

---

# **HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS ENFEKSİYONLARI EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA**

---

**Doç.Dr.AYŞE KILIÇ  
İ.Ü.İTF ÇOCUK SAĞLIĞI  
VE  
HASTALIKLARI  
Genel Pediatri/Sosyal Pediatri**

---

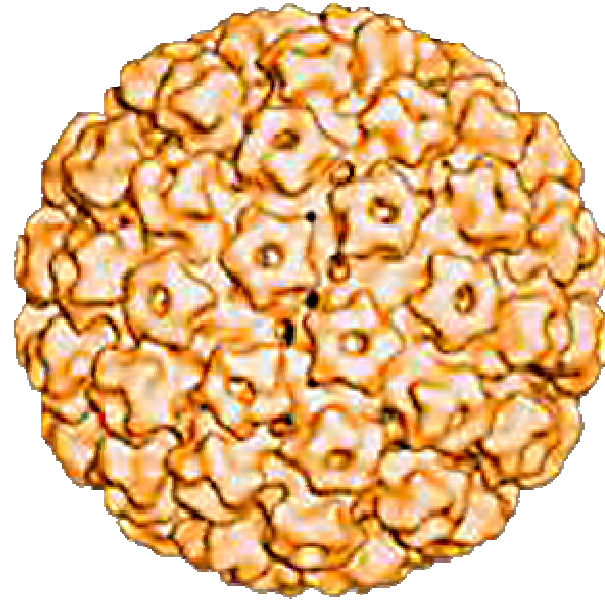
# SUNUM PLANI

- **HPV nedir, tipleri ve bulaş yolları nelerdir?**
  - **HPV'nin dünyadaki sıklığı nasıldır?**
  - **HPV'nin oluşturduğu hastalıklar ve risk faktörleri nelerdir?**
  - **Serviks kanserinin dünyadaki ve ülkemizdeki durumu**
  - **Serviks kanseri - HPV ilişkisi**
  - **HPV ve serviks kanserinden korunma**
  - **Aşının güncel durumu**
-

---

# Human Papillomavirus (HPV)

- **Çift sarmallı DNA nın**
- **7800 nükleotid parçası**
- **Tanımlanmış yaklaşık 80 infeksiif alt-tipden**
- **40'ı genital traktı infekte eder**



---

## Benign tümörler:

- **Deride yaygın siğiller,**
- **Anogenital siğiller,**
- **oral, faringeal papilloma ve**
- **Respiratuvar papillomatozis**



---

# HPV

- **DSÖ'ne göre tüm dünyada 730 milyon HPV ile enfekte insan olduğu tahmin edilmekte...**  
*(dünya nüfusunun % 9-13'ü)*
  - **HPV ile enfekte insanların çoğu genellikle hiçbir belirti olmadığından durumun farkında olmayabilirler.**
-

# Onkojenik ve Düşük Riskli HPV Tipleri

- 15 HPV tipi onkojenik olarak sınıflandırılmıştır.



Düşük riskli tipler, iyi huylu genital siğil yaparlar ve serviks kanseri ile bağlantılı değildir.

---

# HPV İnfeksiyonları

- **En yaygın görülen seksüel geçişli hastalık.**
  - **ABD de 20 milyon infekte kişi**
  - **Yılda 5.5 milyon yeni infeksiyon**
  - **Asemptomatik, gerçek prevalans bilinmiyor.**
  - **Tüm seksüel olarak aktif kişilerin % 75'i yaşamlarının bir döneminde infekte oluyorlar.**
-

---

# HPV İnfeksiyonları

- **Dünyada yeni infeksiyonların % 74 ü 15-24 yaş grubunda**
  - **Seksüel aktif adölesanların % 50 si cinsel yaşamın ilk 3 yılında infekte oluyor.**
-



# Mukoza HPV tipleri

- Onkojenik mutasyonuna göre HPV 3 tiptir.

Onkojenite	HPV tipleri
<b>Yüksek risk HPV tipleri</b>	<b>16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82</b>
<b>Düşük risk HPV tipleri</b>	<b>6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81</b>
<b>Muhtemel yüksek risk tipler</b>	<b>26, 53, 66</b>

---

# HPV Nasıl Bulaşır ?

- **Genital temas içeren herhangi bir cinsel aktiviteye giren herkes genital HPV'ye yakalanabilir.**
  - ***Virüsü cinsel ilişkiye girmeden edinmek de mümkün***
    - \* ***cilt ve mukoza teması ile***
-

---

# HPV Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

- **Kadınlar**
  - **Genç yaş ( pik 20–24 yaş grubu)**
  - **Hayat boyu eş sayısının fazla olması**
  - **Erken yaşta ilk cinsel ilişki**
-

# İLK DENEYİM 15-24 YAŞ ARASINDA YAŞANIYOR!



Dünyada ilk cinsel deneyim yaşının düştüğü, Türkiye'de de 15-24 yaş arasında cinsel ilişki yaşayanların (evlilik içi ve dışı) oranının yüzde 42,8 olduğu bildirildi. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, TBMM Kadın Erkek Fırsat Eşitliği Komisyonuna, "Dünya'da ve Türkiye'de Ergen Sağlığına" ilişkin saptanan verileri içeren bir rapor sundu.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), genç nüfusu yaş gruplarına göre, sıfır ile 18 yaş arasını "çocuk", 10-19 arasını Adölesan (Ergenlik), 15-24 arasını "gençlik", 10-24 yaş arasını da "genç insanlar" dönemi olarak sınıflandırdı. Örgüt, dünya nüfusunun bu dönemine ait 7 öncelik belirledi ve bunlardan sağlık problemlerini birinci sıraya başlıklarını, cinsellik, genel aktivite, gebelik riski, isteyerek düşükler, toplumda cinsiyet ayrımcılığı, cinsel şiddet, sigara, alkol ve madde kullanımı oluşturdu.

Dünya nüfusunun yüzde 20'sini oluşturan gençlerin karşılaştıkları riskler ve yeni durumlarda; ilk cinsel ilişki yaşının düşmekte olduğu, bu grup arasında kontraseptif (Doğum kontrol araçları) kullanımının oldukça düşük olduğu ve genellikle geleneksel yöntemlere başvurdukları belirlendi. Dünyadaki gebeliklerin yüzde 10'dan fazlasının ergenlik dönemine ait olduğu saptanırken, her yıl meydana gelen sağlıksız düşüklerin yüzde 25'e tekabül eden 4 milyonunun ergenlik döneminde yaşandığı bildirildi.

Her 20 gençten birinde HIV/AIDS dışında bir CYBE (Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar) görüldüğü ifade edilen raporda, yeni HIV/AIDS vakalarının yarısının 10-24 yaş grubu arasında olduğu kaydedildi. DSÖ verileri, her yıl 14 milyon ergen gebe doğumunun gerçekleştiğini, bu rakamın 12,8 milyonunun gelişmekte olan ülkelere ait olduğunu ortaya koydu.

HABERTÜRK

---

## Erkekler

- **Genç yaş (pik 25–29 yaş grubu)**
  - **Hayat boyu eş sayısının fazla olması**
  - **Sünnetsiz olmak**
-

---

# HPV İçin Diğer Risk Faktörleri-2

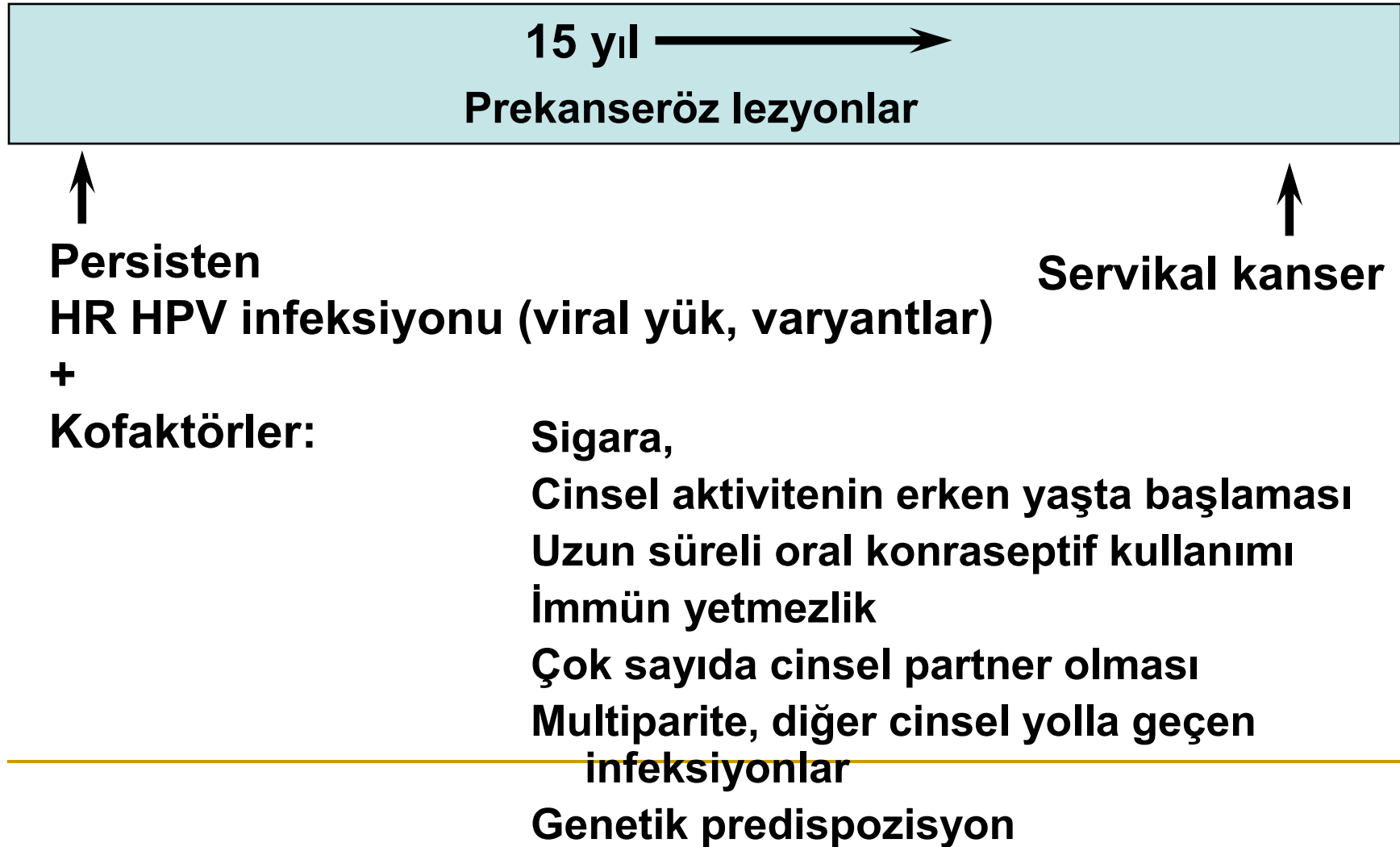
- **İmmün yetmezlik**
    - **HIV infeksiyonu**
    - **Renal transplant hastaları**
  - **Yüksek parite >5**
  - **Oral kontraseptifler:**
    - **5 yıl OK kullanımı 2 kat**
    - **10 yıl OK kullanımı 4 kat risk artışı**
-

