

HPV Kime? Ne Zaman?

Prof. Dr. Tuba Turunç

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD



Sunum Planı

HPV Enfeksiyonları
Neden Önemli?

HPV Aşısı Kime?

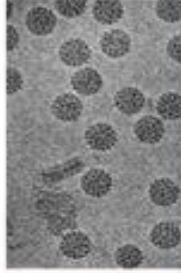
HPV Aşısı Ne
Zaman?

HPV Nedir ?

İki Nobel Ödüllü Virüs



1933
Richard Shope
discovers a
papillomavirus
in the horns of
cottontail rabbits
(CRPV)



1937
Dr Shope
observes that
rabbits that
overcome CRPV
are immune to
re-infection



1977
Dr Harald
zur Hansen
links HPV
to human
cervical
cancer



2006
A vaccine
against HPV-
16 and 18 is
made available
to the public



1935
Dr Rous
describes the
progression of
papilloma
warts into
cancer



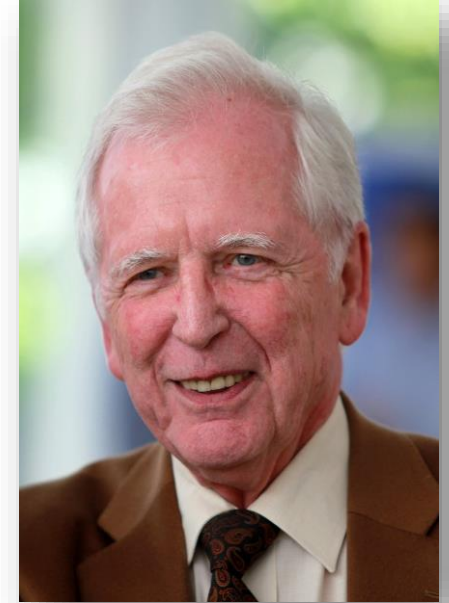
1966
Dr Rous is
awarded the Nobel
Prize for his work
on the causes and
treatment of
tumours in the
chicken



1995
WHO declares
HPV-16 and
HPV-18
cancerous



2008
Harald zur
Hansen
receives a
Nobel Prize
for his work
on HPV



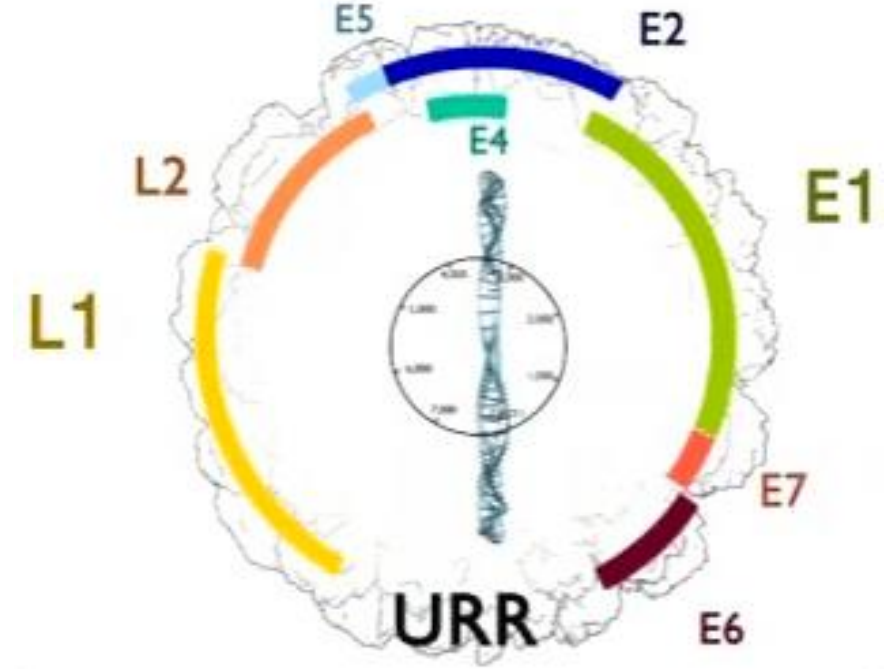
HPV Nedir?

E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücrel transformasyonu düzenler.

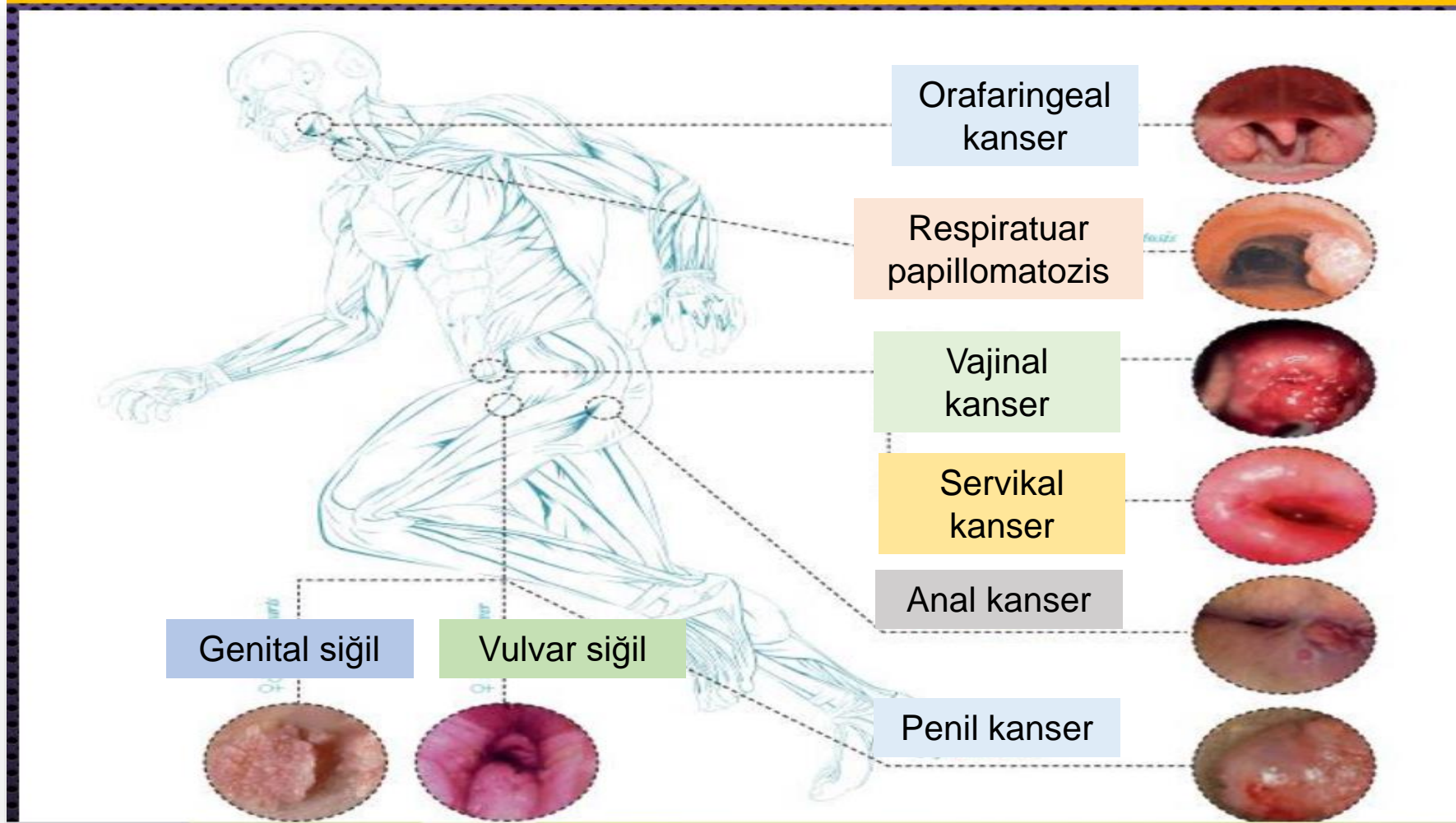
L1 ve L2 ikozahedral kapsid oluşturur.

L1 proteini, virüs benzeri bir partikül (VLP) oluşumuna neden olur.

L1 VLP, HPV aşılarında kullanılan immünojendir.

