



# İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ (HPV) TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR: AKTİF HEKSOZ İLİŞKİLİ BİLEŞİK (AHCC®)

## NEW APPROACHES IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TREATMENT: ACTIVE HEXOSE-RELATED COMPOUND (AHCC®)

Zehra KEÇECİ<sup>1</sup> , Cansu BÖLÜKBAŞ<sup>2</sup> , Hazal EKEN<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 03030, Afyonkarahisar, Türkiye  
<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 03030, Afyonkarahisar, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** İnsan papilloma virüsü (HPV) alt tiplerine bağlı olarak cilt ve mukoza zarlarında siğil ve kanser oluşumuna sebep olabilen cinsel yolla bulaşan en yaygın viral enfeksiyon olması sebebi ile ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Günümüzde HPV tedavisinde hastalığın eradikasyonunu sağlamayan, sadece dışa doğru büyüyen siğillerin uzaklaştırılmasını ve semptomların iyileştirilmesini amaçlayan seçenekler mevcuttur. Bu tedavilerin dışında immün sistemi destekleyici çeşitli doğal ürünlerin kullanımının da HPV tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Mantar ekstraktlarının bağışıklık sistemi üzerindeki kesin etkileri tam olarak aydınlatılmamış olsa da uzun yıllardan beri dünyanın farklı bölgelerinde çeşitli sağlık sorunları için kullanılmaktadır. Bu derlemede bir mantar ekstratı olan AHCC®'nin HPV enfeksiyonu üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Yenilebilir bir mantar olan *Lentinula edodes*'in asetillenmiş  $\alpha$ -1,4-glukanlar bakımından zenginleştirilmiş, standartlaştırılmış, kültürlenmiş bir özütü olan AHCC® sahip olduğu çeşitli farmakolojik etkileri nedeni ile HPV tedavisinde öne çıkan alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Yapılan prelinik ve klinik çalışmalar, AHCC®'nin bağışıklık sistemini destekleyerek HPV tedavisi için umut veren yeni bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AHCC®, besin takviyeleri, HPV

### ABSTRACT

**Objective:** Human papillomavirus (HPV) poses a serious public health problem as it is the most common sexually transmitted viral infection that can cause warts and cancer on the skin and mucous membranes, depending on its subtypes. Current treatment options only aim to remove warts and improve symptoms, without eradicating the disease. In addition to these treatments, it has been shown that the use of various natural products that support the immune system can be beneficial in the treatment of HPV. Although the pharmacological effects of mushroom extracts on the immune system have not been fully elucidated, they have been used for various health problems in different parts of the world for many years. This review focused on the effects of AHCC®, a mushroom extract, on HPV infection.

**Result and Discussion:** AHCC®, a standardized, cultured extract of the edible mushroom *Lentinula edodes*, enriched in acetylated  $\alpha$ -1,4-glucans, is among the prominent alternative treatment options

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hazal Eken  
e-posta / e-mail: hazal.eken@afsu.edu.tr, Tel. / Phone: +905367603473

Gönderilme / Submitted : 21.09.2023  
Kabul / Accepted : 09.02.2024  
Yayınlanma / Published : 20.05.2024

*in the treatment of HPV due to its pharmacological effects. Preclinical and clinical studies show that AHCC® may be a promising new option for HPV treatment by supporting the immune system.*

**Keywords:** AHCC, HPV, nutritional supplements

## GİRİŞ

İnsan papilloma virüsü (HPV), Papovaviridae familyasına ait yaklaşık 7.900 baz çifti içeren tek bir çift dairesel deoksiribonükleik asit (DNA) molekülünden oluşan ve beş cinse (alfa, beta, gama, mu ve nu papillomavirüs) ayrılan heterojen bir virüs grubudur [1-3]. Alfa cinsi en büyük grup olup siğillere neden olan türleri ve kanserojen potansiyele sahip virüsleri içermektedir [4-6]. Tropizmlerine dayanarak, HPV tipleri kutanöz ve mukozal HPV tipleri olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilir [7]. Alfa papilloma virüslerinin büyük çoğunluğu mukozal tropizm sergilemekle beraber deride yaygın siğillere sebep olan kutanöz tipler de içermektedir. Gama, mu ve nu cinsleri kutanöz tropizm sergilemekte ve siğillere neden olmaktadır [8]. Papillomavirüsler, konakçı türleriyle birlikte evrimleşmiştir ve 200'den fazla HPV genotipi bilinmektedir [1,5].

Ayrıca HPV tipleri onkojenik risk açısından düşük riskli HPV'ler HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62; olası yüksek riskli HPV'ler HPV 26, 53 ve 66 ve yüksek riskli HPV'ler HPV 16 başta olmak üzere HPV 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 şeklinde sınıflandırılmaktadır. Yüksek riskli HPV'ler, özellikle HPV 16 ve 18, yüksek dereceli servikal, anal displazi ve invaziv karsinom ile ilişkilidir. Düşük riskli HPV'ler ise erkeklerde ve kadınlarda anogenital kondilomlara ve laringeal papillomatoza yol açabilmektedir [9].

Günümüzde HPV tedavisi için profilaktik aşılama, siğillerin uzaklaştırılması için kullanılan topikal kremler ve klinik araştırma aşamasındaki ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak enfeksiyonun vücuttan tamamen uzaklaştırılmasına aracılık etmeyen bu seçenekler sadece semptomların iyileştirilmesinde etkili olabilmektedir [2,3]. Bu nedenle, hastalığın eradikasyonunun sağlanabilmesi için bağışıklık sistemini destekleyici takviyelerin önemi dikkat çekmektedir. Kültürlenmiş *Lentinula edodes* miselyumunun tescilli, standartlaştırılmış bir özütü olan AHCC®, bu takviyeler arasında son zamanlarda üzerinde en çok çalışma yapılan bileşiktir. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında, AHCC®'nin antioksidan, antikanser aktiviteleri ve bağışıklık sisteminin modülasyonu ile hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonların riskini azaltma ve mevcut enfeksiyonların semptomlarını iyileştirme faydası olduğu gösterilmiştir [2]. Bu bilgiler doğrultusunda, bu çalışmada HPV enfeksiyonu, güncel tedavi seçenekleri ve son zamanlarda HPV'nin semptomları iyileştirmenin yanı sıra eradikasyonuna da yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalarla ön plana çıkan AHCC® hakkında bilgiler derlenmiştir.

## HPV Epidemiyolojisi

Cinsel olarak aktif kadınların yaklaşık %50-80'inin yaşamları boyunca HPV ile enfekte olabileceği öne sürülmektedir ve küresel HPV prevalansı %11.7 olarak tahmin edilmektedir [10]. Dünya genelinde cinsel yönden aktif erkeklerde yapılan bir başka araştırma, neredeyse her üç erkekten birinin en az bir genital HPV tipi ile enfekte olduğunu ve yaklaşık her beş erkekten birinin bir veya daha fazla yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte olduğunu belirtmektedir. HPV prevalansının 15 yaşın üzerindeki erkeklerde yüksek olduğu ve 25-29 yaş arası en yüksek seviyeye ulaştığı görülmektedir. Bu veriler yaştan bağımsız olarak cinsel olarak aktif erkeklerin HPV genital enfeksiyonunun önemli bir kaynağı olduğu görüşünü desteklemektedir [11].

En yüksek HPV prevalanslarının görüldüğü konular arasında Güney Afrika (%17.4), Doğu Afrika (%33.6), Doğu Avrupa (%21.4), Batı Avrupa (%9.0), Doğu Avrupa (%21.4) ve Karayipler (%35.4) yer almaktadır. Dünya genelinde yürütülen bir çalışmada 12,7 milyon çeşitli kanser vakasında, HPV enfeksiyonunun servikal kanserlerin neredeyse %100'ü, anal kanal kanserlerinin %90-93'ü, orofaringeal kanserlerin %12-63'ü, vajinal kanserlerin %40-64'ü, vulvar kanserlerin %40-51'i ve penis kanserlerinin %36-40'ı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, kutanöz HPV tipleri melanom dışı deri kanserlerinin görülme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [10].