---

# HPV ENFEKSİYONLARINDAN NEDEN KORKUYORUZ?

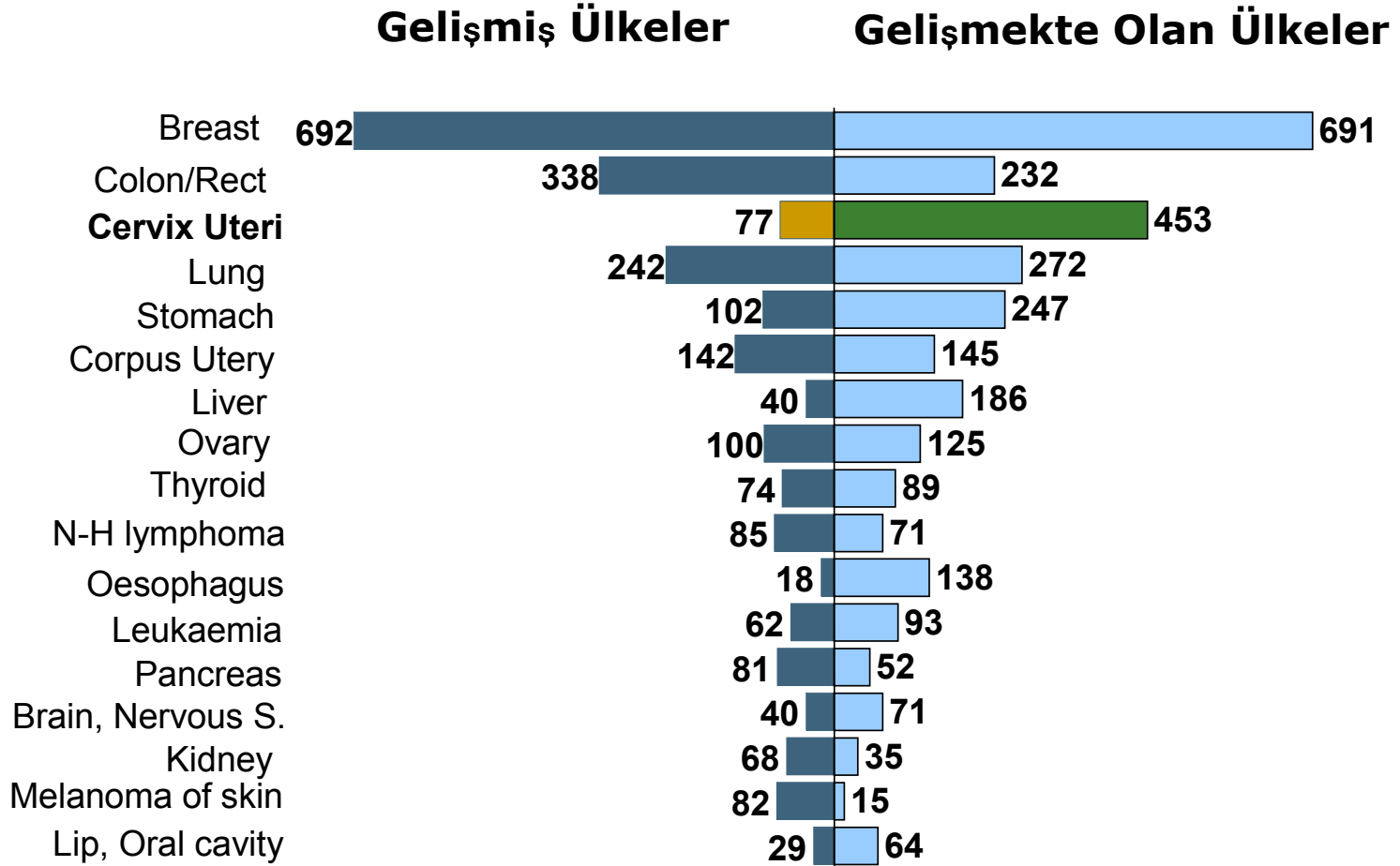
- **KRONİK HPV ENFEKSİYONLARI SERVİKS  
KANSERİ İLE İLİŞKİLİ BULUNMUŞ.**
-

# Servikal kanser için risk faktörleri

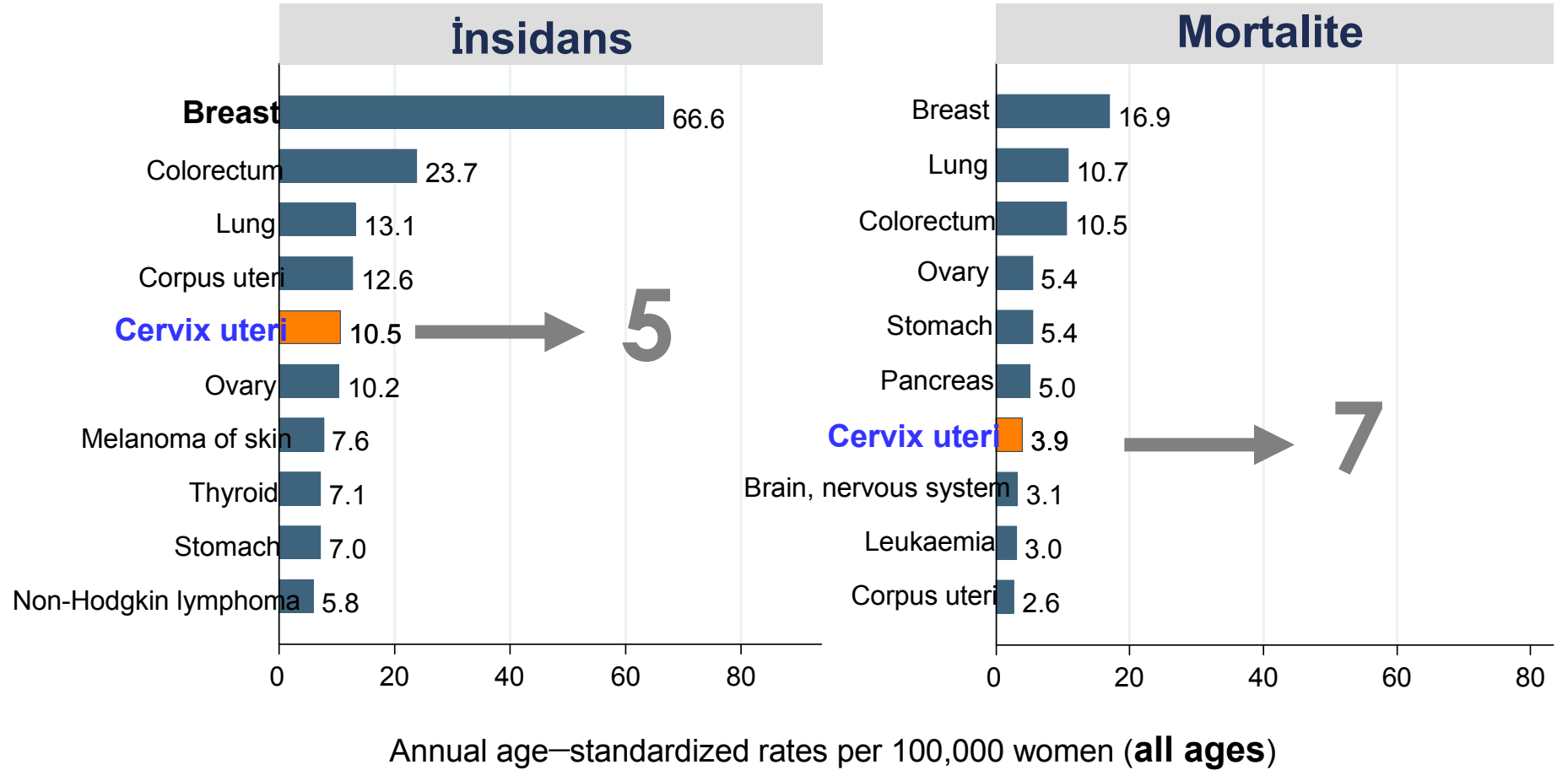




# Dünya'da Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler (1000'de/ yıl)

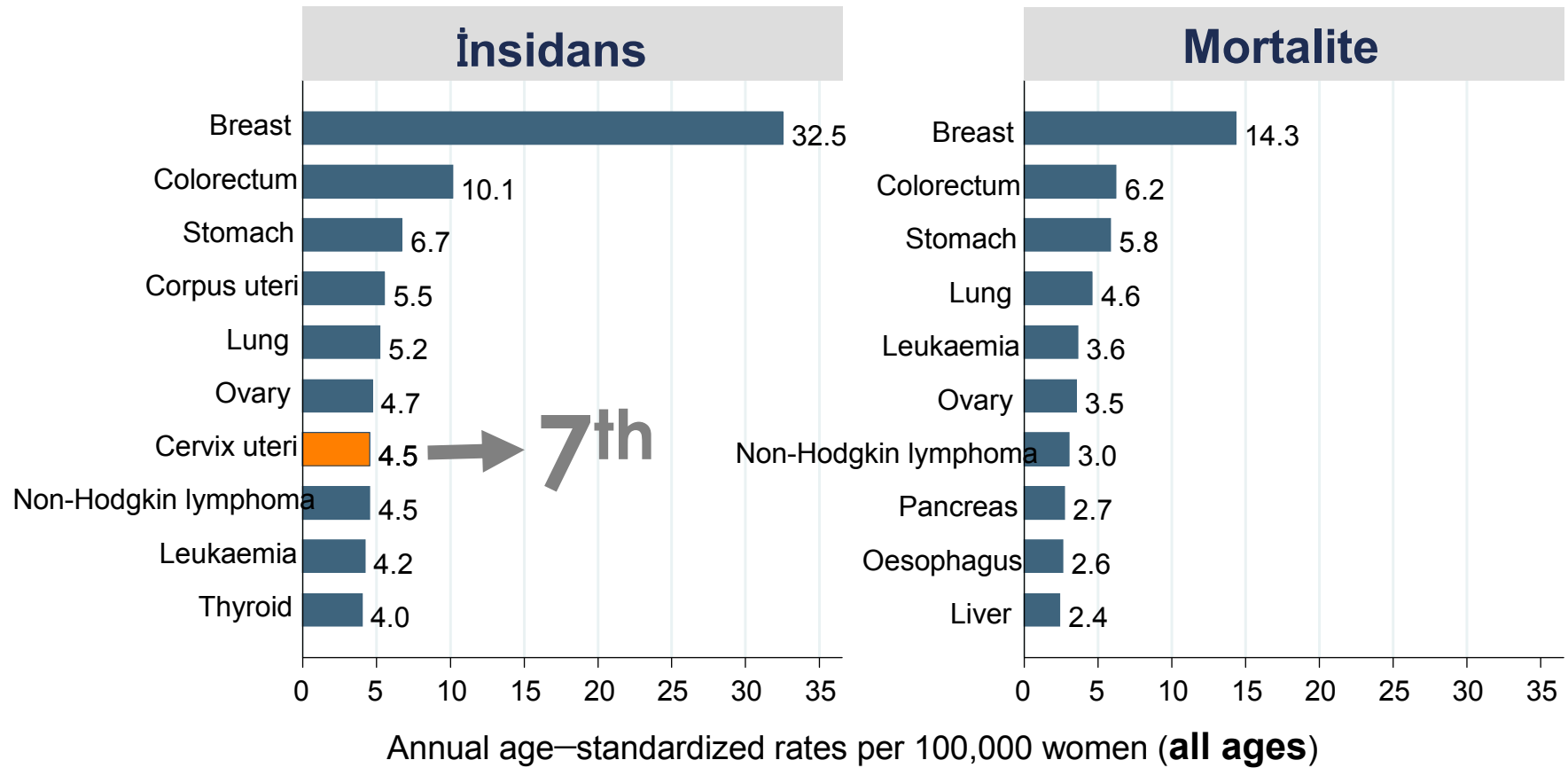