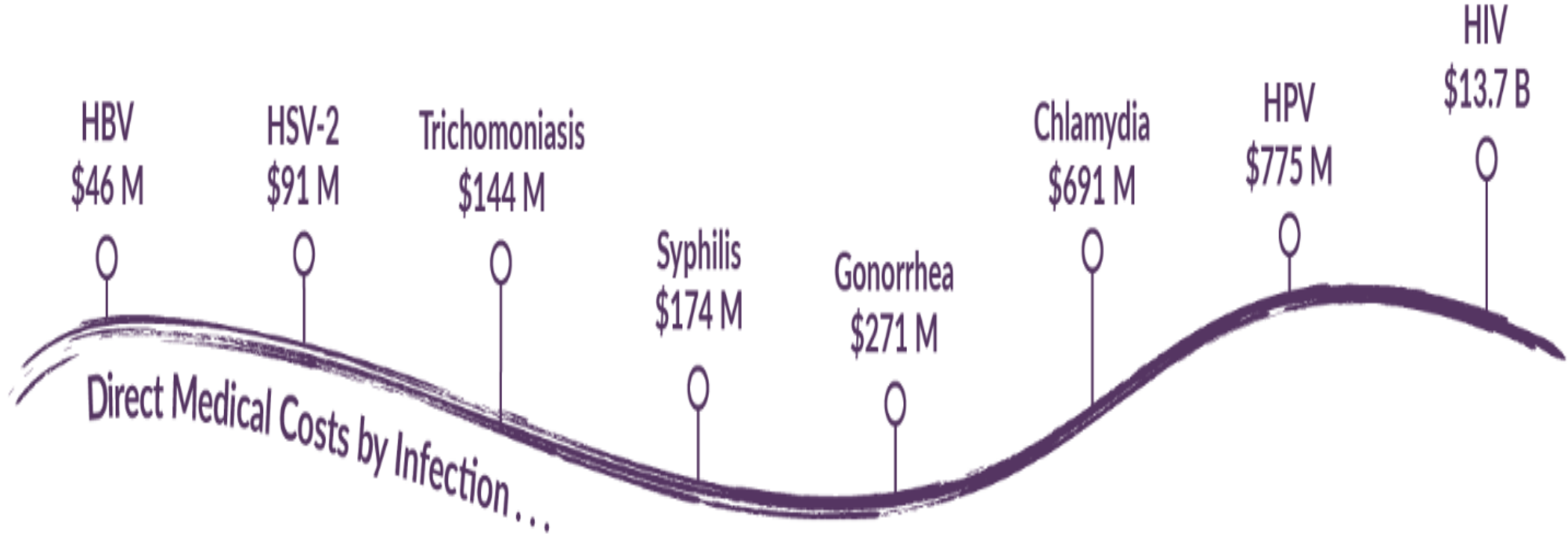


HPV Neden Olduğu Hastalıklar Nelerdir?



HPV Ne Sıklıkta Görülmektedir?

- HPV o kadar yaygındır ki, cinsel olarak aktif neredeyse tüm erkek ve kadınlar hayatlarının bir noktasında virüse yakalanır.



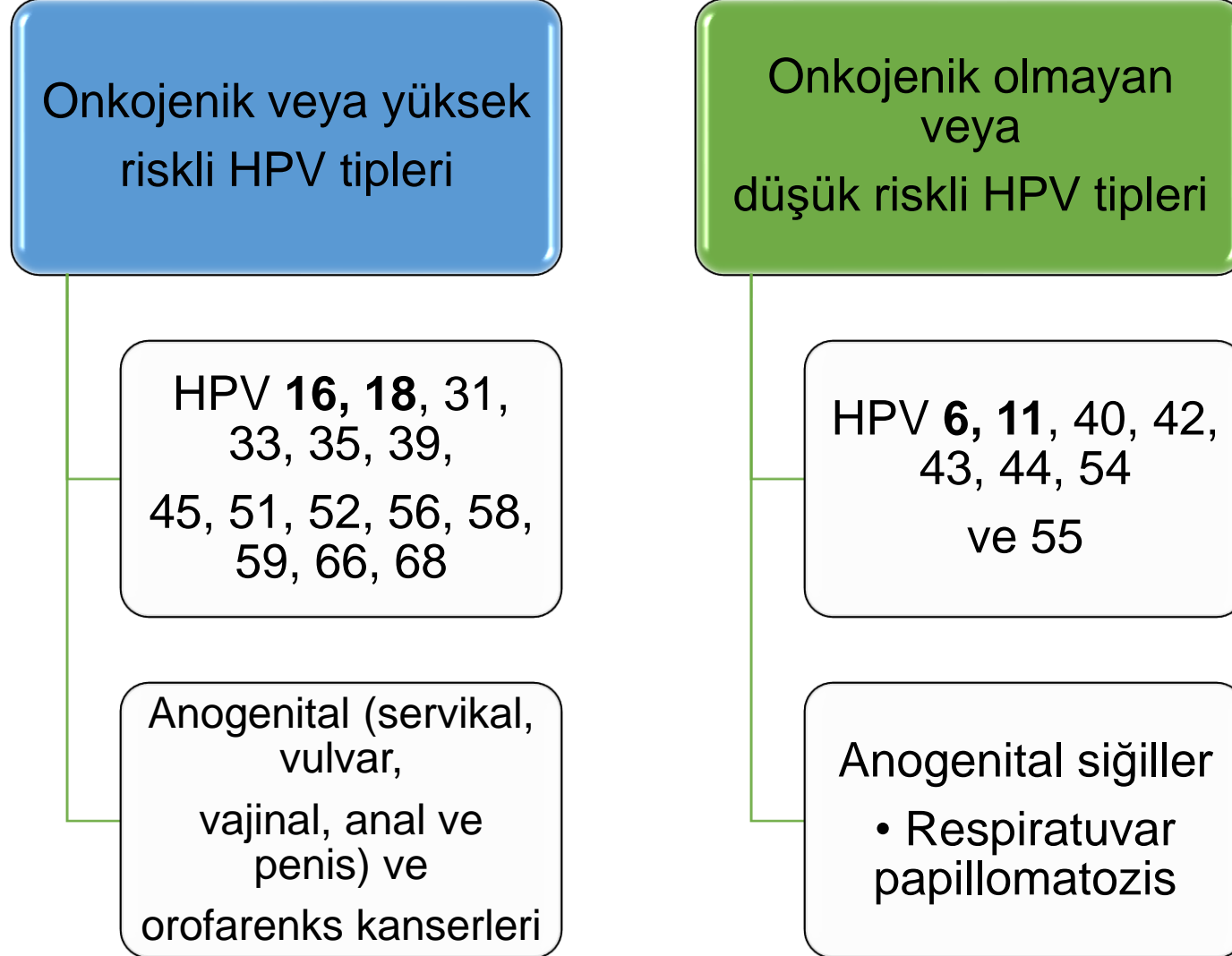
HPV Ülkemizde Ne Sıklıkta Görülmektedir?

		Prevalans
Dünya		% 9-13
Türkiye	Kadınlar da	% 2-6
	507 kadın	% 23
	890 kadın	% 25,7
	6388 kadın	% 25
	4 milyon kadın	yüzbinde 154
		İnsidans
Erkekler	12 aylık bir süre içinde	% 29-39

