması ile viral genlerin klonlaması sağlanmış, yapısal ve düzenleyici viral proteinler üretilmiş ve sentetik peptidler tasarlanmaya başlanmıştır. HPV-11 viryonları ile yapılan çalışmalar ile HPV virüsüyle enfekte hastalar tarafından üretilen antikorların çoğunlukla virüs yüzeyindeki konformasyonel epitoplara tanıdığı gösterilmiştir (27, 28). L1 proteininin yapısal olarak ve immünokimyasal olarak VLP'ler (virüs benzeri partikül) halinde birleşebileceğinin keşfi, konformasyonel HPV yüzey epitoplalarının karakterizasyonu ve terapötik aşılama tasarımının önünü açmıştır. (29).

## 1. HPV Enfeksiyonuna Karşı Bağışıklık Tepkisi

HPV enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkilerinin tipe özgü olduğu, çapraz reaktif antikor oluşmadığı görüşü hâkimdir. Çoklu HPV kapsidleri ile reaksiyona giren serumların, çapraz reaktif antikorlar oluşturmadığı, tipe spesifik antikorlar içerdiğini gösteren ön adsorpsiyon deneyleri ve spesifik HPV kapsidinin seropozitifliğinde ilgili HPV DNA tipinin tespiti bu görüşün dayanağıdır (30, 31). HPV enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisi üzerine yapılan çalışmalarda, HPV-16 E7 proteinine karşı antikor varlığının, rahim ağzı kanseri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (32-34). E6 proteinine karşı antikorların varlığının ise servikal, oral ve orofaringeal kanser hastalarında yüksek olduğu tespit edilmiştir (35). HPV-16'nın immüno globulin (Ig) G antikorları üzerindeki etkisi incelenmiş, HPV-16 DNA ile serokonversiyon arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Antikorların kalıcılığı genellikle birkaç yıl sürmüştür ancak uzun vadeli takip çalışmaları henüz mevcut değildir. Antikorların hastalık durumunu modüle ettiğine ve yeniden enfeksiyona karşı koruma sağladığına dair net bir veri yoktur (31, 36).