# Avrupa'da Kanser İnsidans ve Mortalitesi(Kadınlar)

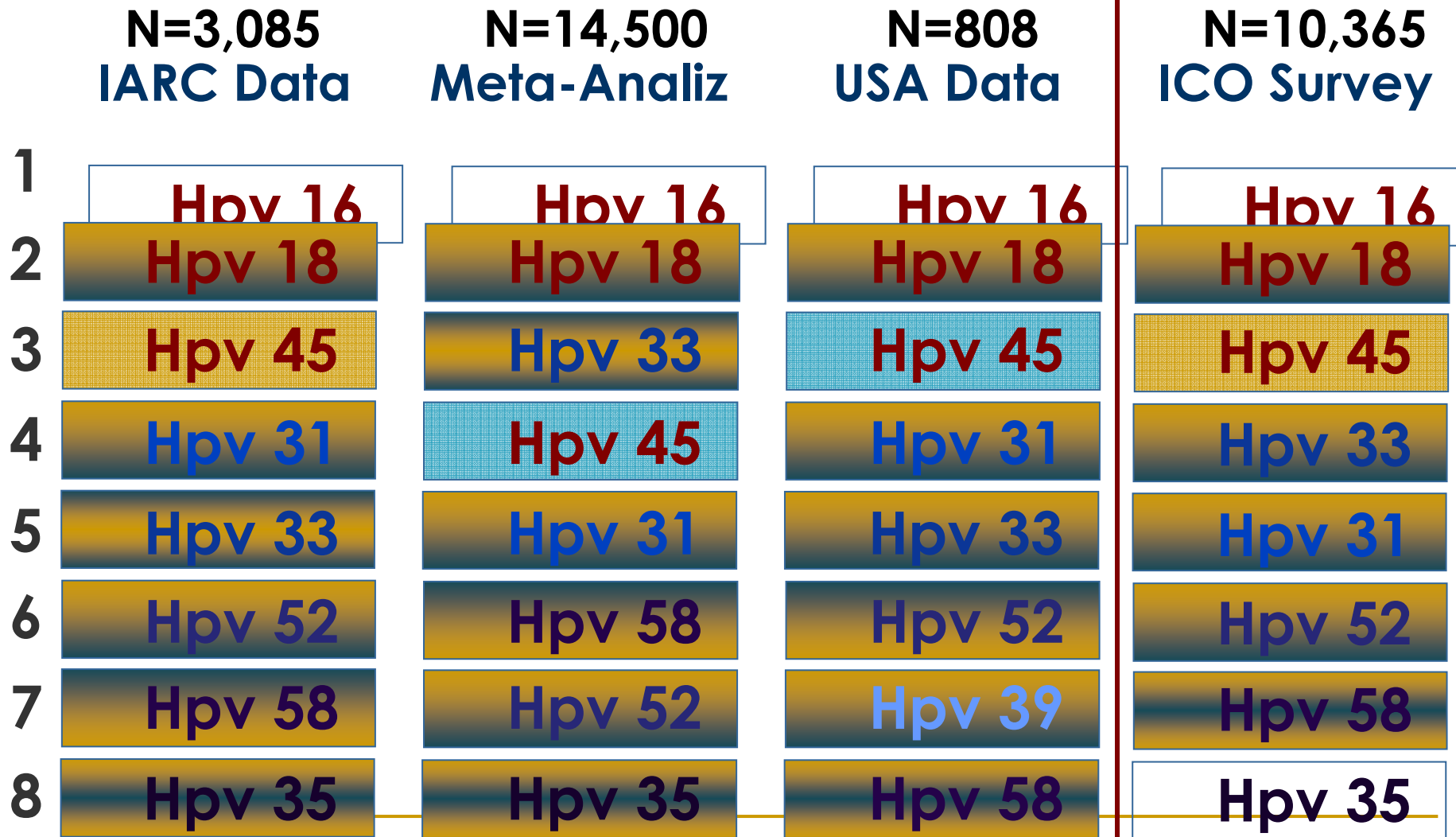


\* Avrupa'da 43 Ülke

# Batı Asya'da Kanser İnsidans ve Mortalitesi(Kadınlar)

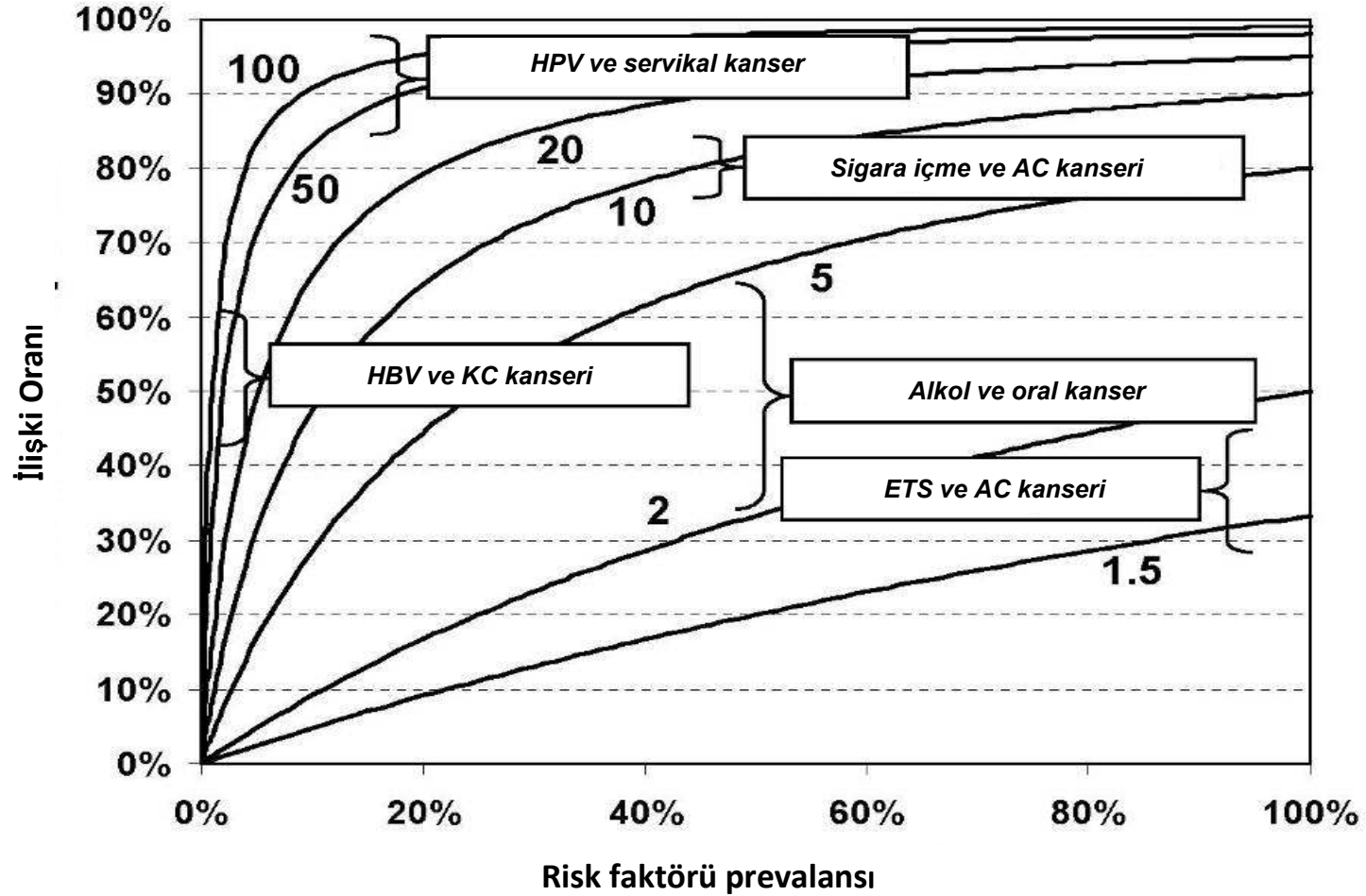


# Dünyadaki Servikal Kanserlerde En Sık Görülen 8 HPV Tipi



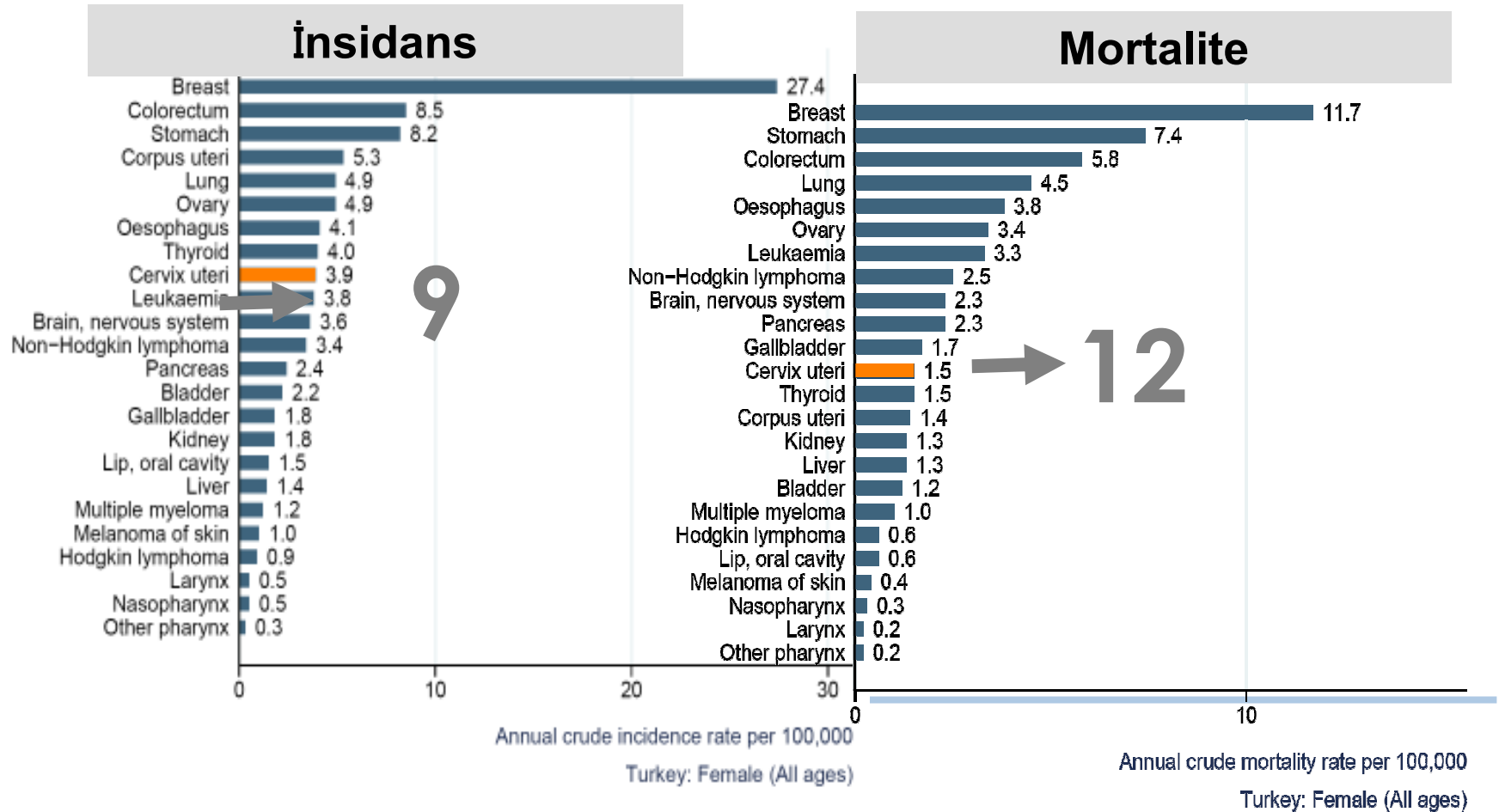
Muñoz N, Bosch FX et al. Int J Cancer 2004; Smith J et al. 2007; Wheeler C et al. 2009; de Sanjosé et al. in preparation