HPV prevalansı, Türkiye'de popülasyona ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir [12]. Çukurova bölgesindeki kadınlardan alınan toplam 460 örnekten 24'ünde HPV DNA pozitifliği

görülmüştür ve bu bölgedeki kadınlarda genital HPV enfeksiyon prevalansı %5.2 bulunmuştur. HPV DNA pozitif 30 yaş ve üstü olan 24 kadında en sık görülen yüksek riskli HPV tipi HPV 16 (%33.3) olup bunu sırasıyla HPV 45 (%20.8), HPV 18 (%4.2) ve HPV 31 (%4.2) izlemiştir [13]. Sivasta yaşları 21 ile 67 arasında değişmekte olan 140 kadın üzerinde yapılan çalışmada kadınların % 6,4'ünde HPV DNA pozitifliğine rastlanmıştır ve HPV 6 (%25) en sık rastlanan genotip olurken ikinci sırada HPV 16 (% 16.6) gelmiştir [14]. Nisan 2014-Nisan 2021 yılları arasında Adana'da yapılan bir çalışmada ise toplam 2329 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir ve 1046 kadında HPV DNA pozitifliği görülmüştür. Hastalarda en sık görülen HPV tipi HPV 16 (%14.2), daha sonra sırasıyla HPV 68 (%8.2), HPV 56 (%8.2), HPV 52 (%7.1), HPV 51 (%6.8), HPV 31 (%6.5), HPV 66 (%6.1), HPV 39 (%5.8) ve HPV 18 (%5.6) olarak saptanmıştır [15]. Ankara'da üçüncü basamak bir üniversite hastanesine Ocak 2017-Kasım 2020 tarihleri arasında jinekolojik semptomlarla başvuran 18-79 yaş aralığındaki kadınlardan HPV genotiplerinin taranması amacı ile toplam 4267 servikal sürüntü alınmıştır. Örneklerin %14.2'sinde (605/4267) HPV DNA pozitifliği görülmüştür ve HPV pozitif hastaların %2.4'ünde HPV 16 ve %0.7'sinde HPV 18 tespit edilmiştir. Örneklerin %8.8'inde diğer yüksek riskli genotipler bulunmuştur [16]. Ayrıca, 1 Ocak 2017 ile 1 Mart 2022 tarihleri arasında klinik muayene için başvuran ve serviks kanseri taraması yapılan hastaların retrospektif incelemesinin yapıldığı bir başka çalışmada, 529 vakanın %41.6'sı HPV pozitif tanısı aldığı belirtilmektedir [17].

Genel olarak ise Katalan Onkoloji Enstitüsü ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın HPV ve HPV'ye bağlı gelişen hastalıklar 2019 Türkiye raporuna göre Türkiye'de HPV 16 ve 18 prevalansı %4.2 ile %67.6 arasında değişkenlik göstermektedir [12].

### HPV Enfeksiyonun Bulaş Yolları

HPV'nin öncelikli bulaş yolu olarak ciltten cilde veya ciltten mukozaya temas kabul edilmektedir [18]. HPV'nin bulaş yolları arasında cinsel temas, otoinokülasyon, anneden bebeğe dikey bulaş, fomitler ile bulaş ve inhalasyon ile bulaş yer almaktadır. Ancak HPV'nin en önemli bulaş şekli cinsel ilişkidir ve HPV cinsel aktivite esnasında skuamöz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere ulaşması sonucu enfeksiyonlara sebep olmaktadır [10,12,19]. En sık vajinal, anal ve oral ilişki ile bulaş görülmesine rağmen cinsel ilişki olmadan sadece cilt temasıyla da bulaşma görülebilmektedir. Cinsel aktif yetişkinlerin %80-90'ına HPV bulaşının gerçekleştiği ve lezyon oluşumu düşük bir ihtimal olduğu için bulaş gerçekleşenlerin büyük bir kısmının enfeksiyonun farkında olmadığı belirtilmektedir [20]. Daha önce cinsel ilişkiye girmemiş kişilerde de genital siğil görülmüş olması ve virülansı tespit edilmemiş olsa da havlu, iç çamaşırı ve banyo yüzeylerinde HPV DNA'sının tespit edilmesi cinsel ilişki dışında fomit ile bulaşa işaret etmektedir [21]. Bir konakçı içinde otoinokülasyon, genital bölgeden parmaklara veya parmaklardan genital bölgeye bulaş şeklinde olmakta ve görece nadiren gerçekleşmektedir [22]. Ayrıca, amniyotik sıvı veya plasenta yoluyla veya doğal doğum sırasında maternal genital mukoza ile temas sonucu enfeksiyon bulaşı olasılığı da vurgulanmaktadır. Doğum sırasında anneden bebeğe bulaşan HPV enfeksiyonu bebekte laringeal ve konjunktival papillomlara yol açabilmektedir [18]. İnhalasyon ile bulaş her ne kadar tartışmalı kabul edilse de lazer ve elektrokoter tedavisinde ortaya çıkan dumandan kaynaklı olarak uzmanların nazofarenksinde HPV DNA'sı tespit edilmiştir. Bu olgular göz önünde bulundurulduğunda işlem sırasında dumani uzaklaştırıcı sistemler, maske, eldiven, önlük ve gözlük kullanılması önerilmektedir [23,24].

### HPV ile İlişkili Hastalıklar

HPV'nin rahim serviksinin tüm kanserlerinde nedensel rolü olabileceği kanıtlanmıştır. Vajina ve anüs kanserlerinin çoğu, vulva, penis ve orofarenks kanserlerinin bir kısmı da HPV ile ilişkilendirilmektedir. HPV 16 ve HPV 18'in serviks, vajina ve anüs kanserlerinin yaklaşık % 70'inden ve vulva, penis ve orofarenks kanserlerinin yaklaşık % 30-40'ından sorumlu olduğu bilinmektedir. HPV'ye bağlı açığa çıkabilecek diğer kanserler arasında melanom dışı cilt kanseri ve konjonktiva kanseri yer almaktadır. Hormonal kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, yüksek parite, sigara kullanımı, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), *Chlamydia trachomatis*, herpes simpleks virüsü tip-2 gibi enfeksiyonlar ve bazı diyet eksiklikleri HPV'nin kansere ilerlemesine sebep olabilecek kofaktörler arasında yer almaktadır [25].

Düşük riskli tipler arasında onkojenik olmayan HPV tipleri, anogenital siğiller [9], bazı deri siğilleri [26] ve tekrarlayan solunum papillomatozisi ile ilişkilendirilirken, yüksek riskli onkojenik tipler belirtildiği gibi servikal, penil, anal, vajinal, vulvar ve orofaringeal kanserler ile ilişkilendirilmektedir [9]. Alfa cinsine ait HPV enfeksiyonları, serviks ve anüsteki skuamöz intraepitelyal lezyonların ve kanserlerin neredeyse tamamı ile açıkça ilişkilendirilmiştir. Bu kanserlerle ilişkili HPV tiplerinden en yaygın görülen HPV 16, kansere ilerleme açısından en yüksek riske sahiptir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazinin bir formu olan intraepitelyal skuamöz hücreli karsinom Bowen hastalığı hem genital hem de ekstragenital formlara sahiptir ve el-ayak parmaklarında, avuç içlerinde ve genital mukozada oluşabilmektedir. Bu lezyonlardan HPV 16, 18, 31, 32 ve 34 dahil çok sayıda HPV tipi izole edilmiştir [27].