## 2. Profilaktik HPV Aşıları ve Toplumsal Etkileri (HPV Aşı Etkinliği)

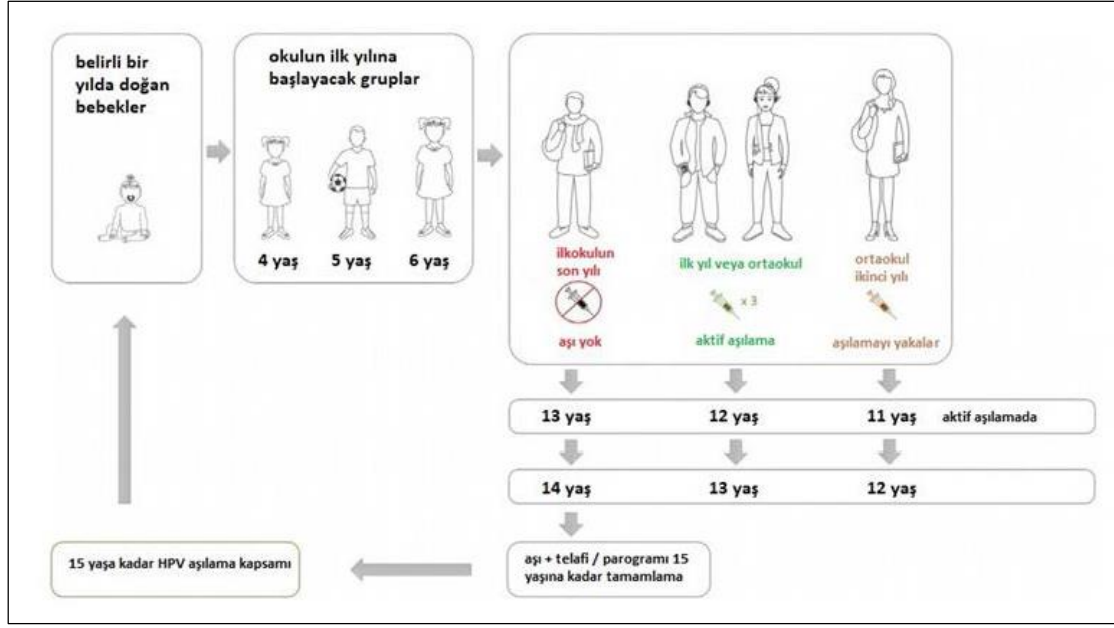
HPV kapsid proteinlerine karşı nötralize edici antikorlar üretmenin, enfeksiyona karşı etkili bir profilaktik aşı üretim stratejisi oluşturacağı fikri deney hayvanlarında yapılan çalışmalar aracılığı ile belirlenmiştir. (37, 38). Yüksek derecede immünojenik ve hem doğuştan hem de adaptif immün yanıtları aktive etme yeteneklerinden dolayı güçlü antikor yanıtlarını indükleyen VLP temelli HPV aşıları lenf düğümlerine hızlı erişim sağlamak amacı ile IM olarak verilir. Böylece viral intraepitelyal enfeksiyon döngüsünün bağışıklıktan kaçınma stratejilerini atlatır (39, 40). Bivalan (2vHPV), quadrivalan (4vHPV) ve nanovalan (9vHPV) olmak üzere üç tip HPV aşısı bulunmaktadır. (41). Bivalan HPV aşısı (2vHPV), servikal kanserlerin yaklaşık %71'inden sorumlu olan en onkojenik HPV tipleri olan 16 ve 18 VLP'leri içerir. Quadrivalan HPV (4vHPV) ise, genital siğillerin yaklaşık %90'ından sorumlu olan 6 ve 11'deki VLP'ler ile birlikte 16 ve 18 VLP'leri de içerir. Kanada ve İspanya'da yalnızca kadınlarda; İtalya, Danimarka ve İsrail'de ise hem kadınlar hem de erkeklerde 4vHPV etkinliği ortaya koymak üzere yapılan çalışmalar 6 ay veya daha fazla aralıklı üç doz ve iki doz için 4vHPV etkinliği doğrulamaktadır. Benzer şekilde İsveç'te 4-7 ay aralıklı iki doz 4vHPV aşısının yeterli immün yanıt oluşturduğu görülmüştür (42-49). Nanovalan (9vHPV) aşıları, quadrivalan HPV (4vHPV) içeriğine ek olarak rahim ağzı kanserinde sık sık tespit edilen HPV tipleri 31, 33, 45, 52, 58 VLP'leri de içerir (50, 51). Aşılama programlarının çoğunda bu aşıların ergen kızlarda rutin kullanımı önerilmektedir. Yakın zamanlarda bazı ülkeler, aşılama programlarına quadrivalan HPV (4vHPV) aşı ile rutin ergen erkek aşılamasını da eklemiştir (52).

Aşı uygulamasından sonraki 4 yıl içinde; 14-19 yaşları arasındaki kadınlardan toplanan servikal-vajinal örneklerde HPV'nin popülasyon yaygınlığında %56 azalma mevcutken, daha yaşlılarda önemli bir değişiklik gözlenmediği kaydedilmiştir (53). En az bir doz HPV aşısı alan 13-26 yaş arası kadınlarda önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir. Aşılama sonrası Amerika Ohio'da (2006) 13-26 yaş arası kadınlarda hastalığın görülme sıklığının %31,8'den %9,9'a, Amerika Indiana'da %24'ten %5,3'e, Avustralya'da (2007)