# HPV Enfeksiyonu – Serviks Kanseri İlişkisi 1-3

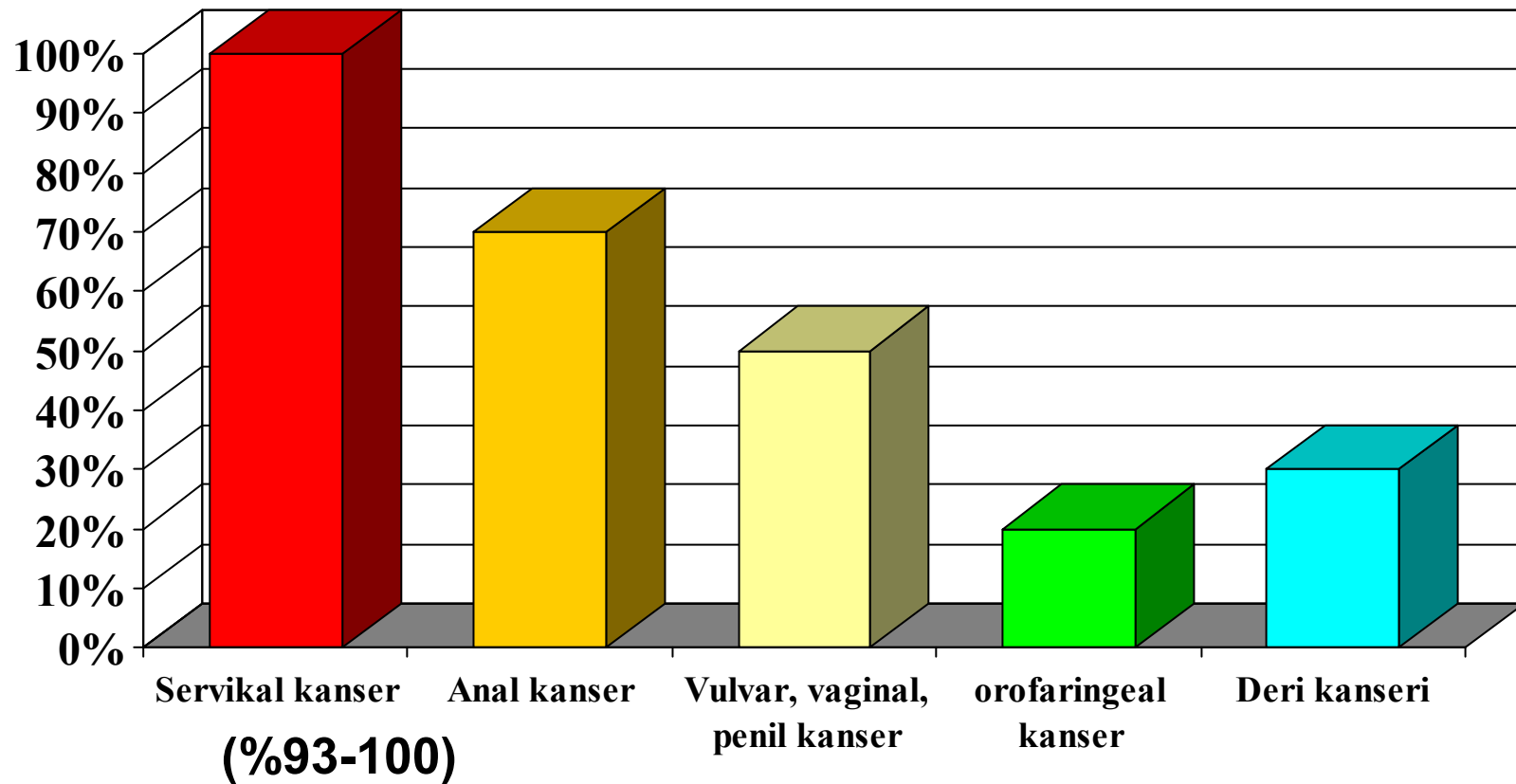


HPV: Human papilloma virus, HBV: Hepatit B virüsü, KC: Karaciğer kanseri, AC: Akciğer kanseri, ETS: Pasif sigara içicilik

# Türkiye’de Kanser İnsidansı ve Mortalitesi(Kadınlar)



# HPV-Kanser



## **Servikal Kanser İçin Risk Faktörleri**

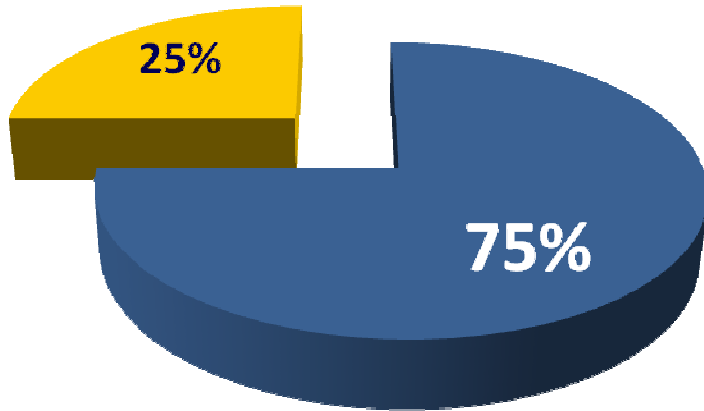
- **Seksüel aktivite (< 20 yaş)**
- **Multipl seksüel partner**
- **STD geçirmiş olmak**
- **Anne veya kardeşte servikal kanser**
- **Sigara**
- **Immunosupresyon**
- **HIV/AIDS**
- **Kronik kortikosteroid kullanımı  
(astma,lupus vs)**



# HPV Enfeksiyonları Çok Sık Görülür

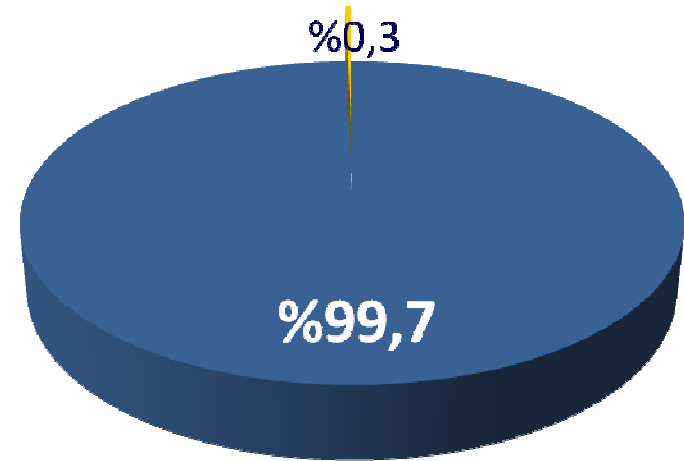
- Onkojenik HPV tipleri HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %75'inde saptanır

■ Onkojenik HPV ■ Non-onkojenik HPV

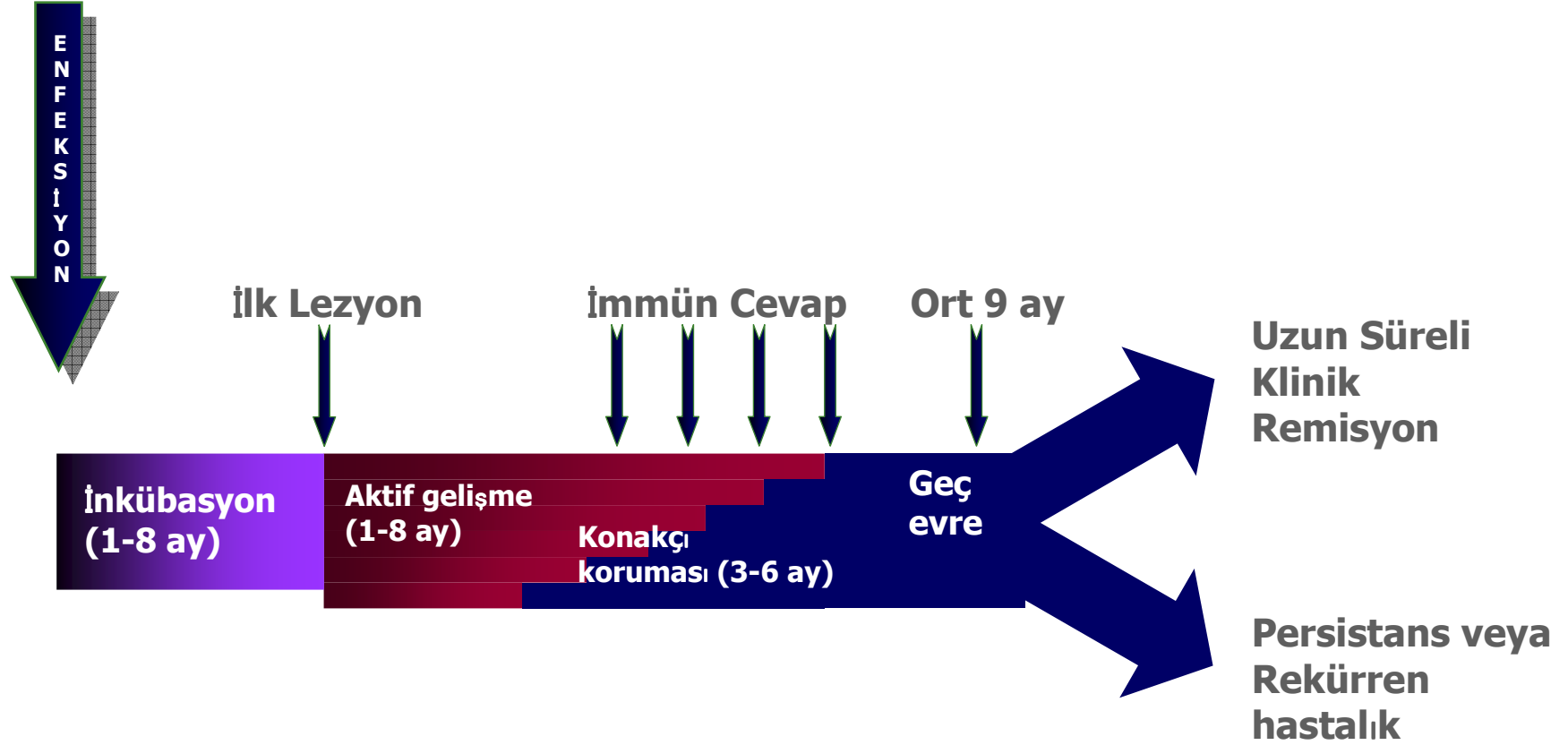


- Tüm dünyada serviks karsinomu örneklerinde HPV tipinin prevalansı %99.7 olarak hesaplanmaktadır