### **Korunma Yöntemleri**

HPV enfeksiyonları çoğunlukla bağışıklık sistemi güçlü hastalar tarafından 2 yıl içinde vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Ancak onkojenik veya yüksek riskli tiplerle kalıcı enfeksiyonlar prekanseröz lezyonlara ve kansere yol açabilmektedir [28]. Etkili birincil (HPV aşısı) ve ikincil (tarama programları) korunma yaklaşımları servikal kanser başta olmak üzere HPV ile ilişkili kanserler ve hastalıkların önlenmesinde önem taşımaktadır. HPV'de birincil korunma yöntemleri arasında tek eşli cinsel yaşam, ilk cinsel ilişki yaşının geciktirilmesi, bariyer yöntemlerin kullanımı gibi cinsel bulaş risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve profilaktik HPV aşısı uygulamaları yer almaktadır [12,29]. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan iki değerlikli aşısı (Cervarix®) HPV 16, 18'e karşı koruyucu, dört değerlikli aşısı (Gardasil®) HPV 16, 18, 11, 6'ya karşı koruyucu, dokuz değerlikli aşısı (Gardasil® 9) HPV 16, 18, 11, 6'ya ve HPV 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruyucu özelliindedir [28,30]. Tüm aşılar benzer düzeyde etkili kabul edilmektedir ve ciddi yan etkilere sebep olmamaktadır. Aşıların virüse maruziyetten önce protokole göre uygulanması durumunda neredeyse tam koruma sağladığı belirtilmektedir [5]. Kızlar için 9-26 yaş arası aşısı yapılabilir ve 11-12. yaşlarda rutin olarak önerilmektedir. Erkeklerde ise dört değerlikli ve dokuz değerlikli HPV aşıları, 9-21 yaş arası yapılabilir ve 11-12. yaşlarda rutin olarak aşılanma önerilmektedir. Genel olarak, aşılarından en yüksek yararı ilk cinsel aktiviteden önce uygulandıklarında elde edildiği için genç yaşta yapılmasını önerilmektedir [16]. Ancak İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi tarafından Gardasil® aşısı için onaylanan yaş aralığı kadınlarda ve erkeklerde 9-26 yaş aralığından 9-45 yaş aralığına genişletilmiştir [12]. Ayrıca genital siğili olan, HPV testi pozitif olan, genital prekanser öyküsü olan kişilere de HPV aşısı uygulanabilmektedir. HPV aşılması Türkiye'de henüz ulusal bağışıklama programında yer almamaktadır ancak son yıllarda kadınlarda aşılanma oranları artış göstermektedir [16]. Yapılan çalışmalarda, sünnetin diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile birlikte HPV enfeksiyonu için de koruyucu özellikte olduğu tespit edilmiştir [31,32]. Ayrıca sigara içenlerde HPV görülme sıklığının daha yüksek olması, genital siğilin vücuttan uzaklaştırılmasının daha güç olması ve tekrarlama olasılığının daha yüksek olması sebebiyle sigaranın bırakılması tavsiye edilmektedir [33,34].

İkincil korunma, tarama programlarının etkili uygulanması erken tanı ve tedaviye olanak sağlamaktadır. Sistemik ve nitelikli bir tarama programı altyapısı ve toplumda farkındalık oluşturulması HPV ile ilişkili rahatsızlıkların önlenmesinde önem taşımaktadır [29]. Ülkemizde, ulusal serviks kanseri tarama programı Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından 2014 yılından itibaren yürütülmektedir. Bu program çerçevesinde 30-65 yaş arası kadınlar 5 yıl aralıklarla Kanser Randevu Sistemi ya da telefon aracılığıyla sağlık kuruluşlarına davet edilmekte ve rahim ağzı sürüntüsü alınarak HPV DNA testi yapılmaktadır [35,36]. Kişinin geçmiş tarama sonuçları Aile Hekimliği Bilgi Sistemi üzerinden kontrol edilerek kişiye uygun zaman için randevu verilmektedir [36]. Ulusal tarama programında HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 bakılmaktadır. Riskli grup HPV tespit edilen kadınların rahim ağzı sürüntülerinden Pap Smear alınıp sitolojik inceleme yapılmaktadır. HPV testi pozitif olan kadınlar sitoloji değerlendirilmesi yapıldıktan sonra gerekli görülürse kadın doğum uzmanlarına yönlendirilmekte ve bu şekilde lezyonların erken dönem tedavisi yapılabilmektedir [35].

### **Güncel HPV Tedavi Yöntemleri**

HPV ile ilişkili servikal hastalıkların tam olarak tedavi edildiğini gösteren hiçbir veri yoktur.

Tedavinin birincil amacı semptomları iyileştirmek, siğillerin dönüşüm bölgesini ortadan kaldırmak ve gelecekteki muhtemel invaziv servikal kanser riskini azaltmaktır. HPV ile ilişkili hastalığın yönetimi ve tedavisi büyük ölçüde hastada mevcut olan HPV tiplerine, tercih edilen tedavi yöntemine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır [37]. HPV aşılmasının hastalığın önlenmesi ve yönetimi üzerine etkili olduğu bilirse de dış anogenital siğillerin topikal tedavisi hem görünür hem de görünmeyen (subklinik) lezyonlar için kaçınılmaz bir yöntem olarak kabul edilmektedir [38].

İmikumod makrofajları, interlökin-2, interferon- $\alpha$  ve diğer sitokinlerinin salgılanmasını uyaran bir bağışıklık düzenleyicidir [37]. FDA tarafından HPV tedavisi için onaylanan İmikumod %5 krem büyük ölçüde anogenital siğillerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tek kullanımlık saşeler halindeki İmikumod %5 kremin haftada üç kez uykudan önce doğrudan siğillere uygulanması ve 6-10 saat sonra sabun ve su ile yıkanıp vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Tedavinin siğil temizlenene kadar veya en fazla 16 hafta boyunca sürdürülmesi önerilmektedir [39]. Yapılan bir çalışmada dış anogenital siğilleri olan gebe kadınlarda İmikumod %5 kremin birinci basamak terapötik etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir ve ciddi advers etki, fetal ve/veya neonatal anormallik gözlenmemiştir. Sonuçlar, gebelikte anogenital siğil tedavisinde İmikumod kullanımının umut verici ve güvenilir olduğunu düşündürmektedir [40].

Onkojenik olmayan HPV'lerin neden olduğu dış genital siğillerin tedavisi için önerilen tedaviler arasında antimitotik bir ajan olan Podofilotoksin de yer almaktadır. Podofilotoksin (%0.5) uygulamasının, dış genital siğillerin tedavisinde hem güvenli hem de etkili olduğu gösterilmiştir [37,41,42].

Sinecateşin, *Camellia sinensis* türlerinin yeşil çay yapraklarından elde edilen, kaspaz yolunu aktive eden ve telomerazı inhibe eden çeşitli immünomodülatör ve antiproliferatif özelliklere sahip bir bileşiktir. Yapılan çalışmalar, topikal olarak uygulanan Sinecateşin merhemini (%10 ve %15) dış anogenital siğilleri temizlemek ve siğil oluşumunu engellemek için etkili, iyi tolere edilen, kendi kendine uygulanabilen bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir [37].

Gebelik sürecinde güvenle kullanılabilen %80-90 Triklorasetik asit çözeltisi, aşındırıcı özelliktedir ve tahta veya pamuk uçlu bir aplikatör ile doğrudan siğil yüzeyine uygulanması önerilmektedir. Ayrıca DNA sentezini bloke eden bir anti-metabolit olan 5-fluorourasil, yüzeysel bazal hücreli karsinom dahil olmak üzere neoplastik ve preneoplastik cilt rahatsızlıklarını tedavi etmek için %5'lik krem olarak kullanılmaktadır. Ancak diğer tedaviler başarısız olduğunda düşünülmesi önerilmektedir. İntralezyonel/topikal interferonun, anogenital siğiller tedavisinde sistemik kullanımına ilişkin kanıt yoktur ancak interferon-alfanın lokal uygulandığı çalışmaların bazılarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Topikal veya enjekte edilen intralezyonel interferon tedavilerinin plaseboya göre üstün temizleme sağladıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur [39].

Onkojenik HPV'lerin neden olduğu servikal prekanseröz lezyonların tedavisi için eksizyonel cerrahi yöntemler, kriyocerrahi (dondurma), koni biyopsi, konizasyon veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) olarak da adlandırılan elektrocerrahi ve lazer tedavisi de hekimler tarafından uygulanabilecek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Alternatif olarak fotodinamik tedavi (fotosensitizer olarak topikal 5-aminolevulinik asit ve ardından ışınlatma), bazı sınırlı dış genital siğil tedavileri için belirli durumlarda kullanılabilir [37]. Cerrahi birincil tedavi olarak kullanılabilir ve hastalar lokal anestezi altında tedavi edilebilmektedir. Dikkatli bir şekilde uygulandığında, basit cerrahi yaklaşımlar ile oldukça tatmin edici sonuçlar elde edilebilmektedir [39].