18-24 yaş arası kadınlarda %28,7'den %5,0'a, Yeni Zelanda'da (2008) 12-26 yaş arası kadınlarda %11-12'den %4,8'e, heteroseksüel erkeklerde %13-14'ten %8,9'a düştüğü görülmüştür (54). 2vHPV aşısının 31/33/45 HPV tiplerine karşı yüksek derecede çapraz koruma sağladığı doğrulanmıştır (55). 2vHPV ve 4vHPV çapraz koruyucu etki bakımından karşılaştırıldığında 2vHPV'nin, 4vHPV'ye göre önemli ölçüde daha yüksek antikör oluşturduğu görülmüştür, bu etkinin aşının içeriğinde yer alan ASO4 adjuvanından (alüminyum hidrokside adsorbe edilmiş, hidrate (Al(OH)<sub>3</sub>) kaynaklandığı düşünülmektedir. 2014 yılında WHO, genç ergenlerde iki doz, yaşlı kadınların ise üç doz 2vHPV uygulamasını aşılama programlarına dâhil edilmesini önermektedir (56). 9vHPV aşılarının tescil edilmeleri ile birlikte, aşının 16-26 yaşındaki kadınlarda 4vHPV ile karşılaştırıldığında, tipe özgü HPV enfeksiyonlarına karşı 9vHPV'de kritik derecede yüksek etkinlik (% 96-97) gösterdiği belirlenmiştir (57). 9vHPV aşı programı da diğer aşı programlarına benzer şekilde genç ergenlerde iki dozlu, yaşlı kadınlarda üç dozlu şekilde gerçekleştirilmektedir. Araştırmalarda, 9vHPV aşısının 4vHPV ve 2vHPV'ye kıyasla daha çok fayda sağladığı ve rahim ağzı kanserlerinin en önemli nedenleri olan HPV-16 ve HPV-18'e karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir (50, 58). HPV aşılarının, enfeksiyona, genital siğillere ve servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN) karşı etkinliği kanıtlanmıştır (48). Aşılama sonrası HPV enfeksiyonundaki azalmalar Fransa ve İngiltere'deki kadınlarda, ABD'de ise hem kadınlarda ve hem de erkeklerde ulusal yaygınlık verileriyle de belgelenmiştir (59-61). Avustralya, İskoçya, Danimarka, İsveç ve ABD'de CIN'deki düşüş raporlarına ek olarak, ABD'de genç kadınlarda görülen servikal lezyonlardaki düşüşlerin HPV aşısına bağlı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (62-64). Özellikle İskoç verileri ise, HPV tipleri olan 16 ve 18 VLP'leri içeren 2vHPV aşısının diğer HPV tiplerine karşı yüksek derecede çapraz koruma sağladığını doğrulamıştır (55). Avustralya'da aşılama verileri değerlendirildiğinde, sosyoekonomik ve yerel statüye göre aşılama konusunda eşitlik olduğu belirlenmiştir. Klinik sürveyans verileri de yerli genç insanlar arasında HPV görülme sıklığında önemli düşüşleri işaret etmektedir (65).

Ekim 2016'da, WHO'nun Aşılama üzerine Stratejik Danışma Grubu, HPV aşılmasına ilişkin en son kanıtları değerlendirerek aşılama için önerilen yaş grubunu 9-14 yaş olarak değiştirilmiştir (66). Aşılama ile ilgili karar verme yaşı bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Yapılan bir araştırmalarda Güney Afrika'da, aşılama konusunda ve aşı olmaya karar verme sürecinde ergenlerin, Avustralya'da ise ebeveyn görüşlerinin etkili olduğu göstermiştir (67). Danimarka'da, belirli bir yaşa ulaşan her kız, aile hekimi tarafından aşı olmak üzere ulusal aşı programından bir mektupla davet edilmektedir. Bu, programın tanıtıldıktan sonraki ilk yıllarında yüksek kapsama (>%80) ulaşmasını sağlanmıştır. Ayrıca araştırmalar, eğitim seviyesi yüksek bir babanın, bir erkek çocuğun HPV aşısı olma şansını önemli ölçüde artırdığını ancak kız çocuğunun aşılmasını etkilemediği göstermiştir, bu da aşılama cinsiyete özgü stratejilerin gerekli olabileceğini göstermektedir (68). Son 5 yılda, özellikle Japonya, Kolombiya, Danimarka ve yakın zamanda İrlanda'da aşı alımında sürekli düşmeler görülmüştür. Aşıların güvenliğini destekleyen sağlam bilimsel kanıtlara rağmen, aşı tereddütleri kitle iletişim araçları ve sosyal medya tartışmaları ortamında hızla artmaktadır (69).