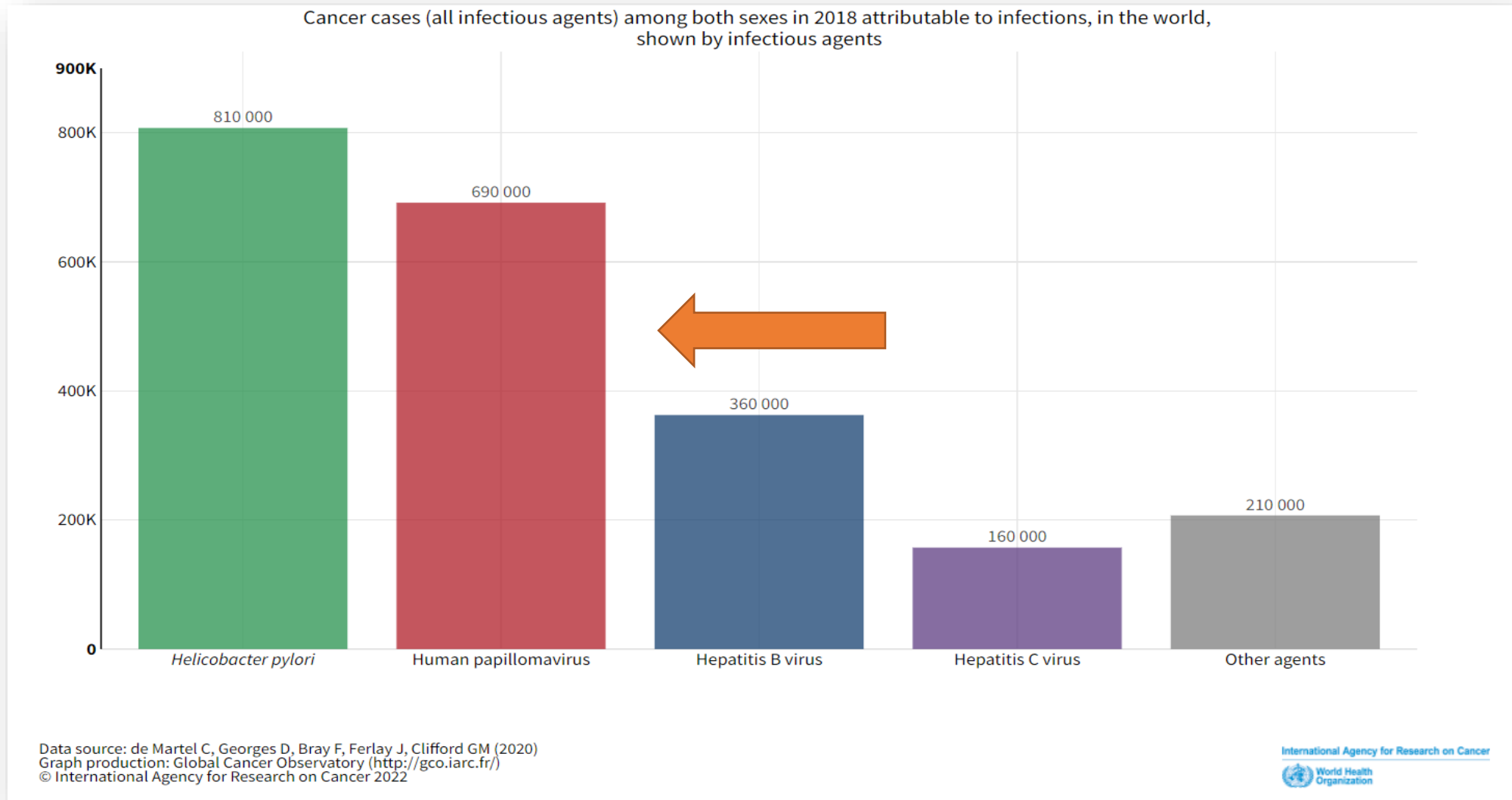
HPV Türlerinin Bir Önemi Var mıdır?



HPV Türlerinin Bir Önemi Var mıdır?



Dünya Geneline Kanser Olgularına Enfeksiyonların Katkısı



Serviks Ca ve HPV İlişkili midir?

Serviks Ca; 2020'de 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümlle, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın dördüncü kanser

HPV 16 ve 18, Serviks Ca'nın yaklaşık %90'sından sorumludur.

HIV ile yaşayan kadınların, Serviks Ca geliştirme olasılığı 6 kat daha fazladır.

Türkiye Serviks Ca Epidemiyolojik Verileri

TURKEY

CERVICAL CANCER PROFILE

TOTAL POPULATION,
FEMALE (2019): **42 260 000**

TOTAL DEATHS,
FEMALE (2019): **212 000**

Morbidity and Mortality

Crude cervical cancer incidence per 100 000 women (2020):	5.9
Age-standardized cervical cancer incidence per 100 000 women (2020):	4.8
Cumulative risk of cervical cancer, ages 0-74 (2020):	0.5%
Cervical cancer deaths (2019):	1 300
Cervical cancer mortality-to-incidence ratio (2020):	0.49
Population-based cancer registry exists (2021):	Yes

Age-standardized death rate per 100 000 women for cervical cancer (2019)

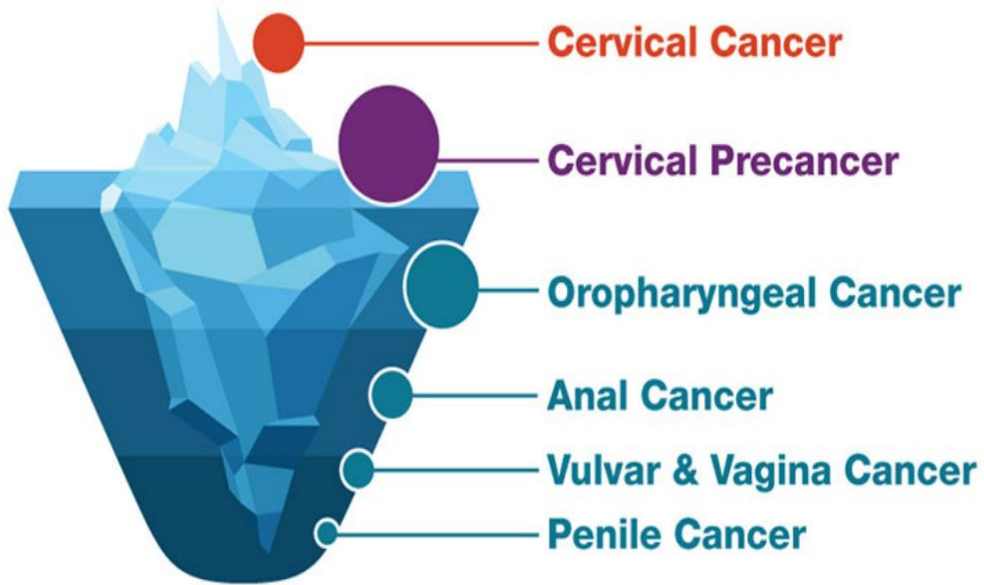


HPV Sadece Serviks Ca Nedeni midir?

Kadın kanserlerinin %9,4'ü (serviks %100, anüs %88, vajina %70, vulva %43, orofarenks %26),

Erkek kanserlerinin %6'sının (anüs %85, penis %50, orofarenks %26) sebebi HPV

HPV'nin Neden Olduğu Çoğu Kanser İçin Tarama Yok



HPV'nin neden olduğu diğer kanserler

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl:

14.000 orofaringeal kanserli

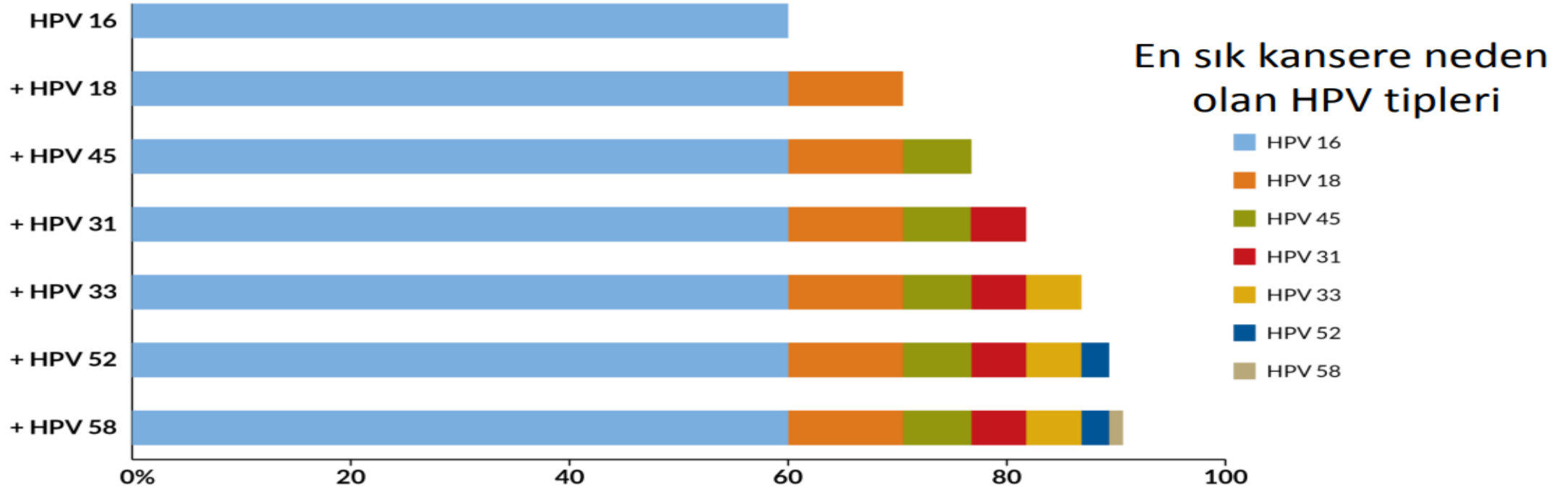
kişi 6.500 kişi anal kanserli

3.500 kişi vulvar ve vajinal kanserli

900 kişi penil kanserli

Kansere Neden Olan HPV Türlerinin Dağılımı Nedir?

- HPV genotip 16 ve 18, dünya çapındaki tüm serviks Ca'nın % 70'ine
- HPV genotip 31, 33, 45, 52 ve 58 tipleri ek % 20'ye neden olur.