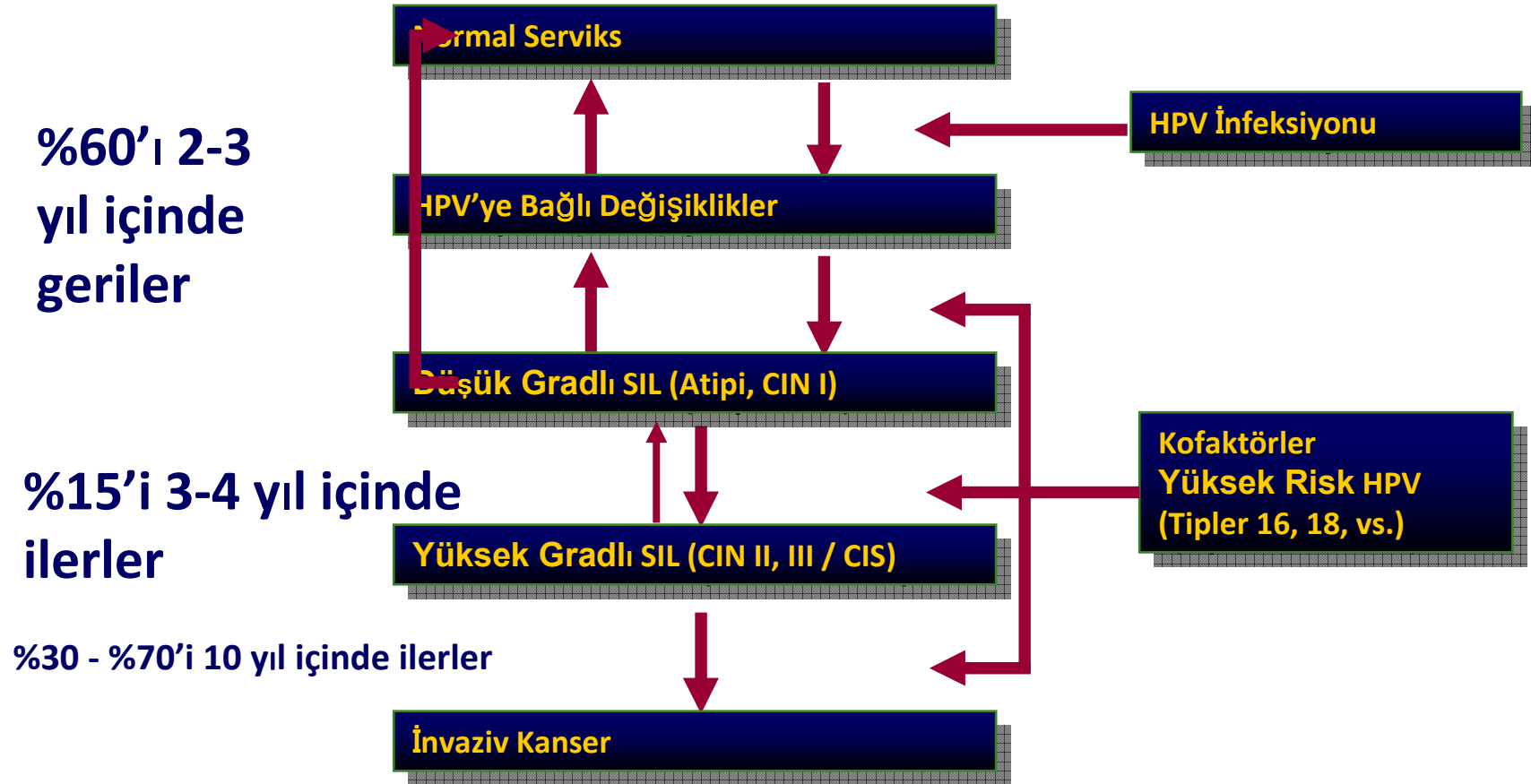
■ HPV saptanan ■ HPV saptanmayan



# HPV Enfeksiyonunda Doğal Seyir\*

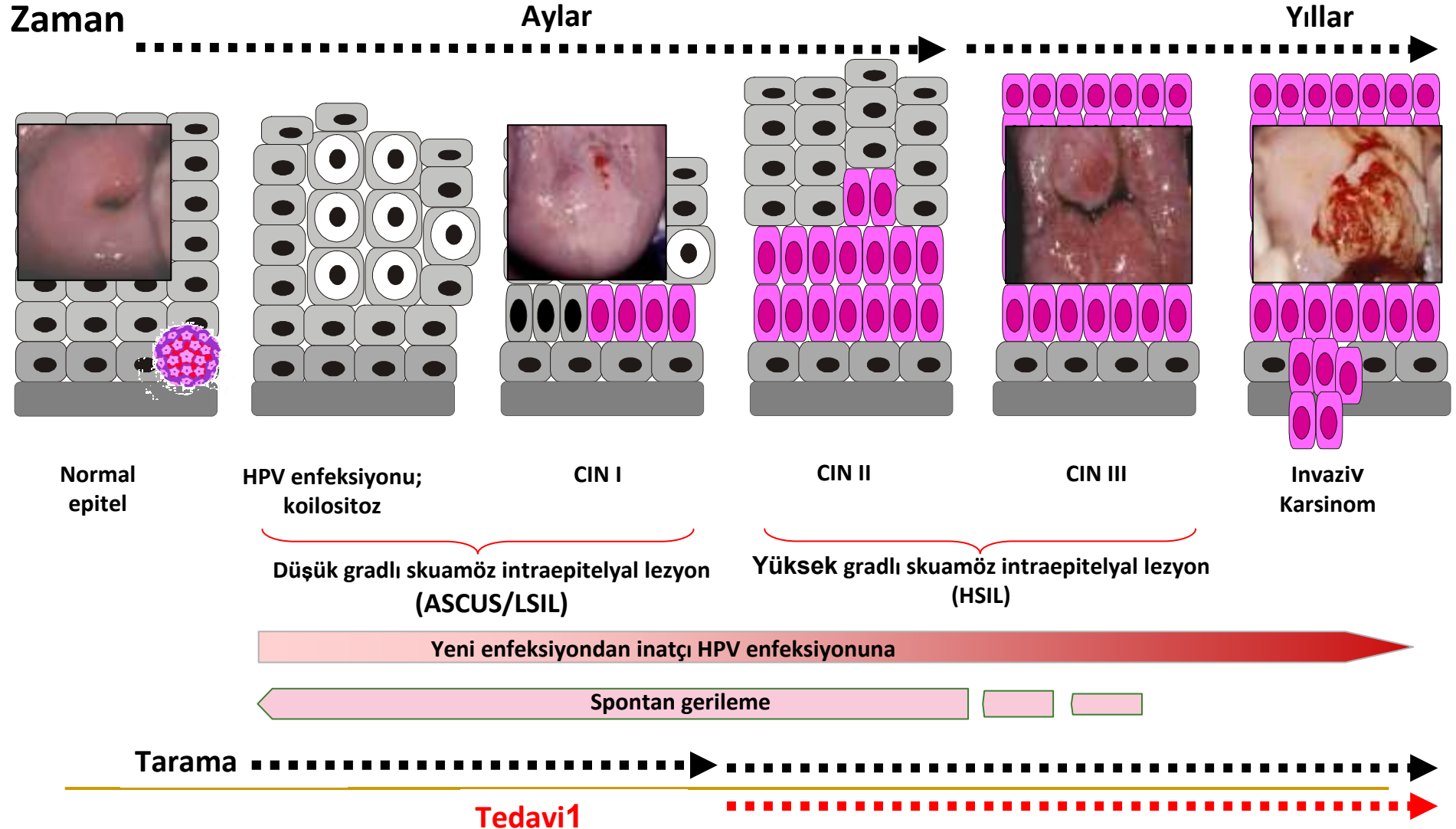


# Serviks Kanserinin Gelişimi\*



# Doğal Seyir

## Enfeksiyondan Serviks Kanserine Gidiş



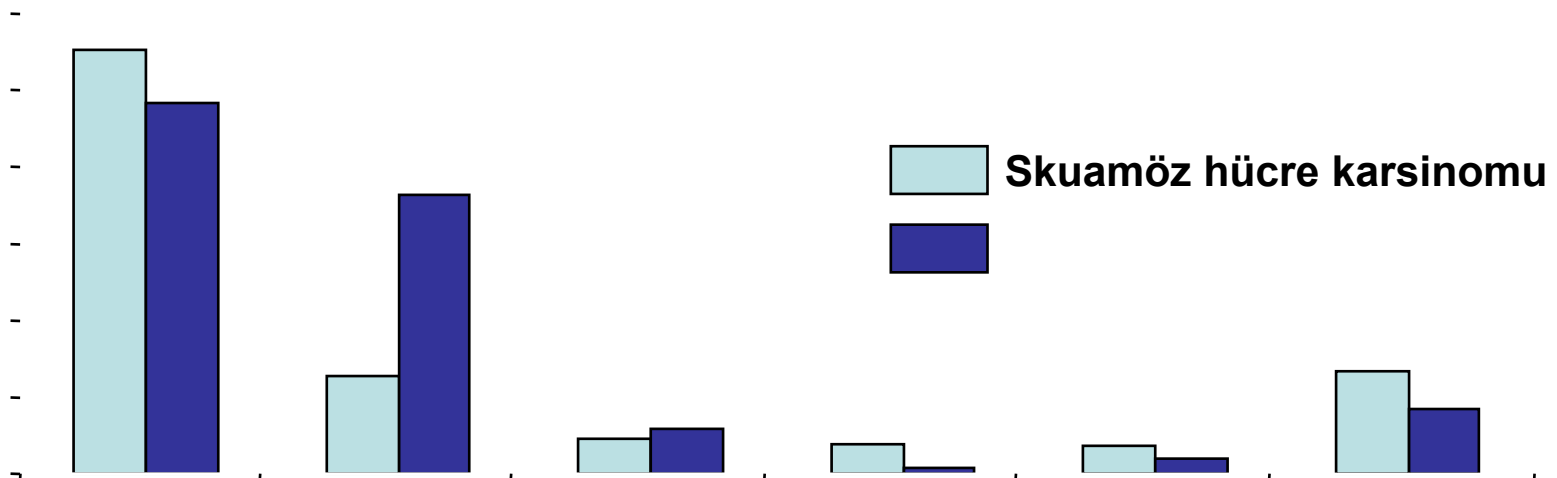
---

# Serviks Kanseri

- **Kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada**
  - **Yıllık 555.100 yeni olgu ve 309.800 ölüm beklenmektedir**
  - **Yeni olguların %83'ü ve ölümlerin %85'i gelişmekte olan ülkelerde**
  - **Dünyanın bir çok bölgesinde en yaygın görülen jinekolojik kanser**
-

## Dünya çapında servikal kanser ve servikal adenokarsinomda HPV türü dağılımı

- Tüm servikal kanserlerde en yaygın HPV türleri 16, 18, 45, 31 ve 33'tür<sup>1</sup>
- HPV 16 ve 18, servikal kanser vakalarının (skuamöz hücre ve adenokarsinom) %70'den fazlasına karşılık gelmektedir<sup>1,2</sup>



- 
- **HPV 16, 18, 45 ve 31, servikal adenokarsinom vakalarının %90'dan fazlasından sorumludur<sup>2,3</sup>**
    - **Servikal kanserlerin yaklaşık %11'i adenokarsinomdur ve yaklaşık %76'sı skuamöz hücre karsinomudur ancak yüzdeler bölgelere göre değişmektedir**
-

---

# HPV ve Serviks Kanseri

- **Klinik, epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar HPV infeksiyonunun serviks kanserinin bilinen en önemli ve en yaygın etyolojik faktörü olduğunu ortaya koymaktadır**
- **Serviks kanserli hastaların neredeyse %100'ü HPV infeksiyon bulguları taşımaktadır**



---

- **TÜRKİYE'DE HPV VE SERVİKS KANSERİ ÇALIŞMALARI NELER?**

# Hacettepe Çalışması-2002

- **65 yaş altı seçilmemiş poliklinik hastaları (n=1032)**
- **41 (%4.0) hasta HPV pozitif (5 LSIL, 1 HSIL)**
- **ASC-US: 9(%0.9)**
- **AGUS: 2(%0.2)**
- **LSIL: 2(%0.2)**
- **HSIL:1(%0.1)**

---

## İlk alışmalar..

- Türk kadınlarında Avrupa ve Amerika'daki kadınların aksine servikal sitolojik bozuklukların prevalansı düşüktür.
  - Bu fark sosyokültürel değişiklikler ve toplum temelli taramaların yetersiz kalması veya HPV enfeksiyonlarının sık olmamasından kaynaklanabilir.
-

# Ülkemizdeki HPV Çalışmaları-I

## PCR temelli çalışmalar

Çalışma	Olgular	Yöntem	HPV	HPV16	HPV18
Tuncer ve ark. 1996 Ankara	18 servikal kanser 24 kontrol	PCR		% 83.3 %12.5	%27.7
Polat ve ark. 1996 Adana	22 servikal kanser 74 kontrol	PCR	%54 %21.6	%18.2 %17.6	
Karaoğlu ve ark. 1996 İstanbul	33 servikal kanser Kontrol	PCR		% 54.5 % 5.5	%45.4
Güney ve ark. 1997 Ankara	20 displazi 21 gebe kadın	PCR	%45 %9.5		
Sapmaz ve ark. 2003 Elazığ	40 displazi 40 kontrol	PCR		% 33 % 5	%5 %2.5
Rota ve ark. 2004 Ankara	104 kontrol 92 gebe kadın	PCR		%1 % 3	
Onan ve ark. 2005 Ankara	47 CIN1 27 CIN2 20 CIN3	PCR	% 4.2 %14.8 %45		
Ergüney ve ark. 2007,Ankara	35 sitolojik anomali	PCR	%80 % 78.6 HR HPV % 7.1 PHR HPV % 14.3 LR HPV	%50	%10.7 %7.1 HPV53

# Ülkemizdeki HPV Çalışmaları-II

## HC temelli çalışmalar

Çalışma	Olgular	Yöntem	HR HPV	LR HPV	HPV
Ağaçfıdan ve ark. 2001 İstanbul	470 displazi 179 kontrol	HCII	%16.9 % 6.1	% 3.3 % 5	
Özsaran ve ark. 2003 İzmir	34 displazi	HCII	% 11.7	% 3	
Beka ve ark. 2004 İstanbul	456 displazi	HCII	% 11.8	% 4.1	
Öğünç ve ark. 2000 Antalya	69 displazi	HCII			%2.9
Kulak ve ark. 2003 Zonguldak	189 kontrol	HCII	% 6		
Özçelik ve ark. 2003 Kayseri	230 kontrol	HCII			%6,1
Öztürk ve ark. 2004, Ankara	206 kontrol	HCII			%4.9