WHO 2009 yılı HPV toplantısında, aşılamanın kapsamı ve etkisinin izlenmesinde farklı aşı uygulamalarının yapıldığı ülke verilerinin karşılaştırılması yapılmış, etkili bir aşılama programı uygulanan Avustralya temel alınmıştır. Bu ülkede aşılama yaşı değil, sınıf düzeyleri temel alınmıştır. Yani 7. sınıftaki (veya 8. sınıftaki) aşı alıcıları genellikle ilk doz alıcılarıdır (12-13 yaşları arasındadır), ancak dozu tamamlamaları 2 yıla kadar sürebilir (örn. 1. yılda okulda doz kaçırılırsa, sonraki yıla yetişme fırsatı bulurlar). 15 yaşına gelindiğinde ise, doğum kohortundaki tüm çocuklar bir HPV aşısı dozu alma ve tamamlama fırsatına sahip olacaklardır. Böylece ilk aşı dozunun yapıldığı yaştaki farklılıklar hesaba katılır. Ancak, bu programın ana dezavantajı erken dönemde hastalık görülme olasılığının kontrolünün sağlanamamasıdır ki buda 1. doz aşı uygulamasını etkileyebilir (70).



Şekil 3. Avusturalya’da 15 yaşına kadar uygulanan HPV aşılama ölçümü (70).

## Sonuç

Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında yer almaktadır ve sıklıkla herhangi bir belirti vermeden seyretmekte, vücut tarafından elimine edilemezse yıllar içinde sessiz bir şekilde serviks kanserine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar toplumların yaklaşık yüzde 80’ninin hayatının bir döneminde HPV enfeksiyonu ile karşılaşma riski taşıdığını göstermektedir. HPV aşılarının güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. WHO verilerine göre HPV aşısı şu ana kadar 82 ülkede aşı programına dahil edilmiştir. Ülkemizde 11-12 yaş grubundaki kızların aşılanması önerilmiş ancak çocukluk çağı rutin aşılama programında HPV aşısı yer almamaktadır. Okul temelli aşılama programı uygulayan ülkelerde hastalığı önleme açısından başarı daha yüksektir. Başarılı aşılama programları oluşturabilmek için sağlık, eğitim ve finans sektörlerindeki kurumlarla işbirliğinin sağlanması, aşılanacak uygun nüfusun belirlenmesi ve toplum sağlığı merkezleri ile koordinasyonun sağlanması önem arz etmektedir (71).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Schiffman, M., et al., Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 2007. 370(9590): p. 890-907.
2. Stoler, M.H., et al., Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. *Human pathology*, 1992. 23(2): p. 117-128.
3. Zhou, J., et al., The induction of cytotoxic T-lymphocyte precursor cells by recombinant vaccinia virus expressing human papillomavirus type 16 L1. *Virology*, 1991. 181(1): p. 203-210.
4. Munger, K., et al., Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of virology*, 2004. 78(21): p. 11451-11460.
5. Fehrman, F. and L.A. Laimins, Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene*, 2003. 22(33): p. 5201-5207.
6. Nakagawa, M., et al., Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16: relationship to cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Infectious Diseases*, 1997. 175(4): p. 927-931.