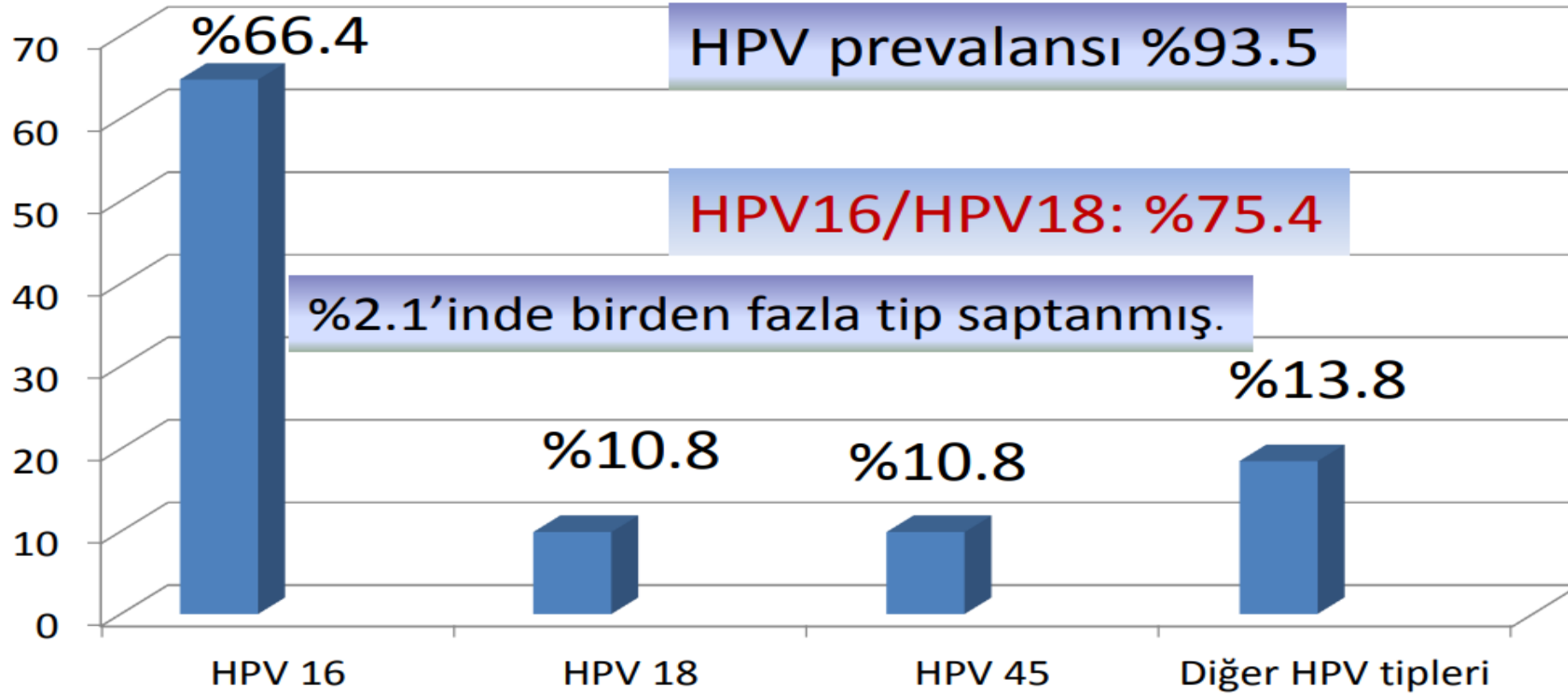


Kanser Dışı HPV Türleri ve Hastalıkları Nedir?

- HPV tip 6 ve 11, anogenital siğillerin yaklaşık % 90'ına neden olur.



Serviks Ca ile İlişkili HPV Türlerinin Dağılımı Ülkemizde Farklı mı?



HPV Patogenezi Nedir?

- Penis, skrotum, vulva, vajina, serviks, anüs veya mesanenin epitelini hedefleyerek epidermal büyüme lezyonlarına yol açar
- Sitolitik virüs değil
- Viremiye neden olmaz
- HPV enfeksiyonu sırasında enflamatuvar bir yanıt yoktur.

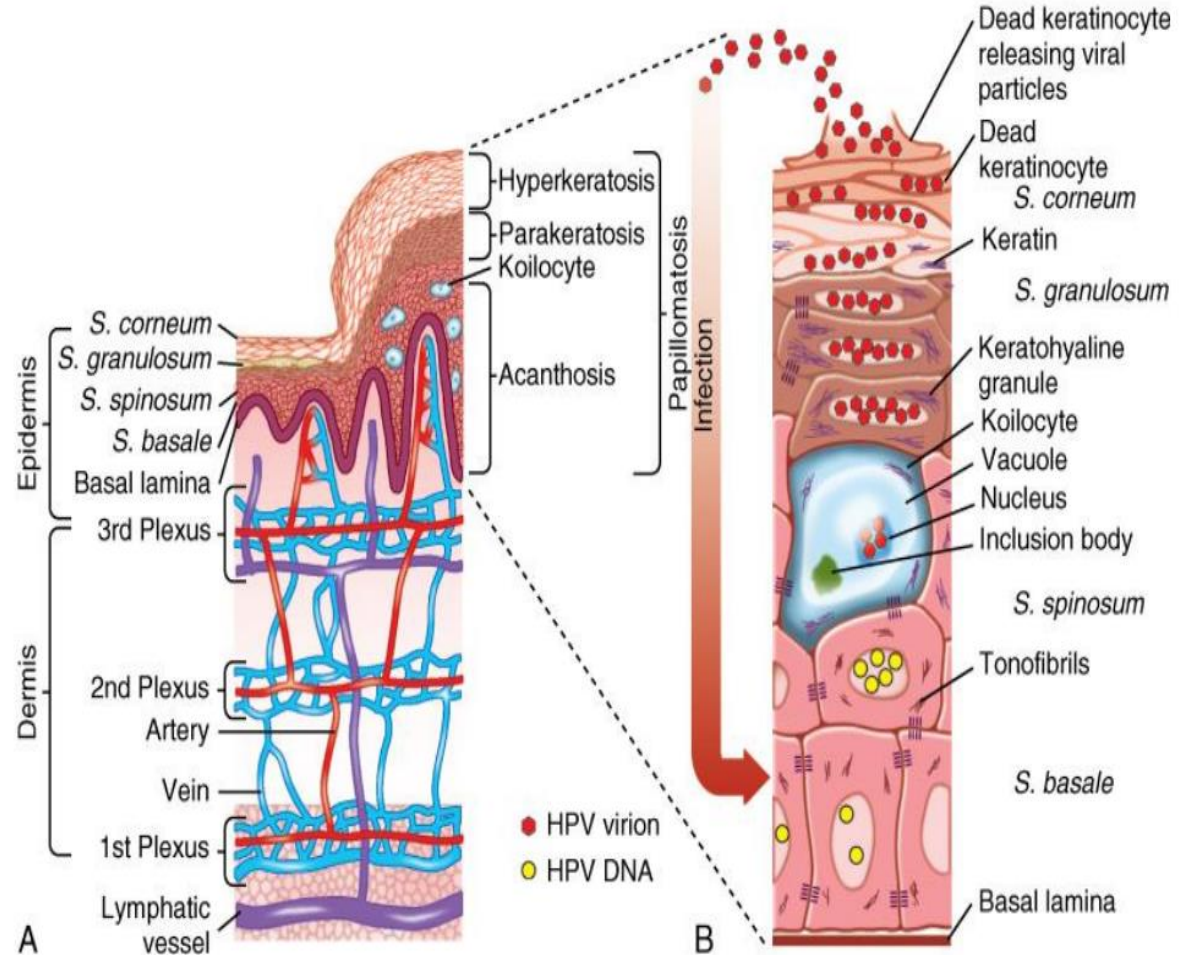


Fig. 146-1. Exophytic cutaneous wart: human papillomavirus (HPV) pathogenesis. A, Histologic features. B, Cytologic features (see text for details). S., stratum.