---

## Dursun ve arkadaşları

- **Anormal ve normal sitolojiye sahip kadınlarda HPV tiplerinin prevalansını araştırmışlar.**
  - **2004-2007 yılları arasında yapılan bu çalışmada 507 örnek incelenmiş,**
  - **403'ü değerlendirmeye alınmış.**
-

## Dursun et al. BMC Infectious Diseases 2009

HPV type distribution in cases with normal and abnormal cytology			
	HPV Types in All Positive Patients (n = 93)	Normal Cytology (n = 310)	Abnormal Cytology * (n = 93)
HPV 16	34%	37%	30%
HPV 6	17%	22%	13%
HPV 18	9%	14%	5%
HPV 35	8%	2%	17%
HPV 16+18 (Double HPV)	8%	7%	5%
HPV 11	4%	4%	5%
HPV 45	4%	4%	5%
HPV 31,33,45,52,58 (Multiple HPV)	4%	2%	8%
HPV 31	4%	-	8%
HPV 90	3%	4%	-
HPV 67	3%	2%	-
HPV 81	2%	2%	4%

\* HPV type distribution in all HSILs: HPV 16 in 50%, HPV18 in 25% and HPV 6 in 25%

- 
- HPV DNA pozitif kadınların
  - Sadece %20'sinde normal servikal sitoloji bulunmuş
  - Normal servikal sitoloji saptanan bu kadınlarda
  - HPV 16 (%36),
  - HPV 6 (%22)
  - HPV 18(%13) sıklıkta bulunmuş.
-



- 
- **Sitolojik anormallikler bulunan örneklerde ise en sık görülen HPV'ler**
  - **HPV 16 ( %35),**
  - **HPV 6 (%19)**
  - **HPV 18 (%8).**
  - **Çoklu HPV tipleri ile enfekte kadınlarda normal PAP smear testi oranı %2.2**
-

---

## Sonuç olarak

- **Bu çalışmaya alınan Türk kadınlarında HPV prevalans ve tip dağılımı dünyada bildirilen sonuçlarla benzerdir.**
  - **Daha önce Türkiye'den bildirilen sonuçlardan farklı olarak HPV prevalansı daha fazla bulunmuştur.**
  - **Bunun nedeni hastane temelli çalışmalarda anormal sitoloji daha fazla olmasından kaynaklanabilir.**
-

---

# Üstübütün ve arkadaşları

- **İnvaziv servikal kanser örneklerinde HPV tiplerini araştırmış.**
  - **1993-2004 yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesi'ne gelen 277 histopatolojik örnek incelenmiş.**
  - **248'inde HPV DNA'sı incelemesi yapılabilmiş.**
-

---

# Üstübütün ve arkadaşları

- HPV prevalansı
  - % 93.5 (232/248
  - (%95 CI: %90.5-%96.6).
-

---

# Üstübütün ve arkadaşları

- En yaygın beş HPV tipi
  - HPV 16 (%64.7),
  - HPV 18 (%9.9),
  - HPV 45 (%9.9),
  - HPV 31 (%3.0),
  - HPV 33 (%2.2)
-

- 
- **Sonuç olarak bu çalışma Türkiye’de**
  - **HPV16/HPV18 tipleri %75.4 (95%CI:**
  - **% 69.9-%81.0) oranında HPV-pozitif invaziv servikal kanserlerden sorumludur.**
  - **Bu bilgiler HPV aşılarının potansiyel etkileri dışında taramaların da gerekli olduğunu göstermektedir.**
-

---

## HPV'ye Karşı Neler Yapılabilir ?

- ✓ **Monogamik yaşam**
  - ✓ **Tarama programlarının yaygınlaştırılması**
  - ✓ **Korumalı cinsel temas**
  - ✓ **Aşı**
-

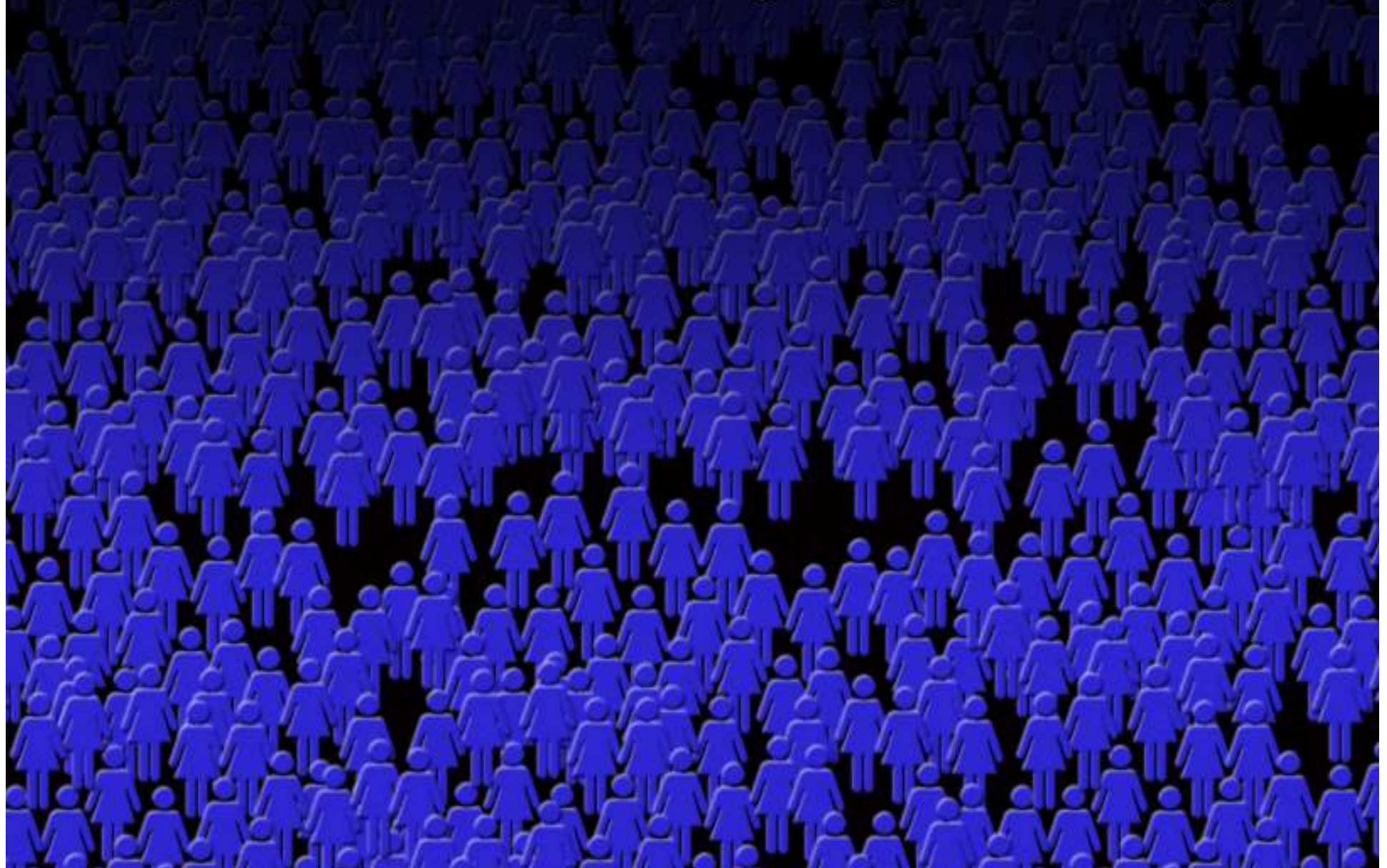
---

# TARAMA TESTLERİNİN GÜVENİLİRLİĞİ ?

---



# *5,000 Women Undergoing Screening*



***50 Women Will Have CIN 2,3***



**Screen with LBC - Only 13 CIN 2,3 Left**  
*Sensitivity of LBC is 75%*



---

# Ülkemizde Tarama Programlarını Oluşturmanın Zorlukları

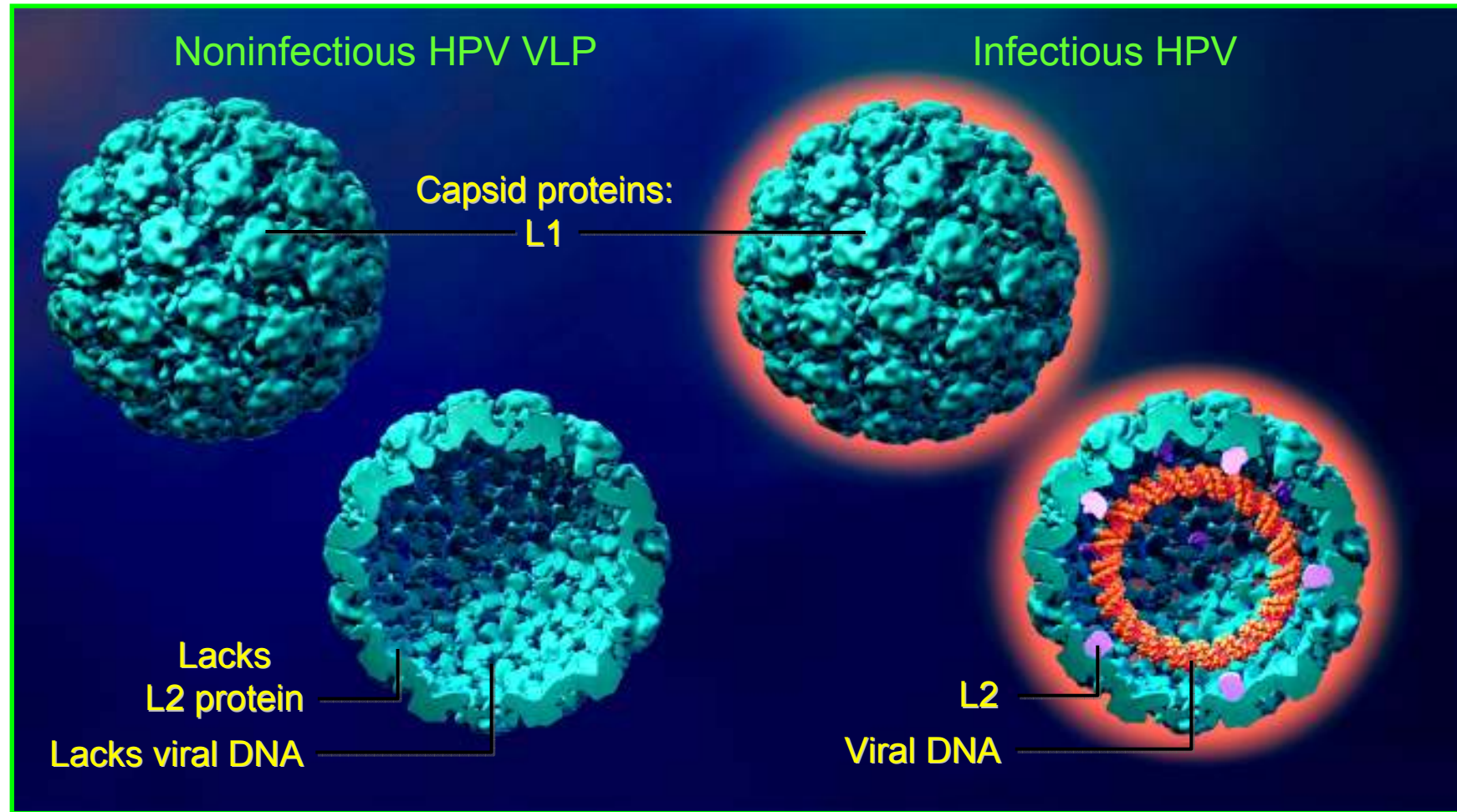
- Kadınların hekime gitme potansiyeli**
  - ✓ **Hekimlerin hastalardan smear almalarındaki yetersizlik**
  - ✓ **Yetersiz smear**
  - ✓ **Yetersiz sitolog-patolog**
-

---

# HPV AŞILARI

- Genel olarak koruma amaçlı bir aşı
  - HPV AŞısı daha önce enfekte olmamiŐ kadınları serviks kanserine karşı büyük oranlarda korur
-