Bütün bu tedavi seçeneklerinin yanı sıra immün sistemi destekleyici çeşitli bitkisel ürünlerin kullanımının da HPV tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. *Hamamelis virginiana* kabuğu [43], *Ficus religiosa* kabuğu [44], *Phyllanthus emblica* meyvesi [45], genistein [46], *Bryophyllum pinnatum* yaprağı [47], *Pinellia pedatisecta* rizomu [48] ile yapılmış çalışmalar mevcuttur [49]. AHCC®, sahip olduğu antienflamatuvar, antikanser ve antiviral aktivite gibi farmakolojik etkileri sebebiyle HPV tedavisinde dikkat çeken alternatifler arasında yer almaktadır.

#### AHCC®

AHCC®, 1987 yılında Tokyo Üniversitesi Farmasötik Bilimler Fakültesi'nde yüksek tansiyonu düzenlemek için doğal bir ürün olarak geliştirilmiştir [50,51]. AHCC®, Basidiomycete mantar ailesinden yenilebilir bir mantar olan *Lentinula edodes*'in asetillenmiş  $\alpha$ -1,4-glukanlar bakımından

zenginleştirilmiş, standartlaştırılmış, kültürlenmiş bir özütüdür [52-55]. Polisakkarit, amino asit, lipit ve minerallerin karışımını içeren AHCC® besin takviyesi olarak kullanılmaktadır [52]. İçeriğindeki oligosakkaritlerin yaklaşık %20'sini oluşturan düşük moleküler kütleli (5 kDa) sahip  $\alpha$ -1,4-glukan tipinin asetillenmiş formları, AHCC®'nin ana aktif bileşeni olarak kabul edilmektedir [56]. AHCC®'nin insan ve hayvanların bağışıklık hücreleri üzerindeki etkileri, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilmiş olup bağışıklık sistemini modüle ederek enfeksiyonlara ve malignitelere karşı konağı savunmada takviyesinin faydalı olabileceği üzerine durulmaktadır [57]. Yapılan çalışmalarla, AHCC®'nin viral ve bakteriyel enfeksiyona karşı direnci, doğal öldürücü hücre aktivitesini, dendritik hücre fonksiyonu artırarak bağışıklık fonksiyonu üzerinde olumlu etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan, antikanser, antiviral, antienflamatuar özelliklere sahip olduğunu, diyabet ve karaciğer hasarının başlamasını önlediğini ve bağışıklık tepkisini geliştirdiğini göstermiştir [53].

### AHCC®'nin Antiviral Aktivitesi

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, insan eş değeri dozlarda AHCC® takviyesinin influenza virüsü enfeksiyonunun semptomlarını hafiflettiği, sağkalım oranını artırdığı, doğal öldürücü hücre aktivitesini uyardığı, virüsün akciğerlerden daha hızlı temizlenmesini sağladığı ve sonuç olarak iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. AHCC® takviyesinin bağışıklığı modüle ederek influenza virüsü enfeksiyonu da dahil olmak üzere geniş bir akut enfeksiyon yelpazesinde hastaların sağkalımını artırdığı bilinmektedir [57,58]. Ayrıca AHCC®'nin tek başına kuş gribini önleyici etki göstermediği fakat aşı ile kombinasyonun hastalığın önlenmesinde faydalı olabileceği sonucunu varılmıştır [59]. Başka bir çalışmada ise AHCC®'nin genç ve yaşlı farelerde Batı Nil Virüsü enfeksiyonuna karşı koruyucu konak bağışıklık tepkilerini artırdığını gösterilmiştir. AHCC® ile diyet takviyesinin, Batı Nil Virüsüne duyarlı kişiler için potansiyel olarak immünoterapötik olabileceği ortaya konmuştur [60].

Sonuç olarak, AHCC®'nin, çeşitli enfeksiyon etkenlerine karşı konakçı sağkalımının artırarak, enfeksiyon şiddetini azaltarak ve iyileşme süresini kısaltarak antiviral etki açığa çıkartabileceği ileri sürülmektedir [61].

### AHCC®'nin Antienflamatuar Etkisi

Sıçanlarda trinitrobenzen-sülfonik asit kolit modelinde AHCC®'nin antienflamatuar etkisinin incelendiği bir çalışmada AHCC® takviyesinin kolon inflamasyonunu hafifleterek sıçan ağırlığını, gıda alımını, hasar skorunu, nekrozun uzamasını, kolon ağırlığını, kolon ağırlık/boy oranını, miyeloperoksidaz ve alkalik fosfataz aktivitelerini, glutatyon konsantrasyonunu ve proenflamatuar sitokin ve kemokinlerin (İnterlökin-1 $\beta$ , interlökin-1 reseptör antagonisti, tümör nekroz faktörü (TNF) ve monosit kemoatraktan protein-1) ekspresyonunu iyileştirmiştir. Kolon mikroflorası çalışmasında ise AHCC® ile tedavi edilen sıçanların daha yüksek aerobik ve laktik asit bakteri sayılarının yanı sıra daha yüksek bifidobakteri sayısına sahip olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada AHCC®'nin antienflamatuar etkisinin seviyesi sülfasalazin (200 mg/kg) ile benzerlik göstermiştir [62]. Çalışmaların sonuçları, AHCC®'nin muhtemelen prebiyotik etkisine bağlı olarak bağırsaklarda antienflamatuar etki açığa çıkardığı ve inflamatuvar bağırsak hastaları için fonksiyonel gıdalar tasarlamak adına yararlı olabileceğini göstermektedir [56].

*Trichinella* ile enfeksiyon, bağırsak fazının başlangıcında tip 1 yardımcı T hücrelerinin (Th1) yanıtının indüklenmesi ve ardından parazitin atılması için gerekli olan baskın bir tip 2 yardımcı T hücrelerinin (Th2) yanıtının ortaya çıkması ile karakterize edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, *Trichinella spiralis* enfeksiyonunun murin modelinde AHCC® hem Th1 hem de Th2 sitokinlerinin ekspresyon seviyelerini modüle etmiş ve histolojik hasar skorunu azaltarak immunomodülatör etki açığa çıkarmıştır. Ayrıca AHCC® ile tedavi edilen hayvanlarda *Trichinella spiralis*'in yetişkin sayısını azaltmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AHCC® tedavisi ile kombine edilen yarım doz albendazolün parazit yükü değerlendirmesini standart albendazol tedavisine benzer şekilde azalttığını göstermektedir. AHCC® ile tedavi edilen farelerde parazit atılımının daha erken gerçekleştiği ve yetişkin sayısının azaldığı gözlemlenmiştir [63].

### AHCC®'nin Kanser Tedavisindeki Rolü

Gemsitabin ile kemoterapi uygulanan, pankreas veya safra yolları adenokarsinomu olan rezeke

edilemeyen yirmi-seksen yaş arası hastalarda yapılan çalışma, AHCC®'nin tat değişikliğini iyileştirerek kemoterapi sırasında beslenme durumunun korunmasına yardımcı olabileceğini ve kemoterapinin neden olduğu yan etkileri hafifletebileceğini göstermektedir [64].