7. Avcı, G.A. and G. Bozdayı, İnsan papilloma virüsü. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 2013(3): p. 136-144.
8. Horvath, C.A., et al., Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology journal*, 2010. 7(1): p. 1-7.
9. Baseman, J.G. and L.A. Koutsky, The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of clinical virology*, 2005. 32: p. 16-24.
10. Moody, C.A. and L.A. Laimins, Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 2010. 10(8): p. 550-560.
11. Burd, E.M., Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 2003. 16(1): p. 1.
12. Ullmann, E.V., On the aetiology of the laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol*, 1923. 5(4): p. 317-334.
13. Cutts, F.T., et al., Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007. 85: p. 719-726.
14. SE, A., Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. *Ankem Derg*, 2007. 21(2): p. 96-98.
15. Cardoso, J.C. and E. Calonje, Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 2011. 20(3): p. 145-154.
16. Beutler, B., Immunology, phenotype first: how mutations have established new principles and pathways in immunology. 2008: Springer.
17. Sarısoy, Z.A., et al., Oral kavite ve orofarenks benign ve malign lezyonlarında human papilloma virüs ilişkisi, güncel yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2018. 34(1): p. 31-37.
18. Majewski, S. and S. Jablonska, Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. *Experimental dermatology*, 2003. 12(6): p. 721-728.
19. Pfister, H., Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. *JNCI Monographs*, 2003. 2003(31): p. 52-56.
20. Zur Hausen, H., Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews cancer*, 2002. 2(5): p. 342-350.
21. Ceyhan, M., İnsan papilloma virusu (HPV) aşısı uygulamasında ülkemizde mevcut problemler. *ANKEM Dergisi*, 2007. 21(2): p. 102-104.
22. Akin, L., Türkiye’de cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006. 26: p. 655-65.
23. Münger, K., et al., Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of virology*, 2004. 78(21): p. 11451-11460.
24. Liu, Z., Human papillomavirus infection among male virgins and the potential for non-sexual transmission. 2016, The University of Texas School of Public Health.
25. Schiffman, M. and S.K. Kjaer, Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *JNCI Monographs*, 2003. 2003(31): p. 14-19.
26. Hancer, V.S., et al., Prevalence of human papilloma virus types in Turkish and Albanian women. *Journal of cytology*, 2018. 35(4): p. 252.
27. Galloway, D., Serological assays for the detection of HPV antibodies. *IARC scientific publications*, 1992(119): p. 147-161.
28. Galloway, D.A., Papillomavirus capsids: a new approach to identify serological markers of HPV infection. 1994, Citeseer.
29. Lowy, D.R. and J.T. Schiller, Prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Journal of clinical investigation*, 2006. 116(5): p. 1167-1173.
30. Kirnbauer, R., et al., A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1994. 86(7): p. 494-499.
31. Carter, J.J., et al., Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2000. 181(6): p. 1911-1919.
32. Sun, Y., et al., Human papillomavirus-related serological markers of invasive cervical carcinoma in Brazil. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 1994. 3(4): p. 341-347.