# HPV Virus-like Particles (VLPs)

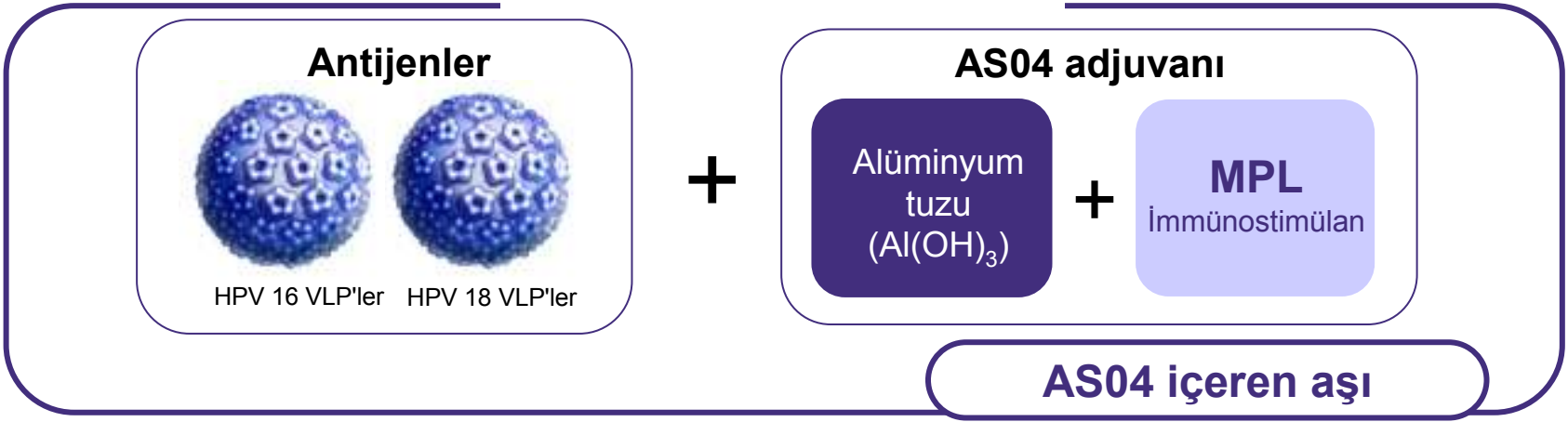


# HPV aşıları

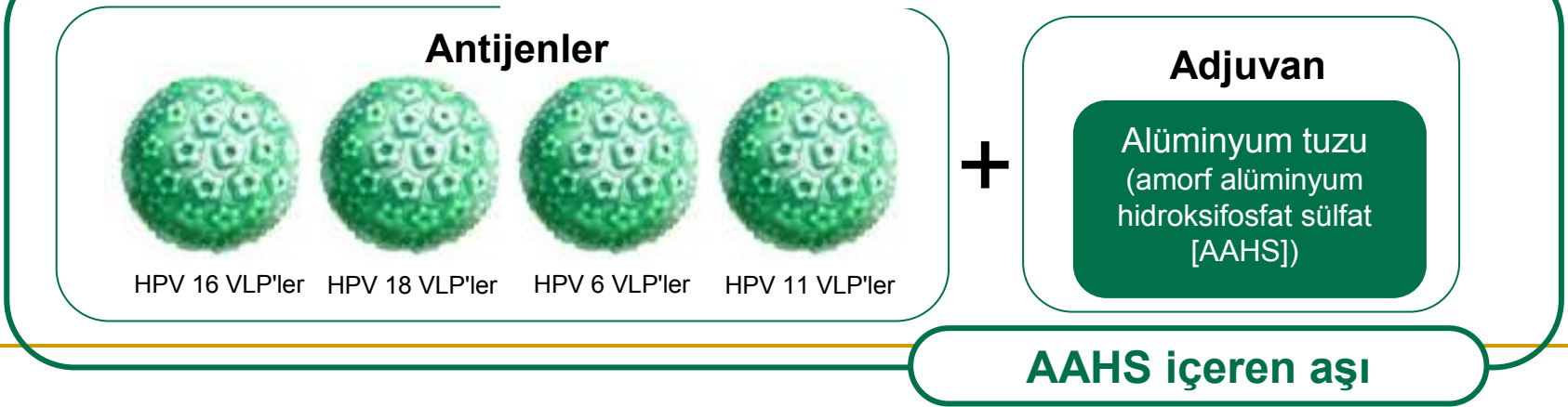
	<b><i>Cervarix</i></b> <sup>®1</sup>	<b><i>Kuadrivalan Aşı</i></b> <sup>®2</sup>
<b>Antijen</b>	HPV 16 ve 18'in VLP'leri	HPV 16, 18, 6 ve 11'in VLP'leri
<b>Adjuvan</b>	AS04 (Al(OH) <sub>3</sub> + MPL)	AAHS
<b>Ekspresyon sistemi</b>	Bakulovirüs ekspresyon vektörü	Maya
<b>Uygulama</b>	0, 1 ve 6 ay intramüsküler enjeksiyonla	0, 2 ve 6 ay intramüsküler enjeksiyonla

1. *Cervarix*<sup>®</sup>. European Summary of Product Characteristics, 2009;  
2 *Kuadrivalan aşı*<sup>®</sup>. European Summary of Product Characteristics, 2009.

## Cervarix®



## Kuadrivalan Aşı®



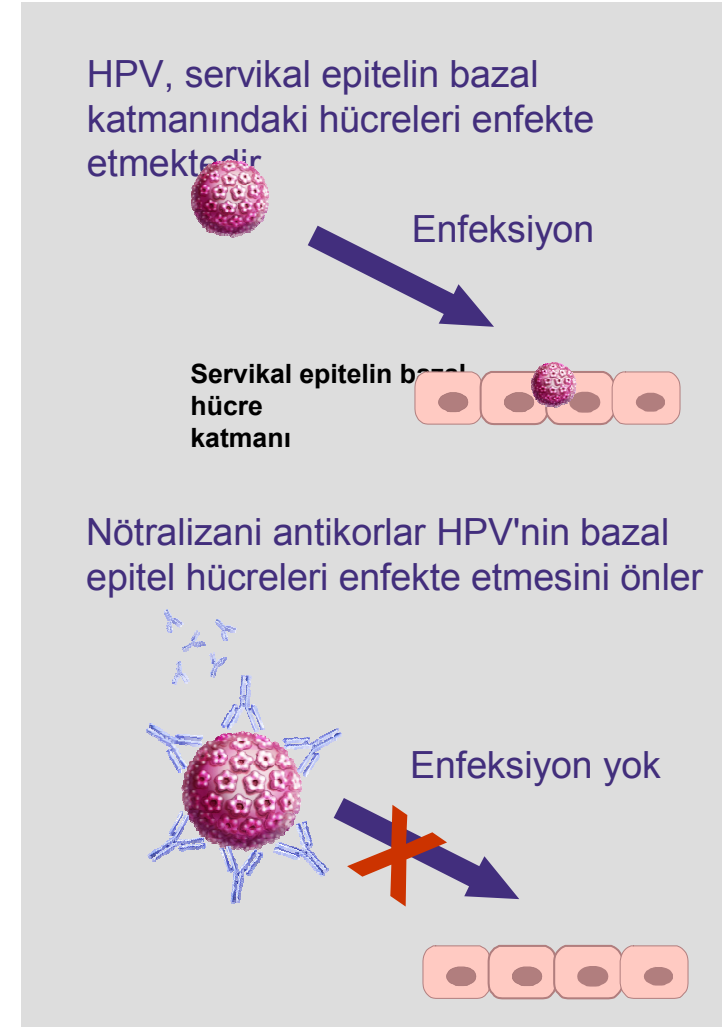
MPL = monofosforil lipid A.



# HPV aşıları enfeksiyonu önleyen nötralize edici antikorlar oluşturmaktadır

- Yüksek düzeylerde "nötralizan" antikorların indüklenmesi, aşı kaynaklı korumanın temel mekanizmasıdır
- Nötralizan antikorlar HPV'nin dış kabuğuna (kılıf) bağlanmaktadır ve konak hücreleri enfeksiyondan korumaktadır<sup>1</sup>

***Nötralize edici antikorlar korumanın olası bir aracıdır<sup>2,3</sup>***



1. Stanley M, et al. *Vaccine* 2006; **24**(Suppl 3):S106–S113;

2. WHO Expert Committee on Biological Standardization, 2006;

3. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2009; **84**:118–131.

---

## **Avusturalya ilk kez aşıyı rutin uygulayan ülke**

- **2007 de ilk kez Gardasil quadrivalan aşıyı uygulamaya başlamış.**
  - **12-13 yaş kızların tümüne**
  - **Preadolesan- adolesan dönemdeki kızlara yapıyor.**
  - **Ayrıca okullarda aşıyı**
  - **13-18 yaş için 2 yıl catch up programı ile uygulamış**
-

- 
- **Ülkede 2012 verilerine göre 12-25 yaş arası HPV aşısı uygulanma sıklığı %72-73**
  - **Aşı uygulanmasından sonraki üç yılda dört yıl önceye göre yüksek grade li servikal lezyonların sıklığında %0.38**
  - **(%95 GA 0.61-0.16) azalma sağlanmış.**
-

## Afrika Uganda

- **Aşının kabul oranı orta ve düşük gelirli grup arasında düşük %30**
- **Finansı yüksek**
- **Uganda'da servikal kanser insidansı yüksek,**
- **Etkin bir tarama programı olmadığı için DSÖ önerisi ile HPV aşısı uygulanmaya başlanmış.**
- **<14 yaş**
- **Cervariks ve Gardasil**
- **9-15 yaş arası kızlara**

---

## Sorunlar

- **Maliyeti yüksek**
  - Ülke nüfusu her yıl %3.6 artıyor. Adolesan sayısı ve aşı gweksinim olan genölerin sayısı çok artarsa aşı maliyeti çok artabilir.
  - **Kültürel inanışlar**
    - Fertilitayı olumsuz etkiliyor inanışı hakim olabiliyor
-

---

## ■ Uygulanabilirlik ve lojistik zorluklar

- HPV aşıları okula giden kızlara yapılıyor Okula devam emeyen erken yaşta evlenenlere bu aşı uygulanmıyor. Gruba aşının uygulanması için başka yollar bulunmalı

## ■ Soğuk zincirde kırılmalar olabiliyor.

- Yetersiz alt yapı nedeniyle aşılar zarar görebiliyor 112 aşı bozulmuş
- Gaz yüklü özel silindirlerde saklanması gerekli

## ■ Bilgi eksikliği

- Toplumun önde gelenleri bu aşının servikal kanseri önlemede etkili olduğunu bilmiyor.
-

---

## Ülkeler arasında uygulamalar farklı mı?

- HPV aşuları 27 ülkede yapılıyor.
  - ABD >26 yaş üzerine de öneriyor
  - Erkek adolesanlara ve erişkin erkeklere FDA Eylül 2009'da onay verince ABD,Avusturalya,Güney Kore'de erkeklere de yapılıyor.
  - ABD 2009'da 9-26 yaş arası erkeklere yapılmasını önerdi
-

# Ülkeler ve HPV Aşılama yaşları

Ülke	Yıl	Yaş
Fransa	Haziran 2009	14-23 yaş kızlar Cervariks 3 doz
Kanada	Eylül 2007	11-14 yaş kız Gardasil 3 doz
İtalya - Almanya	Mart 2007	11-13 3 doz
Yunanistan	2009	12-26 yaş kız- kadın
Meksika	2008	9-12 yaş kız



## Ülkeler ve HPV Aşılama Yaşları

Ülke	Yıl	Uygulanma Yaşı	
Hollanda	2009'	12-13 yaş	
Yeni Zelanda	2008	9-20 yaş	
Norveç	2009	12-13 yaşa	
İngiltere		9-15 kız 16-26 9-15 erkek	
İsveç	2008	11-14	
İsviçre	2010	10-12	
İspanya			
Portekiz	2008	10-11 yaş	
Güney Kore	2007	Gardasil 9-15 yaş	

- 
- **Güney Asya'da Hong Kong,Çin, Tayvan'da**
  - **güncel kullanılan HPV aşılarında bulunmayan**
  - **HPV 58**
  - **sık**
  - **HLA DQ B1\*06 ile ilişkili**
-

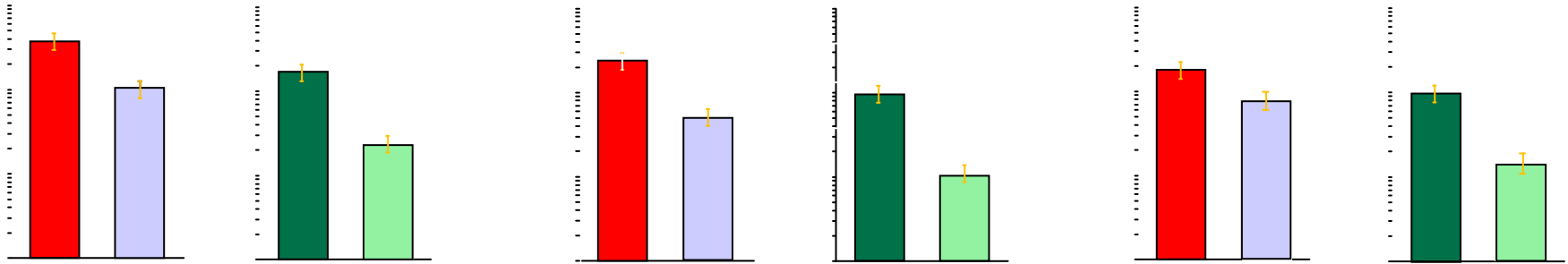
# AŞILARIN ETKİNLİKLERİ NASIL?