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada, AHCC®'nin oral olarak uygulanmasının sitozin arabinosidinin neden olduğu alopesinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sitozin arabinosidin ile tedavi edilen sıçanlarda saç foliküllerinde ciddi kayıplar görülürken, sitozin arabinosidin ve AHCC® ile tedavi edilen grupta foliküllerde hafif kayıplar görülmüştür. 6-merkaptopürin ve metotreksatın tedavisine eklenen AHCC®, farelerin vücut ağırlığını, eritrosit, lökositleri ve serum albümin seviyelerini önemli ölçüde artırmış, karaciğer hipertrofini ve dejenerasyonunu iyileştirmiş, serum glutamik oksaloasetik transaminaz, serum glutamik piruvik transaminaz ve karaciğer ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitelerini normalleştirmiştir. Sonuç olarak AHCC®'nin birlikte uygulanması, sitozin arabinosidin, 6-merkaptopürin ve metotreksat ile ilişkili yan etkileri önemli ölçüde azaltmıştır [65]. Ayrıca AHCC®'nin paklitaksel ve sisplatin ile tedavinin sebep olduğu hepatotoksisite, nefrotoksisite ve hematopoetik toksisiteyi iyileştirebileceği gösterilmiştir [66]. Dolayısıyla, AHCC®'nin kemoterapiye bağlı hepatotoksisite, nefrotoksisite, kemik iliği baskılanması ve genel mortaliteyi önemli ölçüde hafiflettiğine dair veriler kemoterapi gören kanser hastalarının yaşam kalitesinin ve refahının artmasına katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir [67].

AHCC®'nin kemoterapiye bağlı yan etkileri azaltmanın yanı sıra antikanser aktivite gösterebileceğini ortaya atan çalışmalar bulunmaktadır. Baş ve boyun, karaciğer, akciğer, yumurtalık, kolorektal ve hematolojik dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde immünomodülatör etkilere ve antikanser etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak AHCC®'nin tamamlayıcı ve alternatif bir antikanser tedavi olarak geliştirilebilmesi için bu etkilerine aracılık eden mekanizmaların kapsamlı bir şekilde incelenmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [68].

#### AHCC®'nin HPV Tedavisindeki Rolü

Yapılan bir çalışmada, AHCC® ile günlük tedavinin HPV 16 ve HPV 18 ekspresyonu üzerindeki etkileri ve ksenograft fare modeli kullanılarak servikal tümör büyümesini önleyip önlemeyeceğini veya geciktirip geciktirmeyeceğini değerlendirilmiştir. Sürekli *in vitro* AHCC® maruziyet ile sürekli HPV baskılanması gözlenmiştir. *In vivo* hayvan çalışmalarında ise, HPV ekspresyonu 90 gün boyunca günde bir kez 0,25 mL steril su içinde verilen 50 mg/kg AHCC® dozlamasıyla ortadan kaldırılmış ve tedaviden 30 gün sonra hiçbir HPV ekspresyonu tespit edilmemiştir. Buna ek olarak, AHCC® günlük tedavisi, tedavi edilmeyen kontrole kıyasla HPV 16 ve HPV 18 pozitif tümör büyümesinde %15.9'luk bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. AHCC®, HPV negatif tümörlerinin büyüme oranını etkilemiştir. Sonuç olarak, bu veriler günlük AHCC® dozunun HPV 16 ve HPV 18 enfeksiyonlarını ortadan kaldırmaya yardımcı olduğunu ve HPV ile ilişkili servikal kanserin önlenmesinde bir rolü olabileceğini göstermektedir. Ayrıca AHCC®'nin rahim ağzı kanseri için birincil tedavi rejimlerine eklenmesi potansiyel olarak yanıt oranlarını artırabileceği ve nüksü önleyebileceği düşünülmektedir [69].

Melanom modeli geliştirilen farelerle yapılan bir çalışmada, AHCC® tedavisi sonrası antijenlere karşı özgüllüğü olan T lenfosit alt tiplerinden CD4+T ve CD8+T hücrelerinin aktivasyonunun ve çoğalmasının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu durum, tümör antijenlerini hedef alan CD8+T hücrelerinin sayısında artışla beraber özellikle de tümör antijenlerine yanıt olarak üretilen interferon-gama seviyesinde yükselmeye sebep olmuştur. AHCC® uygulaması aynı zamanda öldürücü hücrelerin ve interlökin-12 seviyelerinin yükselmesine yol açmıştır. AHCC®'nin immünomodülatör aktivitesi ve enfeksiyöz patojenlere yanıt olarak bağışıklık üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle kalıcı bir yanıtla inatçı, yüksek riskli HPV enfeksiyonlarını ortadan kaldırmada faydalı olduğu düşünülmektedir [70].

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 21 sağlıklı gönüllüye 4 hafta boyunca her gün 3g plasebo veya AHCC® takviyesi verilmiştir ve AHCC®'nin dendritik hücre sayısı ve fonksiyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. AHCC® kullanımının doğuştan gelen bağışıklık sistemi ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında haberci olarak çalışan immün hücrelerden olan dendritik hücrelerinin sayısında ve miyeloid dendritik hücrelerin fonksiyonunda kontrol grubuna göre önemli artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Ancak interlökin-2, interlökin-4, interlökin-6, interlökin-10, interferon-gama ve doğal öldürücü hücrelerin seviyesinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada, elde edilen verilerden yola çıkılarak AHCC®'nin bağışıklıkta spesifik etkisinin dendritik hücre sayısı

ve miyeloid dendritik hücrelerin fonksiyonları üzerindeki iyileştirici etkisi olduğu öne sürülmüş ve viral enfeksiyonun yanı sıra kanserin ilerlemesine karşı da koruma sağlamak için yararlı olabileceğine işaret edilmiştir [71].

Her biri kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan onar kadın hastadan oluşan iki pilot çalışma yapılmıştır. Birinci çalışmada hastalar günde bir kez 3g AHCC® takviyesini 5 hafta-6 ay arası kullanırken, ikinci çalışmadaki hastalar ise günde bir kez 1g AHCC® takviyesini 6-8 ay boyunca kullanmıştır. 3-6 aylık günde 3g AHCC® kullanımından sonra 6 hastadan 4'ünde (%66.7) ve 7 aylık günde 1g AHCC® kullanımından sonra 9 hastanın 4'ünde (%44) yüksek riskli HPV enfeksiyonunun temizlendiği doğrulanmıştır. HPV enfeksiyonu temizlenenlerde interferon-betanın 25 pg/mL'nin altına baskılandığı gözlenmiştir. İki pilot çalışmadan elde edilen ön veriler, AHCC® takviyesinin yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının başarılı bir şekilde temizlenmesi için konakçı bağışıklık sistemini desteklediğini göstermiştir [72].