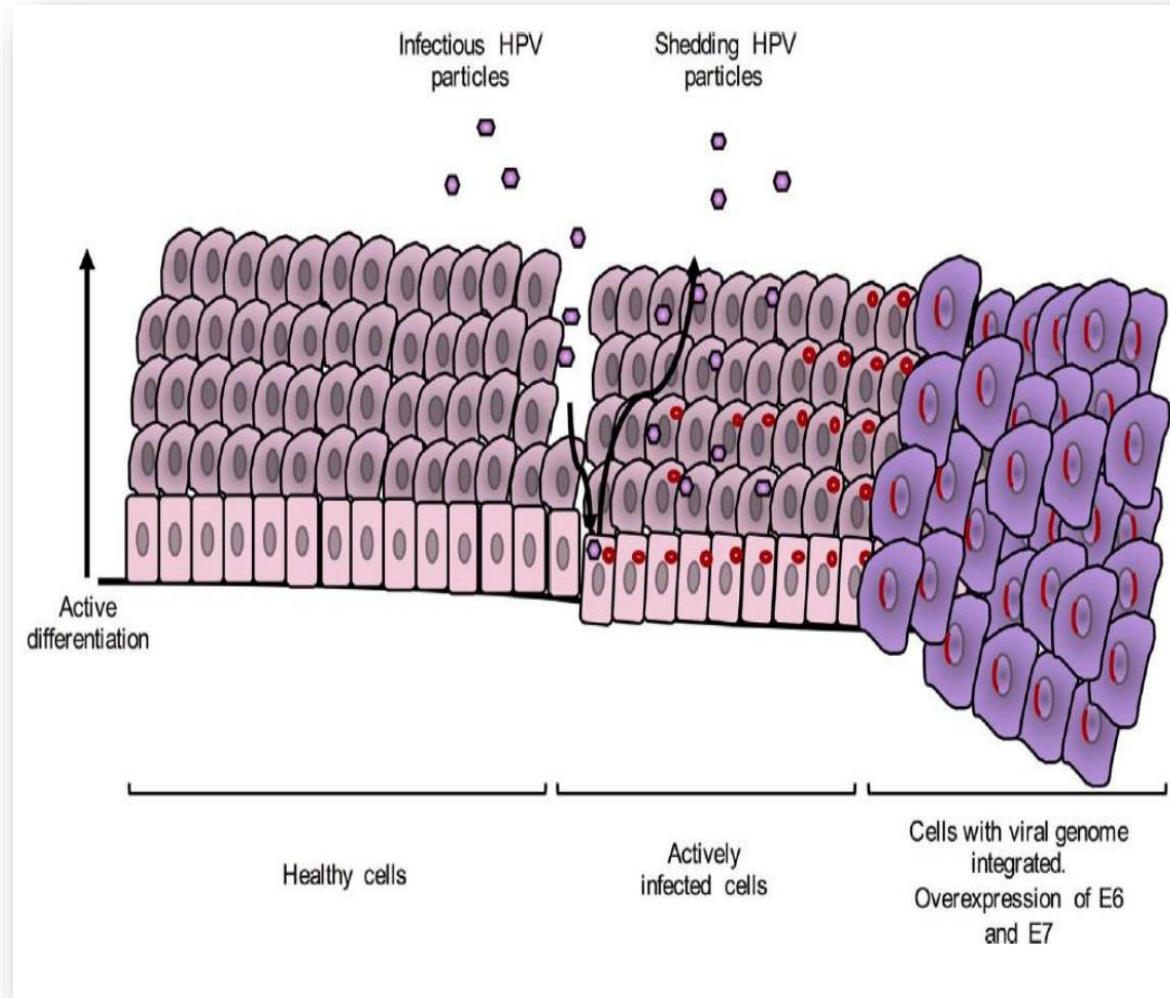
HPV Nasıl Onkojenik Olabiliyor?

P53 hücrelerde bulunan bir onarım mekanizmasıdır.

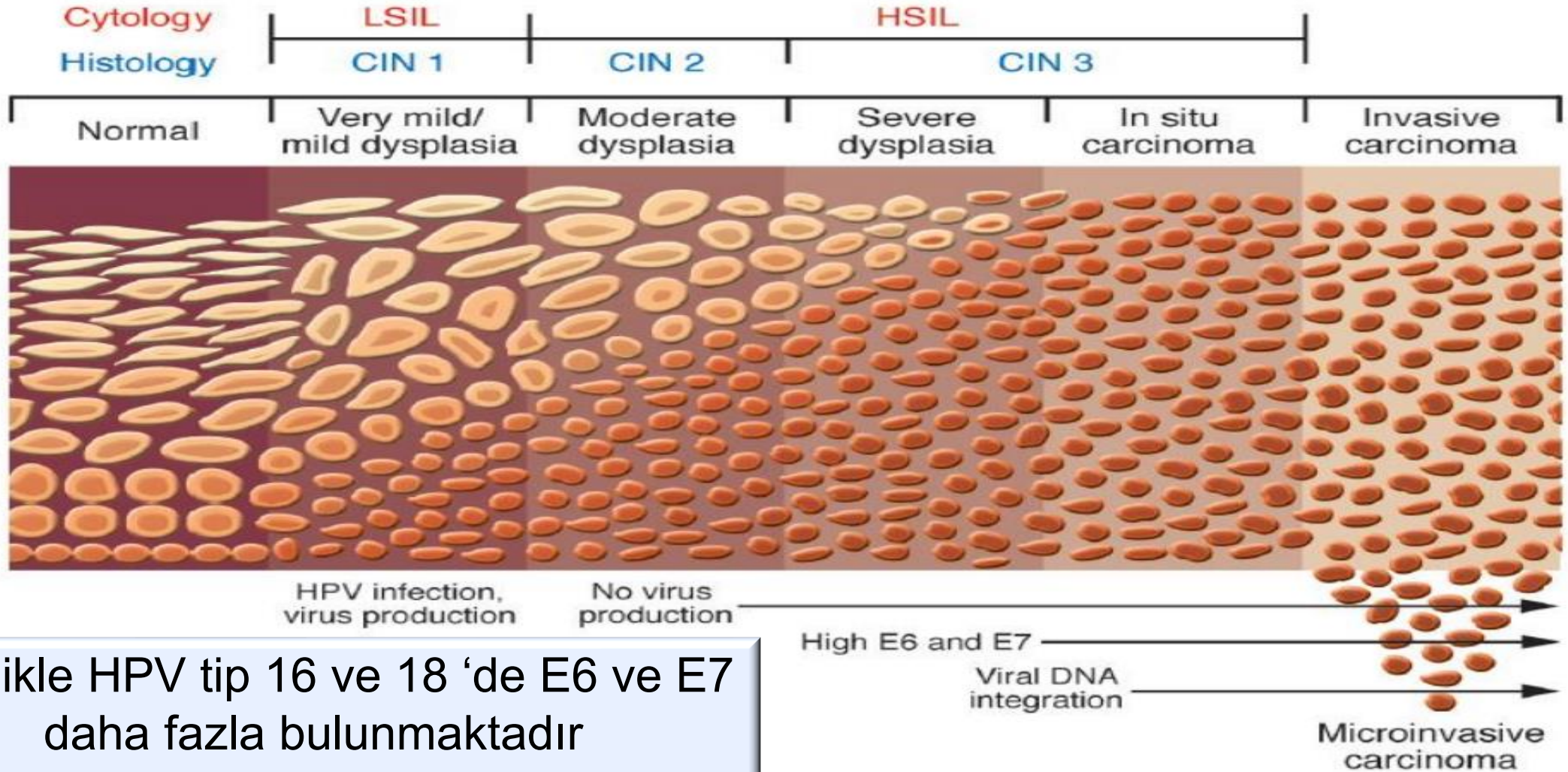
Hasarlı hücrelerin çoğalmasını durdurur

Apoptozisi sağlayarak, anormal hücrelerin artmasını engeller.

E6, p53 e bağlanarak hücre ölümünü engeller ve viral DNA nın kopyalanmasını artırır.