33. Hamšková, E., et al., Presence Of Antibodies To Seven Human Papillomavirus Type 16-Derived. *Journal of Infectious Diseases*, 1994. 170(6): p. 1424-1431.
34. Moller, M., et al., Antibodies to HPV-16 E6 and E7 proteins as markers for HPV-16-associated invasive cervical cancer. *Virology*, 1992. 187(2): p. 508-514.
35. Herrero, R., et al., Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(23): p. 1772-1783.
36. Ho, G.Y., et al., Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2004. 13(1): p. 110-116.
37. Harper, D.M., 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. *The lancet*, 2004. 364(9447): p. 1757-1765.
38. Villa, L., et al., High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British journal of cancer*, 2006. 95(11): p. 1459-1466.
39. Yang, R., et al., Papillomavirus-like particles stimulate murine bone marrow-derived dendritic cells to produce alpha interferon and Th1 immune responses via MyD88. *Journal of virology*, 2004. 78(20): p. 11152-11160.
40. Yan, M., et al., Activation of dendritic cells by human papillomavirus-like particles through TLR4 and NF- $\kappa$ B-mediated signalling, moderated by TGF- $\beta$ . *Immunology and cell biology*, 2005. 83(1): p. 83-91.
41. Markowitz, L.E., et al., Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years. *Vaccine*, 2012. 30: p. F139-F148.
42. Lamb, F., et al., Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ open*, 2017. 7(6): p. e015021.
43. Perkins, R.B., et al., Impact of number of HPV vaccine doses on genital warts diagnoses among a national cohort of US adolescents. *Sexually transmitted diseases*, 2017. 44(6): p. 365.
44. Navarro-Illana, E., et al., Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine*, 2017. 35(25): p. 3342-3346.
45. Lurie, S., et al., Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine on genital warts in an opportunistic vaccination structure. *Gynecologic oncology*, 2017. 146(2): p. 299-304.
46. Bollerup, S., et al., Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sexually transmitted diseases*, 2016. 43(4): p. 238-242.
47. Guerra, F.M., et al., Early impact of Ontario's human papillomavirus (HPV) vaccination program on anogenital warts (AGWs): a population-based assessment. *Vaccine*, 2016. 34(39): p. 4678-4683.
48. Drolet, M., et al., Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 2015. 15(5): p. 565-580.
49. Cocchio, S., et al., Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: an observational study. *BMC infectious diseases*, 2017. 17(1): p. 1-7.
50. Serrano, B., et al., Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious agents and cancer*, 2012. 7(1): p. 1-13.
51. Garland, S.M., 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. *The Journal of infectious diseases*, 2009. 199(6): p. 805-814.
52. Kjaer, S.K., et al., A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer prevention research*, 2009. 2(10): p. 868-878.
53. Markowitz, L.E., et al., Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *The Journal of infectious diseases*, 2013. 208(3): p. 385-393.



54. Mikolajczyk, R.T., et al., Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany—an ecologic study. *Sexually transmitted diseases*, 2013. 40(1): p. 28-31.
55. Kavanagh, K., et al., Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *The Lancet infectious diseases*, 2017. 17(12): p. 1293-1302.
56. Organization, W.H., Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2014. 89(43): p. 465-491.
57. Joura, E.A., et al., A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(8): p. 711-723.
58. Mondiale de la Santé, O. and W.H. Organization, Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2017. 92(19): p. 241-268.
59. Heard, I., et al., Effectiveness of human papillomavirus vaccination on prevalence of vaccine genotypes in young sexually active women in France. *The Journal of infectious diseases*, 2017. 215(5): p. 757-763.
60. Kahn, J.A., et al., Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. 63(10): p. 1281-1287.
61. Tanton, C., et al., Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain: Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types. *Papillomavirus Research*, 2017. 3: p. 36-41.
62. Brotherton, J.M., P.L. Zuber, and P.J. Bloem, Primary prevention of HPV through vaccination: update on the current global status. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2016. 5(3): p. 210-224.
63. Kim, J., et al., Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *Cmaj*, 2016. 188(12): p. E281-E288.
64. Niccolai, L.M., et al., Declines in HPV-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, US, 2008-2015 Declines in HPV-associated lesions. *Clinical Infectious Diseases*.
65. Cameron, R.L., et al., The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *J Epidemiol Community Health*, 2017. 71(10): p. 954-960.
66. mondiale de la Santé, O. and W.H. Organization, Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2016—conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2016. 91(21): p. 266-284.
67. Tung, I.L., D.A. Machalek, and S.M. Garland, Attitudes, knowledge and factors associated with human papillomavirus (HPV) vaccine uptake in adolescent girls and young women in Victoria, Australia. *PloS one*, 2016. 11(8): p. e0161846.
68. Borena, W., et al., Factors affecting HPV vaccine acceptance in west Austria: Do we need to revise the current immunization scheme? *Papillomavirus Research*, 2016. 2: p. 173-177.
69. Brotherton, J.M. and P.N. Bloem, Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2018. 47: p. 42-58.
70. Brotherton, J.M., et al., HPV vaccine coverage is increasing in Australia. *The Medical Journal of Australia*, 2017. 206(6): p. 262.
71. Howard, N., et al., What works for human papillomavirus vaccine introduction in low and middle-income countries? *Papillomavirus Research*, 2017. 4: p. 22-25.