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz II çalışmasında (CTN:NCT02405533) 30 yaşın üzerinde, 2 yıldan uzun süredir kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonu olduğu doğrulanmış 50 kadında AHCC®'nin HPV tedavisindeki rolü incelenmiştir. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası AHCC® takviyesi alırken ve AHCC® takviyesinin tamamlanmasından sonra 3, 6 ve 12 ay boyunca sürdürülen HPV DNA negatif test sonuçlarıyla belirlenen kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonunun temizlenmesini, plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırmalı bir şekilde değerlendirmek olarak belirlenmiştir. 12 ay sonunda HPV durumu ve bağışıklık göstergelerini değerlendirmek için çalışmanın körlüğü kaldırılmıştır. Hastalar 12 ay boyunca günde bir kez plasebo uygulanan (n=25) ve 6 ay boyunca günde bir kez aç karnına 3g AHCC® verilip ardından 6 ay plasebo uygulanan gruplara (n=25) randomize edilmiştir. 12 ay (6 ay AHCC® + 6 ay plasebo) sonrasında AHCC® takviyesi uygulanan grupta HPV DNA negatif olan kişiler, HPV DNA negatif kaldıklarını doğrulamak ve yanıtın kalıcılığını değerlendirmek için 6 ay daha izlenirken, HPV DNA pozitifler ise tedavi başarısızlığı veya yanıtınsızlığı sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Plasebo uygulanan gruptan 12 ay sonra HPV pozitif olan hastalara (n=12) ise toksisitesi ve etkinliği hakkında daha fazla bilgi edinmek için körleme yapılmadan AHCC® uygulanmaya devam edilmiştir. AHCC® uygulanan gruptan 3 kişi çalışma merkezine gelemedikleri ve plasebo uygulanan gruptan ise 6 kişi 6 ay sonunda hala HPV DNA pozitif kalmaları gerekçesiyle ayrılmak istedikleri için kontrol randevularını tamamlamamış ve analiz dışı bırakılmıştır. Böylece, uyunc sağlayamayan 9 kişinin ayrılması ile çalışma 41 kişi ile tamamlanmıştır. AHCC® takviyesi alan 22 hastanın 14'ü (%63.6) 6 ay sonra HPV RNA/HPV DNA negatif ve 8'i (%36.3) HPV RNA/HPV DNA pozitif çıkmıştır. Takviye durdurulduktan 12 ay sonra 14 hastanın 9'u (%64.3) HPV RNA/HPV DNA negatif olarak belirlenmiştir. Plasebo uygulanan 19 hastanın ise 2'sinde (%10.5) 12. ayda HPV RNA/HPV DNA negatif çıkmıştır ve 12 ay izlem süresinin sonunda 17 hastada (%89.5) HPV RNA/HPV DNA pozitifliği devam etmiştir. Körleme yapılmadan plasebo grubundan 12 hastaya uygulanan 6 aylık AHCC takviyesi sonrasında hastaların %50'sinde (n=6) HPV RNA/HPV DNA negatif çıkmıştır. AHCC® takviyesi alan toplam 34 hastanın %58.8'i kalıcı HPV enfeksiyonunun temizlenmesi için yapılan uygulamaya yanıt vermiştir. Hastalarda her 3 ayda bir uyunc, HPV RNA/HPV DNA testlerinin yanı sıra interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gama, T lenfositleri ve doğal öldürücü hücre seviyelerini içeren bağışıklık göstergeleri değerlendirilmiştir. AHCC® takviyesi alan ve HPV enfeksiyonundan kalıcı olarak kurtulan kadınlarda interferon-gama ve T lenfosit seviyesinde artış gözlenmiştir. AHCC®'nin, enfeksiyon ile beraber aşırı uyarılmış interferon-beta seviyesini düşürerek, negatif geri bildirim mekanizması ile kronik viral kanalların temizlenmesi için gerekli interferon-gama ve T lenfositlerinin salınımını artırdığı belirtilmektedir. Kronik olarak HPV ile enfekte bireylerde interferon-beta düzeyi  $60.5 \pm 37.6$  pg/ml iken AHCC® takviyesi alan kadınlarda interferon-betanın 20 pg/ml'nin altına kadar baskılanması, T lenfositleri ve interferon-gamadaki artış ve HPV enfeksiyonlarının kalıcı olarak temizlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, doğal öldürücü hücrelerin seviyesinde de artış gözlemlenmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, günde bir kez 3 g AHCC®'nin, inatçı HPV enfeksiyonlarını ortadan kaldırmak için interferon-beta seviyesinde azalışla beraber interferon-gama ve T lenfosit seviyesinde yükselişe ve doğal öldürücü hücre sayısında artışa sebep olarak konakçı bağışıklık sistemini desteklemede etkili olduğunu ve önemli bir yan etki bildirilmeden iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu faz II çalışması ayrıca daha önce yapılan iki pilot çalışmada da ifade edilen 20 pg/ml'den düşük interferon-beta düzeylerinin yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasıyla



korelasyonunu doğrulamıştır. Böylece hem HPV enfeksiyon durumuna hem de hedef interferon düzeyine göre takviye süresini optimize edilmesi ve kişiselleştirilmesi yönünde gelecekteki araştırmalara fırsat sunulmuştur [54].

AHCC®'nin, hastalıklarla mücadeleye yardımcı olmak için vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanan bir tedavi olan immünoterapi olarak çalıştığı düşünülmektedir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, AHCC®'nin vücudun enfeksiyonlara etkili bir şekilde yanıt vermesini ve tümörlerin çoğalmasını engellemesini sağlayan doğal öldürücü hücrelerin, dendritik hücrelerin ve sitokinlerin sayısını ve/veya aktivitesini, nitrik oksit salımını artırdığı gösterilmiştir. Ancak AHCC®'nin HPV eradikasyonunda kullandığı etki mekanizmalarının daha detaylı incelenmesi için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır [71].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın görülen ve kanserle ilişkilendirilen ana virüs olan HPV, halk sağlığına yönelik dünyadaki en büyük tehditler arasında görülmektedir. HPV ilişkili hastalıkların önlenmesinde erken teşhis için tarama testleri, aşılar ve erken tedavi ön plana çıkmaktadır. Güncel tedavi seçenekleri, hastalığın eradikasyonu için yetersiz kalsa da özellikle erken başlanıldığında semptomların baskılanmasında ve olası kötü huylu hastalıkların gelişmesini önlemede başarılı olmaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin yanı sıra çeşitli doğal bileşiklerin kullanımının da HPV tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Hastalığın eradikasyonunda dahi etkili olabileceği öne sürülen AHCC® aralarında en dikkat çekici bileşiktir ve üzerinde çok sayıda klinik ve klinik öncesi çalışma bulunmaktadır. AHCC® takviyesinin, HPV enfeksiyonlarının temizlenmesi için konakçı bağışıklık sistemini destekleme potansiyeline sahip olduğunu ve önemli bir yan etkiye sebep olmadan hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. AHCC®'nin, HPV enfeksiyonu üzerindeki kalıcı sonuçlarını optimize etmek ve kullandığı etki mekanizmalarını aydınlatmak için daha fazla değerlendirme gerektirmektedir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: H.E.; Tasarım: Z.K., H.E.; Denetim: H.E.; Kaynaklar: Z.K., C.B., H.E.; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: Z.K., C.B., H.E.; Literatür Taraması: Z.K., C.B., H.E.; Makalenin Yazılması: Z.K., C.B., H.E.; Kritik İnceleme: Z.K., C.B., H.E.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Steben, M., Duarte-Franco, E. (2007). Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecologic Oncology*, 107(2), 2-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Letafati, A., Sakhavarz, T., Khosravinia, M.M., Ardekani, O.S., Sadeghifar, S., Norouzi, M., Naseri, M., Ghaziasadi, A., Jazayeri, S.M. (2023). Exploring the correlation between progression of human papillomavirus infection towards carcinogenesis and nutrition. *Microbial Pathogenesis*, 106302. [\[CrossRef\]](#)
3. Moens, U. (2018). Human polyomaviruses and papillomaviruses. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2360. [\[CrossRef\]](#)
4. Heidegger, I., Borena, W., Pichler, R. (2015). The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Research*, 35(5), 2513-2519.
5. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., De Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B.J., Stanley, M.A., Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-20. [\[CrossRef\]](#)
6. Sabol, I., Smahelova, J., Klozar, J., Mravak-Stipetic, M., Gheit, T., Tommasino, M., Grce, M., Tachezy, R. (2016). Beta-HPV types in patients with head and neck pathology and in healthy subjects. *Journal of Clinical Virology*, 82, 159-165. [\[CrossRef\]](#)
7. Nicolae, I., Tampa, M., Mitran, C., Ene, C.D., Mitran, M., Matei, C., Musetescu, A., Pituru, S., Pop, C.S.,