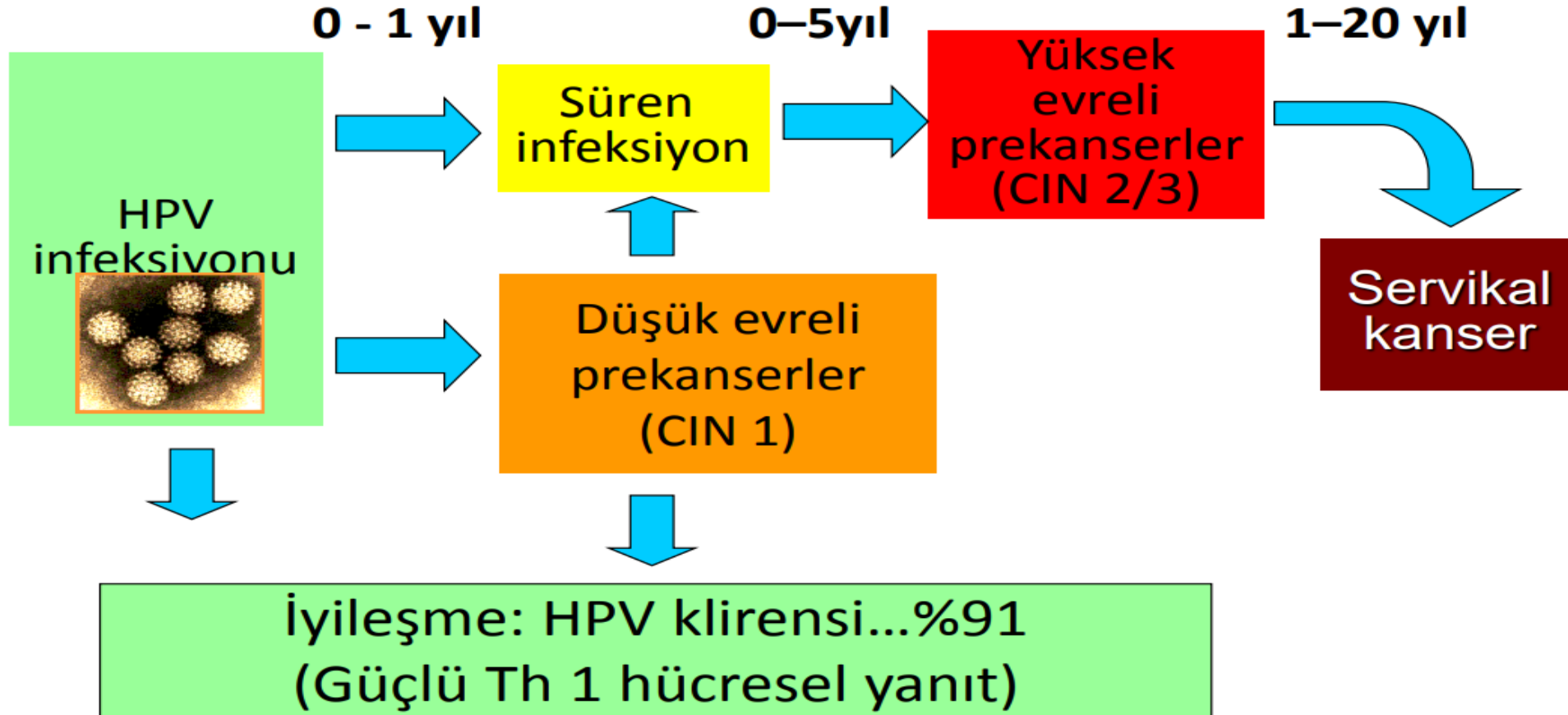


Benign Servikal Lezyondan İnvaziv Servikal Lezyona İlerleme Nasıl Gerçekleşir?

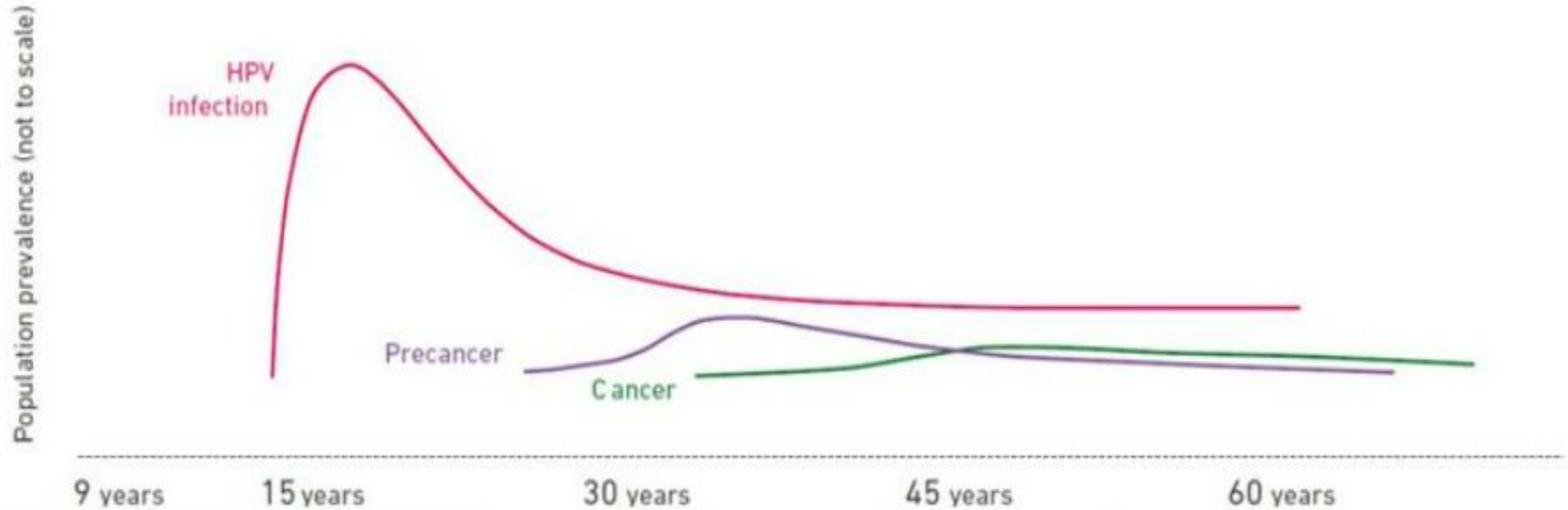


Özellikle HPV tip 16 ve 18 'de E6 ve E7 daha fazla bulunmaktadır

HPV Enfeksiyonunun Servikal Kansere Dönüş Seyri Nasıl Olmaktadır?



HPV Enfeksiyonunun Servikal Kansere Dönüş Seyri Nasıl Olmaktadır?



HPV Nasıl Bulaşır?

1) Cinsel temas ile bulaşma

2) Perinatal geçiş ile bulaşma

3) Nesnelerden bulaşma

4) İnhalasyonla bulaşma

İlk cinsel ilişki sonrası sadece bir cinsel partneri olan kadınlarda 3 yıl sonunda HPV ile enfekte olma kümülatif riski %46'dır .

Genital siğiller son derece bulaşıcıdır ve cinsel partnere HPV bulaşma riski % 64'tür

HPV İçin Risk Faktörleri Nedir?

İlk cinsel ilişki yaşı

Cinsel davranış ve birçok seks partneri

Viral yük fazlalığı

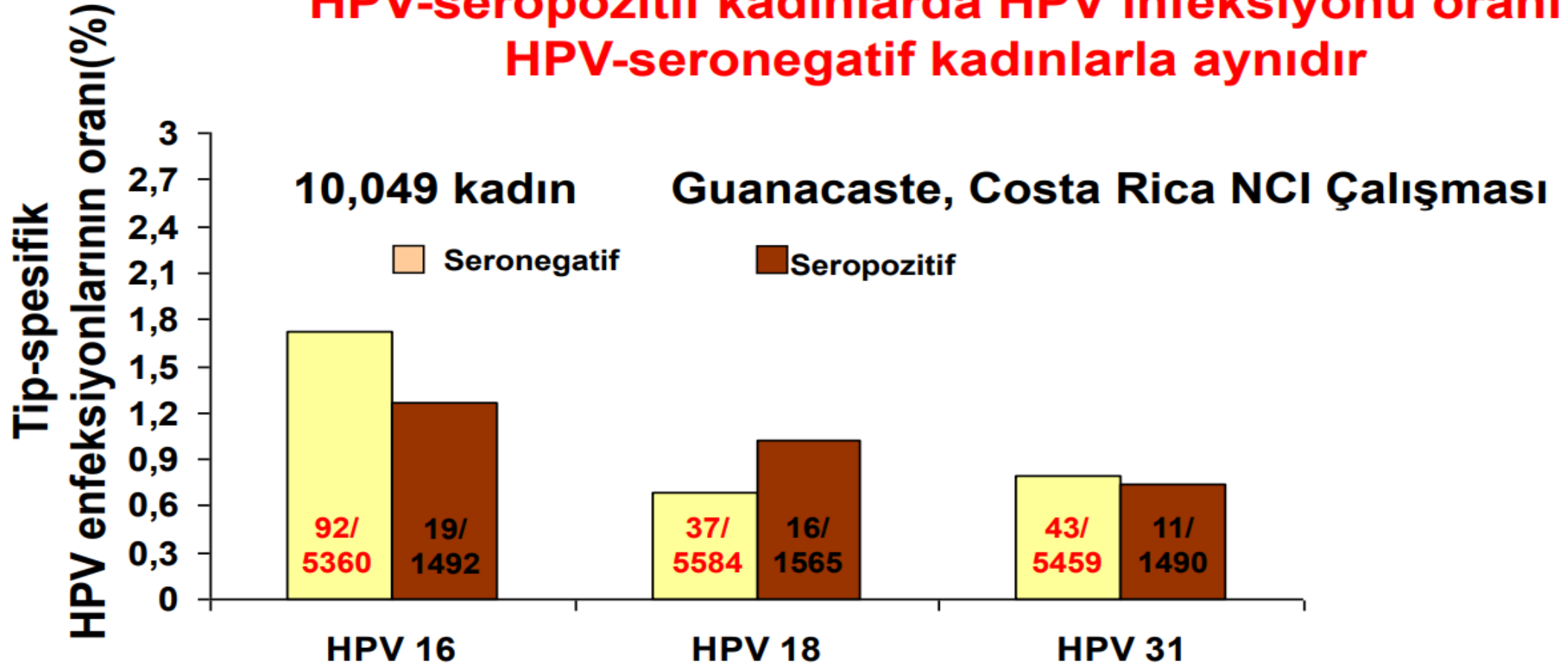
İmmünosupresif ilaç kullanımı veya HIV hastalık

Yaş aralığı (15-25 yaş arası bayanlar, 35 yaş üstüne göre 2 kat daha fazla hastalığa yakalanma riski taşır)

Sosyoekonomik koşullar hem tanıyı hem tedaviyi geciktirmektedir.