## HPV 16 ve 18 Nötralizasyon Antikor Yanıtları

HPV 16



HPV 18



## **Bivalan ve Kuadrivalan Aşı (H2H Study)**

**Comparison of the immunogenicity and safety of  
Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) Cervical cancer vaccines in  
healthy women aged 18–45 years**

**In Ayrıca;**

**•2,7 kat yüksek Bellek B hücrleri Cervarix  
uygulananlarda, Kuadrivalan Aşı uygulanışardan fazla  
bulunmuş.**

**•> 3 kat daha yüksek Cervicovaginal antibody titreleri  
Cervarix'de Kuadrivalan Aşıya göre daha fazla bulunmuş**

## Bivalan Aşının etkinliği

### Birincil analiz (ATP-E)

Son nokta	Grup	N	n	Aşı etkinliği (%96.1 CI)			
				%	LL	UL	p-değeri
CIN3+ HPV 16/18	Aşı	7,344	2	80.0	0.3	98.1	0.0221
	Kontrol	7,312	10				
CIN3+ HPV 16	Aşı	6,303	2	67.2	-97.1	97.2	0.1749
	Kontrol	6,165	6				
CIN3+ HPV 18	Aşı	6,794	0	100	-19.3	100	0.0307
	Kontrol	6,746	5				

### HPV tür atama analizi (ATP-E)

Son nokta	Grup	N	n	Aşı etkinliği (%96.1 CI)			
				%	LL	UL	p-değeri
CIN3+ HPV 16/18	Aşı	7,344	0	100	36.4	100	0.0038
	Kontrol	7,312	8				
CIN3+ HPV 16	Aşı	6,303	0	100	8.8	100	0.0146
	Kontrol	6,165	6				
CIN3+ HPV 18	Aşı	6,794	0	100	-170.5	100	0.1236
	Kontrol	6,746	3				

## *Kuadrivalan Aşı etkinliği*

<b>Son nokta</b>	<b>Aşı etkililiği, % (%95 CI)</b>
<b>HPV 16/18 CIN2/3 veya AIS</b>	<b>98.2 (93.5–99.8)</b>
<b>HPV 16/18 CIN3</b>	<b>96.9 (88.4–99.6)</b>
<b>HPV 16/18 AIS</b>	<b>100 (30.6–100.0)</b>

Protokol başına duyarlı popülasyon: üçüncü dozdan 1 ay sonra (7. Ay) HPV 16 veya HPB 18 ile enfeksiyona dair virolojik hiçbir kanıtı olmayan kadınlar, vaka sayımı üçüncü dozdan 30 gün sonra başlamıştır.  
n = 8,493 (aşı grubu); 8,464 (plasebo).

**PEKİ  
COCHRANE  
KANITA  
DAYALI TIP BİLGİLERİNE  
GÖRE GERÇEKLER  
NELER?**



---

# **Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines Against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis**

---

**Beibei Lu<sup>1</sup>, Ambuj Kumar<sup>2</sup>, Xavier Castellsague<sup>3</sup>, Anna R**

---

# AMAÇ-YÖNTEM

- **Profilaktik HPV aşılarının kadınlarda serviks kanseri ve prekanseröz lezyonları önlemede etkinliğini araştırmak.**
  - **2006-2009 yılları arası yapılmış Randomize kontrollü ve klinik kontrollü çalışmalar incelenmiş.**
-

---

## BULGULAR

- Kanıtlar profilaktik uygulanan aşıların aşı içinde bulunan HPV tiplerinin oluşturduğu HPV enfeksiyonlarında ve bunların neden olduğu prekanseröz lezyonları önlemede oldukça etkili olduğunu göstermektedir.
  - Etkinlik özellikle persiste HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarında en fazla bulunmuştur
  - Etkinlik gruplarda % 75-85- 95 % arasında
-

- 
- **Aşılar HPV 16 ve 18'in eşlik ettiği CIN 1+ de %57-78 ve %97-98 olarak iki tip aşı için de birbirine eşit olarak etkin bulunmuş.**
  - **Ayrıca CIN2+ eşlik eden HPV 16 ve 18 için etkinlik %50- %90 ile bulunmuş**
-

- 
- **Aşılar seksüel olarak aktif olmayan kadınlarda, adolesanlarda geçmişte ve aşı uygulandığı zamanki enfeksiyonlarında etkin bulunmuş.**
  - **Bu gruplarda hem komplians hem etkinlik mükemmel .**
-

- 
- **Muñoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ön bilgilerine göre quadri-valen aşı 24-45 yaşlarında 3819 kadına uygulandığında %90 etkin bulunmuş.**
  - **Aşı ayrıca HPV-ilişkili 6-ay persiste eden infeksiyonlarda, CIN 1-3 veya dış genital siğillerde % 31 etkin bulunmuş .**
  - **Bu bilgiler bize aşuların seksüel aktif olan ileri yaştaki kadınlarda da etkili olduğunu göstermektedir**
-

---

## Cevap bekleyen soru profilaktik HPV aşılarının koruyuculuğu ne kadar sürmekte?

- En uzun süre monovalan aşı çalışmasında 8.4 yıl bulunmuş.
  - Bu çalışmada HPV 16'nın bulunduğu CIN2+ de %64 (%95 CI: 51-94)
  - %100 (95% CI: 29-100)
-

---

## Aşı dışındaki HPV tiplerine karşı koruyuculuk nasıl?

- **Aşıda bulunmayan ancak filogenetik olarak HPV16 ve 18'le ilişkili tiplerin neden olduğu CIN 2+lezyonlarda etkisi istatistiksel olarak anlamlı ancak sınırlı koruma gösteriyor.**
-



- 
- **Altı aydan sonra persiste HPV 31 enfeksiyonlarına karşı sınırlı çapraz koruma ve HPV 33 ve 45 enfeksiyonlarında ise daha az koruma sağlamakta.**
  - **HPV 52 ve 58'in neden olduğu persiste eden enfeksiyonlarda anlamlı bir farklılık bulunmamış**
-

- 
- **Aşının içermediği bu HPV tiplerine karşı çapraz koruma ne kadar sürecek ve prekanseröz lezyonlar ve enfeksiyon üzerine ne kadar etkili koruma sağlayabileceği tam bilinmemektedir.**
-

---

# Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler

- Araştırma sonuçları aşı uygulamasından sonra oluşan lokal ve sistemik yan etkilerin genellikle hafif olduğunu göstermektedir.
  - Ciddi yan etkiler arasında en önemlisi anormal gebelikler gelişip gelişmeyeceğidir.
  - Ciddi yan etkiler çok az sıklıkta bildirilmektedir.
-

- 
- **ACIP aşının gebe olmadan yapılmasını önermekte, ancak aşı yapılmadan önce gebelik test yapılmasını da önermiyor oysa kadınların en üretken eği olan 15-44 yaş arasında aşı birçok ülkede uygulanıyor.**
-

---

## Sonuç olarak

- **Bu araştırmada VLP bazlı profilaktik HPV aşılarının genç kadın ve erişkinlerde aşı içerisindeki HPV tiplerinin neden olduğu servikal lezyon ve persiste enfeksiyonları önlemede yüksek derecede etkin olduğu bulunmuştur.**
  - **Aşılar güvenli ve iyi tölere edilebilirler.**
-

- 
- **Koruyucu halk sağlığı uygulamaları açısından aşının adolesan kızlarda yapılması servikal kanserin ve enfeksiyonların önlenmesinde en önemli noktadır.**
  - **Uzun dönem aşının etkinliği ve güvenirliliği konusunda ise soru işaretleri vardır..**
-

---

# KARŞIT GÖRÜŞ VE YAYINLAR

---

**Human Papillomavirus (HPV) Vaccines as an Option  
for Preventing Cervical Malignancies: (How)  
Effective and Safe?**

**Tomljenovic L, Shaw CA, Spinoso JP.**

**Curr Pharm Des. 2012 Sep 24.**

- 
- **HPV aşıları gerçekten etkin mi ve güvenilir mi?.**
  - **Kanıtların sistematik bir değerlendirmesi yapılmış.**
-



- 
- **Etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının planlanması, uygulanması ve sonuçların yetersiz olduğu sonucuna varmışlar.**
  - **Servikal kanseri %70 azalttığı belirtilmekle beraber ÇALIŞMA sonuçları daha düşük bulunmuş**
  - **Ciddi yan etkileri var.**
  - **Kalıcı sakatlık ve ölümler en önemlisi diye belirtiyorlar.**
-

---

## Sonuç olarak

- **Daha tarafsız ve iyi planlanmış “aşı güvenliği ve etkinliği” çalışmaları yapılmalı**
  - **Servikal kanseri önlemekte en iyi yolun taramalar olacağını belirtmekte.**
-

# Ulusal HPV Aşı Standartları

- **Aşılamadan en büyük yarar genç kızlar ve HPV ile infekte olmamış kadınlarda sağlanmaktadır.**
- **Seksüel aktif olan kadınların aşılanması hasta ile doktorun birlikte vermesi gereken bir karardır.**
- **Öncelik organize tarama yapılamayan gruplara verilmelidir.**

- 
- **Aşılama 11-12 yaş civarında başlamalıdır.**
  - **13-26 yaş arası catch-up (telafi) aşılması önerilebilir**
  - **Dozlar 0. 1. veya 2. ve 6. aylarda yapılmalıdır.**
-

## SONUÇ OLARAK...

- HPV aşıları servikal kanseri önlemede etkili olabilecek potansiyele sahip aşılardır.
- Etkinlikleri ne kadar süre devam edecek tam olarak bilinmiyor.
- Bu konuda yeni kanıtlara gereksinim var.
- Yan etkiler konusunda sürekli olarak aşı yan etkileri izlenmelidir.
- Taramalar kesinlikle aşılama devam ederken de yapılmalıdır.

---

# GELECEKTE HPPV AŞILARI....

- **Gelecekte HPV nedenli infeksiyonlar ve prekansöröz- kanserli lezyonları tedavi eden aşılar yapılması planlanıyor.**
  - **Antijene spesifik immünoterapi**
  - **Viral onkoproteinlere karşı tümör spesifik nonself antijenik hedefler belirleniyor.**
-

- 
- **HPV onkojeni olan E6-E7 ye odaklanmaktadır**
  - **Aşı ile kanseri başlatan bu onkogenlere karşı immün cevap başlatılıp tümörün eradike edilmesi amaçlanıyor.**
-

**İLGİNİZ VE SABRINIZ  
İÇİN**

**TEŞEKKÜRLER**