- Georgescu, S.R. (2017). Gamma-glutamyl transpeptidase alteration as a biomarker of oxidative stress in patients with human papillomavirus lesions following topical treatment with sinecatechins. *Farmacia*, 65(4), 617-623.
8. Harden, M.E., Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 3-12. [\[CrossRef\]](#)
  9. Dunne, E.F., Park, I.U. (2013). HPV and HPV-associated diseases. *Infectious Disease Clinics*, 27(4), 765-778. [\[CrossRef\]](#)
  10. Soheili, M., Keyvani, H., Soheili, M., Nasser, S. (2021). Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 65. [\[CrossRef\]](#)
  11. Bruni, L., Albero, G., Rowley, J., Alemany, L., Arbyn, M., Giuliano, A.R., Markowitz, L.E., Broutet, N., Taylor, M. (2023). Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 11(9), e1345-e1362. [\[CrossRef\]](#)
  12. Akalın, A. (2022). Human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar. *Androloji Bülteni*, 24(2), 133-139. [\[CrossRef\]](#)
  13. Altun, Z., Yarkın, F., Vardar, M.A., Uğuz, A.H. (2011). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran kadınlarda genital human papillomavirus enfeksiyon prevalansı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 31(2), 307-314. [\[CrossRef\]](#)
  14. Yıldırım, D., Yıldırım, M.E., Bakıcı, M.Z. (2013). Sivas bölgesinde yaşayan kadınlarda servikal örneklerde human papillomavirus pozitifliği ve genotiplerinin sıklığı. *Fırat Tıp Dergisi*, 18(2), 94-97.
  15. Alışkan, H.E., Şanlı, Ö.Ö., Bolat, F.A., Yağınç, D.A., Toprak, U. (2023). Adana ilinde insan papilloma virüs (hpv) genotip prevalansı ve dağılımının belirlenmesi: 2014-2021 yılları arası hastane temelli bir çalışma. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 57, 119-133. [\[CrossRef\]](#)
  16. Altay-Kocak, A., Kazancı, F., Dogu-Tok, C., Onan, A., Erdem, O., Ozkan, S., Bozdayı, G. (2022). The prevalence and distribution of human papillomavirus in 4267 turkish women with or without cervical lesions: A hospital-based study. *Journal of Medical Virology*, 94(10), 5026-5032. [\[CrossRef\]](#)
  17. Onal, M., Katirci, Y., Kocaman, A., Yıldız, C. (2022). Evaluation of cervical smear screening and colposcopy assessments at a tertiary obstetrics and gynecology center in the blacksea region of Turkey: Retrospective chart-review of the last 5 years. *Medicine Science*, 11(4), 1625-1629. [\[CrossRef\]](#)
  18. Petca, A., Borislavski, A., Zvanca, M.E., Petca, R.C., Sandru, F., Dumitrascu, M.C. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), 1-1. [\[CrossRef\]](#)
  19. Avcı, G.A., Bozdayı, G. (2013). Human papillomavirus. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, (3), 136-144. [\[CrossRef\]](#)
  20. Hirth, J. (2019). Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: A review of the literature. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(1), 146-155. [\[CrossRef\]](#)
  21. Liu, Z., Rashid, T., Nyitray, A.G. (2015). Penises not required: A systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sexual Health*, 13(1), 10-21. [\[CrossRef\]](#)
  22. Wierzbicka, M., San Giorgi, M.R.M., Dikkers, F.G. (2023). Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma-A review. *Reviews in Medical Virology*, 33(1), e2337. [\[CrossRef\]](#)
  23. Weyandt, G.H., Tollmann, F., Kristen, P., Weissbrich, B. (2011). Low risk of contamination with human papilloma virus during treatment of condylomata acuminata with multilayer argon plasma coagulation and CO<sub>2</sub> laser ablation. *Archives of Dermatological Research*, 303(2), 141-144. [\[CrossRef\]](#)
  24. Ilmarinen, T., Auvinen, E., Hiltunen-Back, E., Ranki, A., Aaltonen, L.M., Pitkäranta, A. (2012). Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(11), 2367-2371. [\[CrossRef\]](#)
  25. Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A.B., Gissmann, L. (2006). HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24(3), 1-10. [\[CrossRef\]](#)
  26. Vinzón, S.E., Rösl, F. (2015). HPV vaccination for prevention of skin cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(2), 353-357. [\[CrossRef\]](#)
  27. Brianti, P., De Flammineis, E., Mercuri, S.R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*, 40(2), 80-85.
  28. Markowitz, L.E., Schiller, J.T. (2021). Human papillomavirus vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(Supplement\_4), 367-378. [\[CrossRef\]](#)
  29. Ocaktan, M.E. (2012). HPV aşılı ve Türkiye açısından bir değerlendirme. *Toplum ve Hekim*, 27(2), 118-

- 134.
30. Castle, P.E., Maza, M. (2016). Prophylactic HPV vaccination: Past, present, and future. *Epidemiology & Infection*, 144(3), 449-468. [\[CrossRef\]](#)
  31. Tobian, A.A., Serwadda, D., Quinn, T.C., Kigozi, G., Gravitt, P.E., Laeyendecker, O., Charvat, B., Ssempijja, V., Riedesel, M., Oliver, A.E., Nowak, R.G., Moulton, L.H., Chen M.Z., Reynolds, S.J., Wawer, M.J., Gray, R.H. (2009). Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1298-1309. [\[CrossRef\]](#)
  32. Backes, D.M., Bleeker, M.C.G., Meijer, C.J.L.M., Hudgens, M.G., Agot, K., Bailey, R.C., Ndinya-Achola, J.O., Hayombe, J., Hogewoning, C.J.A., Moses, S., Snijders, P.J.F., Smith, J.S. (2012). Male circumcision is associated with a lower prevalence of human papillomavirus associated penile lesions among Kenyan men. *International Journal of Cancer*, 130(8), 1888-1897. [\[CrossRef\]](#)
  33. Kaderli, R., Schnuriger, B., Brugger, L.E. (2014). The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *International Journal of Colorectal Disease*, 29(8), 899-908. [\[CrossRef\]](#)
  34. Umutoni, V., Schabath, M.B., Nyitray, A.G., Wilkin, T.J., Villa, L.L., Lazcano-Ponce, E., Giuliano, A.R., Sudenga, S.L. (2022). The association between smoking and anal human papillomavirus in the HPV infection in men study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 31(8), 1546-1553. [\[CrossRef\]](#)
  35. Erdoğan, P., Akkaya, F. (2022). Ulusal serviks kanseri tarama programının mevsimsellik ve demografik eğilimleri: COVID-19 pandemisinin etkisi. *Turkish Journal of Public Health*, 20(1), 152-163. [\[CrossRef\]](#)
  36. Yash, G. (2022). Türkiye’de servikal kanser tarama programı saha değerlendirmesi. *Sağlık ve Toplum*, 32(3), 14-22.
  37. Khairkhan, N., Bolhassani, A., Najafipour, R. (2022). Current and future direction in treatment of HPV-related cervical disease. *Journal of Molecular Medicine*, 100(6), 829-845. [\[CrossRef\]](#)
  38. Tatti, S., Swinehart, J.M., Thielert, C., Tawfik, H., Mescheder, A., Beutner, K.R. (2008). Sincatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 111(6), 1371-1379. [\[CrossRef\]](#)
  39. Gilson, R., Nugent, D., Werner, R.N., Ballesteros, J., Ross, J. (2020). 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(8), 1644-1653. [\[CrossRef\]](#)
  40. Ciavattini, A., Tsioglou, D., Vichi, M., Di Giuseppe, J., Cecchi, S., Tranquilli, A.L. (2012). Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(7), 873-876. [\[CrossRef\]](#)
  41. Krogh, G.V., Hellberg, D. (1992). Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women: A placebo-controlled, double-blind study. *Sexually Transmitted Diseases*, 19(3), 170-174. [\[CrossRef\]](#)
  42. Beutner, K.R., Wiley, D.J., Douglas, J.M., Tyring, S.K., Fife, K., Trofatter, K., Stone, K.M. (1999). Genital warts and their treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 28(Supplement\_1), 37-56. [\[CrossRef\]](#)
  43. Theisen, L.L., Erdelmeier, C.A.J., Spoden, G.A., Boukhallouk, F., Sausy, A., Florin, L., Muller, C.P. (2014). Tannins from *Hamamelis virginiana* bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus. *PloS One*, 9(1), e88062. [\[CrossRef\]](#)
  44. Choudhari, A.S., Suryavanshi, S.A., Kaul-Ghanekar, R. (2013). The aqueous extract of *Ficus religiosa* induces cell cycle arrest in human cervical cancer cell lines SiHa (HPV-16 positive) and apoptosis in HeLa (HPV-18 positive). *PLoS One*, 8(7), e70127. [\[CrossRef\]](#)
  45. Mahata, S., Pandey, A., Shukla, S., Tyagi, A., Husain, S.A., Das, B.C., Bharti, A.C. (2013). Anticancer activity of *Phyllanthus emblica* Linn. (Indian gooseberry): Inhibition of transcription factor AP-1 and HPV gene expression in cervical cancer cells. *Nutrition and Cancer*, 65(sup1), 88-97. [\[CrossRef\]](#)
  46. Ghasemi, A., Soleimanjahi, H., Razeghi, S., Gorji, A., Tabaraei, A., Moradi, A., Alizadeh, A., Vakili, M.A. (2012). Genistein induces a protective immunomodulatory effect in a mouse model of cervical cancer. *Iranian Journal of Immunology*, 9(2), 119-127.
  47. Mahata, S., Maru, S., Shukla, S., Pandey, A., Mugesh, G., Das, B.C., Bharti, A.C. (2012). Anticancer property of *Bryophyllum pinnata* (Lam.) Oken. leaf on human cervical cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 1-11. [\[CrossRef\]](#)
  48. Li, G.L., Jiang, W., Xia, Q., Chen, S.H., Ge, X.R., Gui, S.Q., Xu, C.J. (2010). HPV E6 down-regulation and apoptosis induction of human cervical cancer cells by a novel lipid-soluble extract (PE) from *Pinellia pedatisecta* Schott *in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 56-64. [\[CrossRef\]](#)
  49. Yarnell, E. (2015). Herbs against human papillomavirus. *Alternative and Complementary Therapies*, 21(2), 71-76. [\[CrossRef\]](#)
  50. Kenner, D. (2001). *The Japanese Medicinal Mushroom Immune Enhancer: AHCC®*, UT: Woodland Publishing, Pleasant Grove, pp.1-32.