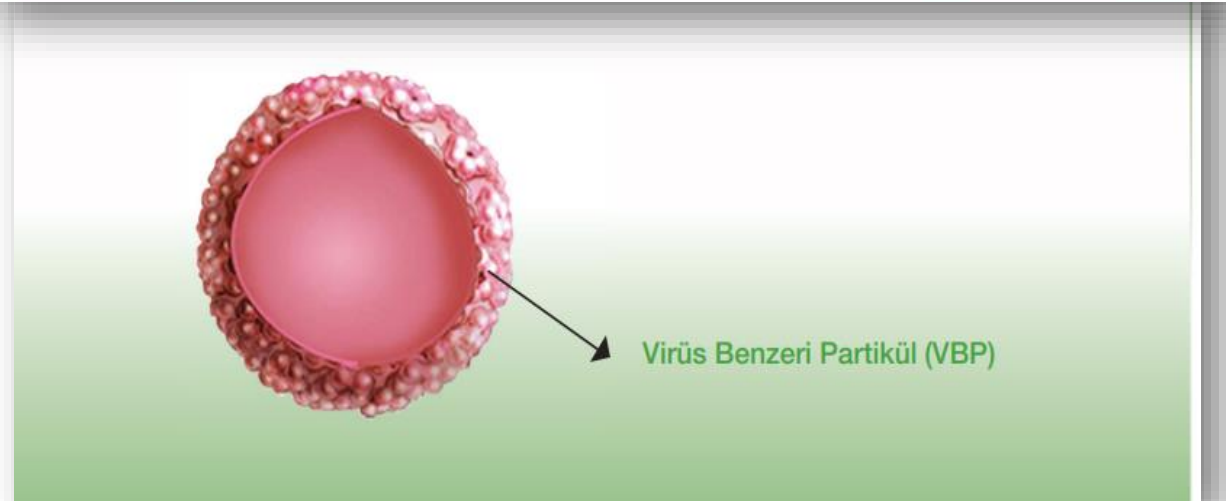
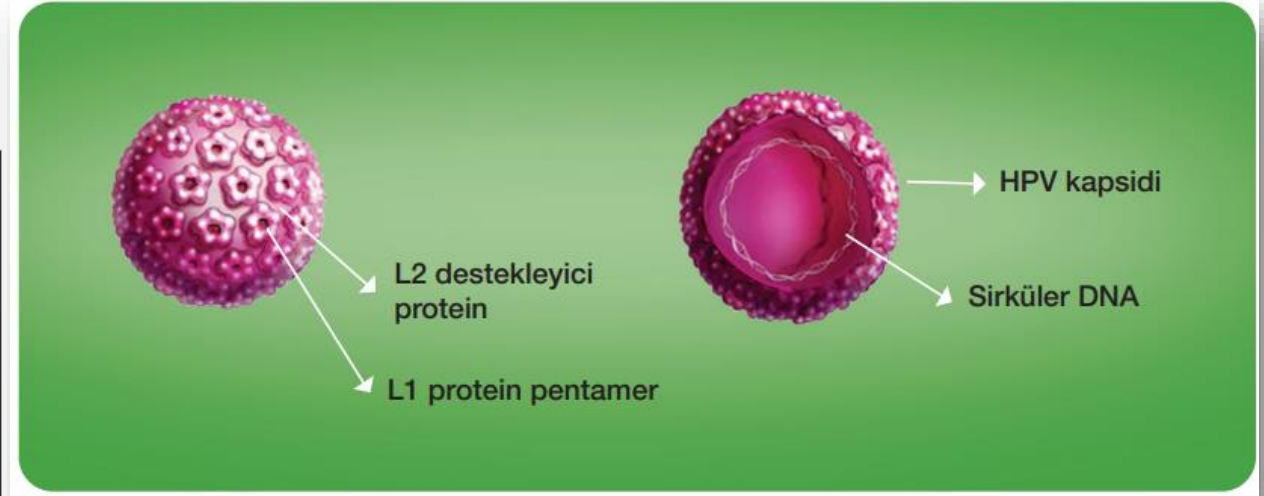
Neden HPV Aşısı?

**HPV-seropozitif kadınlarda HPV infeksiyonu oranı
HPV-seronegatif kadınlarla aynıdır**



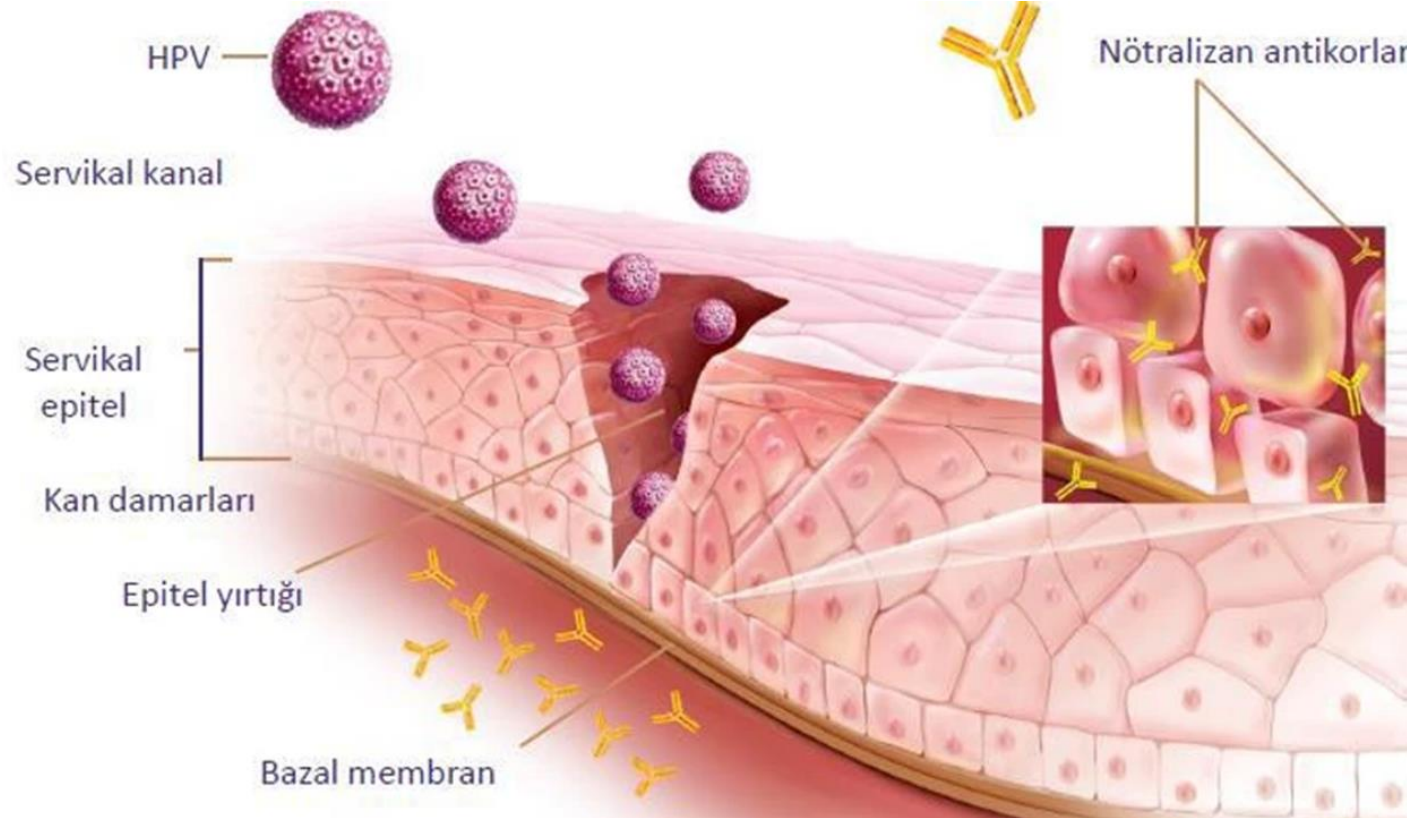
HPV Aşısı Yapısı Nasıldır?