51. Ali, H.Z., Mubarak, R. (2012). Active hexose correlated compound improved the gingival integrity of albino rats. *Journal of American Science*, 8(6), 69-78.
52. Fujii, H., Nishioka, N., Simon, R.R., Kaur, R., Lynch, B., Roberts, A. (2011). Genotoxicity and subchronic toxicity evaluation of active hexose correlated compound (AHCC®). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59(2), 237-250. [\[CrossRef\]](#)
53. Shin, M.S., Park, H.J., Maeda, T., Nishioka, H., Fujii, H., Kang, I. (2019). The effects of AHCC®, a standardized extract of cultured *Lentinula edodes* mycelia, on natural killer and T cells in health and disease: Reviews on human and animal studies. *Journal Of Immunology Research*, 2019, 1-7. [\[CrossRef\]](#)
54. Smith, J.A., Gaikwad, A.A., Mathew, L., Rech, B., Faro, J.P., Lucci III, J.A., Bai, Y., Olsen, R.J., Byrd, T.T. (2022). AHCC® supplementation to support immune function to clear persistent human papillomavirus infections. *Frontiers in Oncology*, 12, 881902. [\[CrossRef\]](#)
55. Singh, A., Adam, A., Rodriguez, L., Peng, B.H., Wang, B., Xie, X., Shi, P.Y., Homma, K., Wang, T. (2023). Oral supplementation with AHCC®, a standardized extract of cultured *lentinula edodes* mycelia, enhances host resistance against SARS-CoV-2 infection. *Pathogens*, 12(4), 554, 1-13. [\[CrossRef\]](#)
56. Daddaoua, A., Martinez-Plata, E., Lopez-Posadas, R., Vieites, J.M., González, M., Requena, P., Zarzuelo, A., Suárez, M.D., Medina F.S., Martinez-Augustin, O. (2007). Active hexose correlated compound acts as a prebiotic and is antiinflammatory in rats with haptan-induced colitis. *The Journal of Nutrition*, 137(5), 1222-1228. [\[CrossRef\]](#)
57. Ritz, B. (2011). Active hexose correlated compound (AHCC®) and immune outcomes in humans: A review. *Natural Medicine Journal*, 3(1), 3-7.
58. Nogusa, S., Gerbino, J., Ritz, B.W. (2009). Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. *Nutrition Research*, 29(2), 139–143. [\[CrossRef\]](#)
59. Nishioka, H., Fujii, H., Wakame, K., Sun, B. (2007). Preventive effect of AHCC for avian influenza virus. In 15th International Symposium of the AHCC Research Association, Saporro, Japan.
60. Wang, S., Welte, T., Fang, H., Chang, G.J., Born, W.K., O'Brien, R.L., Sun, B., Fujii, H., Kosuna, K., Wang, T. (2009). Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice. *The Journal of Nutrition*, 139(3), 598-602. [\[CrossRef\]](#)
61. Ulbricht, C., Brigham, A., Bryan, J.K., Catapang M., Chowdary, D., Costa, D., Culwell, S., D'Auria, D., Giese, N., Iovin, R., Isaac, R., Juturu, V., Liu, A., Mintzer, M., Rusie, E., Shaffer, M., Windsor, R.C. (2013). An evidence-based systematic review of active hexose correlated compound (AHCC) by the natural standard research collaboration. *Journal of Dietary Supplements*, 10(3), 264-308. [\[CrossRef\]](#)
62. Fernández, J., Redondo-Blanco, S., Gutiérrez-del-Río, I., Miguélez, E.M., Villar, C.J., Lombo, F. (2016). Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *Journal of Functional Foods*, 25, 511-522. [\[CrossRef\]](#)
63. López-Cauce, B., Urquía, A., Menchén, L., Homma, K., Bolás-Fernández, F., García-Rodríguez, J.J., Puerto, M. (2022). *Lentinula edodes* extract increases goblet cell number and Muc2 expression in an intestinal inflammatory model of *Trichinella spiralis* infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 112937. [\[CrossRef\]](#)
64. Yanagimoto, H., Satoi, S., Toyokawa, H., Yamamoto, T., Hirooka, S., Yamao, J., Matsui, Y., Kwon, A.H. (2009). P059 the beneficial effect of active hexose correlated compound (AHCC®), a health food component, in patients with pancreatic or biliary tract cancer who underwent chemotherapy. *Clinical Nutrition Supplements*, 2(4), 49-50. [\[CrossRef\]](#)
65. Sun, B., Wakame, K., Sato, E., Nishioka, H., Aruoma, O.I., Fujii, H. (2009). The effect of active hexose correlated compound in modulating cytosine arabinoside-induced hair loss, and 6-mercaptopurine-and methotrexate-induced liver injury in rodents. *Cancer Epidemiology*, 33(3-4), 293-299. [\[CrossRef\]](#)
66. Hirose, A., Sato, E., Fujii, H., Sun, B., Nishioka, H., Aruoma, O.I. (2007). The influence of active hexose correlated compound (AHCC®) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 222(2), 152-158. [\[CrossRef\]](#)
67. Shigama, K., Nakaya, A., Wakame, K., Nishioka, H., Fujii, H. (2009). Alleviating effect of active hexose correlated compound (AHCC®) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 8(1), 43-51.
68. Choi, J.Y., Lee, S., Yun, S.M., Suh, D.H., Kim, K., No, J.H., Jeong, E.H., Kim, Y.B. (2018). Active hexose correlated compound (AHCC®) inhibits the proliferation of ovarian cancer cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation. *Nutrition and Cancer*, 70(1), 109-115. [\[CrossRef\]](#)
69. Smith, J.A., Mathew, L., Gaikwad, A., Jaffari, M., Julius, J.M., Julius, J.M., Frumovitz, M., Dalrymple, J.L. (2011). Abstract B79: Evaluation of active hexose correlated compound (AHCC®) for the prevention

- or delay of tumor growth in human cervical cancer xenograft model. *Cancer Prevention Research*, 16(3), 300-307. [\[CrossRef\]](#)
70. Gao, Y., Zhang, D., Sun, B., Fujii, H., Kosuna, K.I., Yin, Z. (2006). Active hexose correlated compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 55, 1258-1266.
  71. Terakawa, N., Matsui, Y., Sato, S., Yanagimoto, H., Takahashi, K., Yamamoto, T., Yamao, J., Takai, S., Kwon, A.H., Kamiyama, Y. (2008). Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition and Cancer*, 60(5), 643-651. [\[CrossRef\]](#)
  72. Smith, J.A., Mathew, L., Gaikwad, A., Rech, B., Burney, M.N., Faro, J.P., Lucci III, J.A., Bai, Y., Olsen, R.J., Byrd, T.T. (2019). From bench to bedside: Evaluation of AHCC supplementation to modulate the host immunity to clear high-risk human papillomavirus infections. *Frontiers in Oncology*, 9, 173. [\[CrossRef\]](#)