- Majör kapsül proteini L1 veya L1+L2 proteinlerini içerir
- Virüs benzeri partiküller (VLP) şeklinde hazırlanır
- Aşılar HPV major kapsid proteini L1 gen ürününü (HPV zarf proteini) hedeflemektedir.
- Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir



HPV Aşısı Nasıl Etki Gösterir?

- Aşı, kan ve enfeksiyon bölgesinde yüksek antikörlerin oluşmasını sağlar
- Bu antikörler virüsü nötralize eder ve hücrenin içine girmesine engel olur
- L1 protein ekspresyonu olmadığı için; infekte olmuş hücrelere karşı etkili değildirler



Neden HPV Aşısı?

Serviks Ca, ortadan kaldırılmasının tanımı, yılda 100.000 kadın başına 4'ten az vaka eşiğine ulaşan bir ülke olarak belirlenmiştir.

WHO, 2030 yılına kadar ulaşılması ve sürdürülmesi gereken 90-70-90 hedefleri belirlemiştir



Neden HPV Aşısı?



**BİRİNCİL KORUNMA: HPV
AŞISI**



**İKİNCİL ÖNLEME: KANSER
ÖNCESİ LEZYONLARIN
TARANMASI VE TEDAVİSİ**

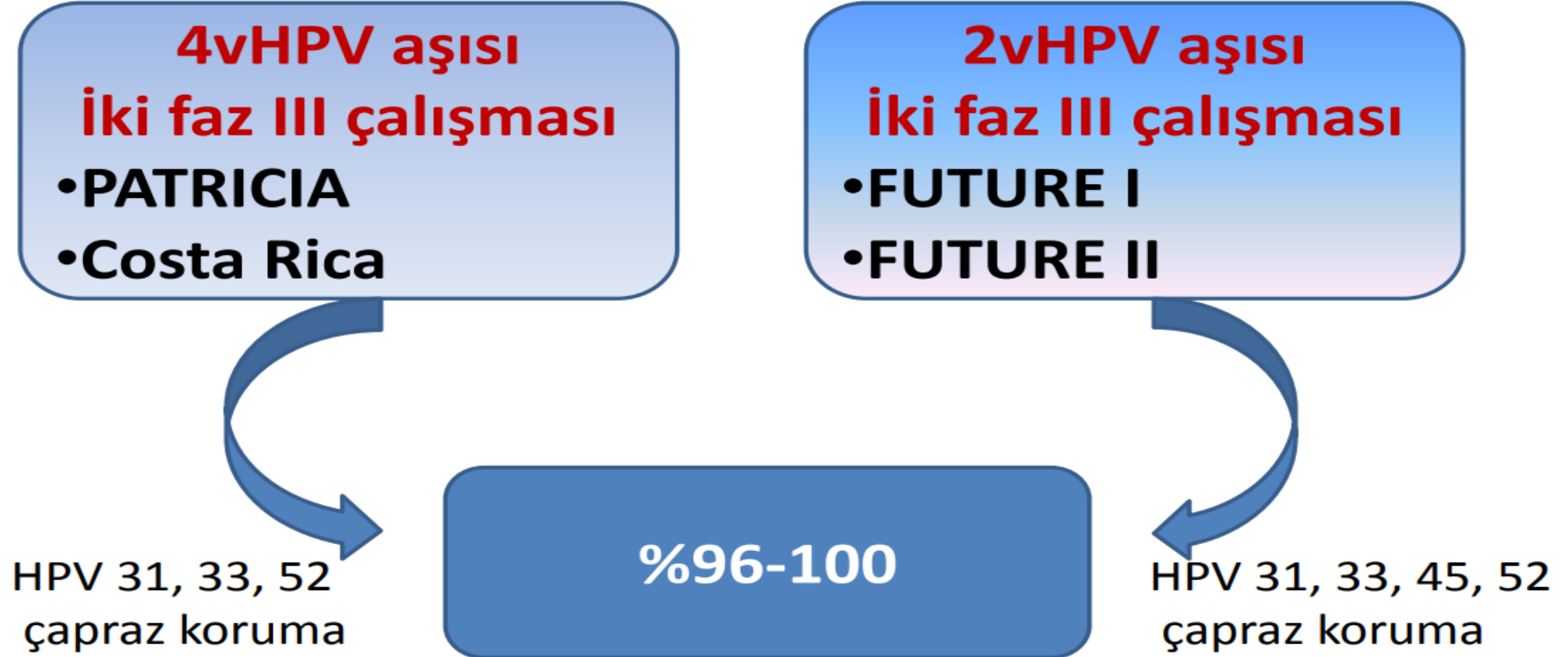


**ÜÇÜNCÜL ÖNLEME:
İNVAZİV KANSER TEDAVİSİ
VE PALYATİF BAKIM**

Kaç Tip Aşı Var?

Name	HPV types		% of cases caused by these types	
	Number of types in the vaccine (valency)	HPV types in the vaccine	Cervical cancer	Anogenital warts
Cervarix®	2 (bivalent)	16,18	71% (with observed cross protection up to 84%)	None
Gardasil® (sometimes called Silgard)	4 (quadrivalent)	6, 11, 16,18	84%	90%
Gardasil 9®	9 (nonavalent)	6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52, 58	90%	90%

HPV Aşıları Etkili mi?



Paavonen J, et al. *Lancet* 2007;369:2161–70
Herrero R, *Vaccine* 2008; 26: 4795–808.

FUTURE II. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27
FUTURE I. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.

Erkeklerde Aşı Etkili mi?

Randomize, kontrollü, çift kör çalışma

• 16-26 yaş 4065 erkek

– 3463 heteroseksüel (HS)

– 602 erkekle seks yapan erkek (MSM)

• Dış genital lezyonlar %90.4

• HS erkeklerde %92.4

• MSM erkeklerde %79

Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers

Tapio Luostarinen ^{1,2}, Dan Apter³, Joakim Dillner², Tiina Eriksson⁴, Katja Harjula⁴, Kari Natunen⁴, Jorma Paavonen⁵, Ero Pukkala^{1,4} and Matti Lehtinen^{2,4}

¹Finnish Cancer Registry, Helsinki, Finland

²Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

³VL-Medi, Helsinki, Finland

⁴School of Health Sciences, University of Tampere, Tampere, Finland

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, University of Helsinki, Helsinki, Finland

HPV AŞISI
Kanseri
Önlüyor
mu?

Table 1. Numbers (*n*) and incidence rates (/100,000 woman-years) of human papillomavirus (HPV) associated invasive cancers in cluster-randomized cohorts of altogether 9,529 14- to 17-year-old female HPV16/18 or HPV6/11/16/18 vaccine recipients and 17,838 non-HPV vaccinated, originally 14- to 19-year-old women²⁻⁴

Malignancy	HPV vaccinated women			Non-HPV vaccinated women		
	Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)	Person years	<i>n</i>	Rate (95% CI)
Cervix cancer	65,656	0	–	124,245	8	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer	65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer	65,656	0	–	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers ¹	65,656	0	–	124,245	0	–
All HPV associated invasive cancers	65,656	0	–	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Breast cancer	65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Thyroid cancer	65,656	1	1.5 (0.2, 11)	124,245	9	7.2 (3.8, 14)
Melanoma	65,656	3	4.6 (1.5, 14)	124,245	13	10.5 (6.1, 18)
Non-melanoma skin cancer	65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	3	2.4 (0.8, 7.5)

HPV Aşıları Etkili mi?

ARTICLES | [VOLUME 398, ISSUE 10316, P2084-2092, DECEMBER 04, 2021](#)

Purchase Subscribe Save Share Re

The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

[Milena Falcaro, PhD](#) • [Alejandra Castañon, PhD](#) • [Busani Ndlela, PhD](#) • [Marta Checchi, MSc](#) • [Kate Soldan, PhD](#)
[Jamie Lopez-Bernal, PhD](#) • et al. [Show all authors](#)

Published: November 03, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4) • [Check for updates](#)

- İngiltere, HPV bağışıklama programının (12-13 yaşlarında aşılanmış) kadınlarda serviks Ca'nın neredeyse tamamen ortadan kaldırdığını buldular.

HPV Aşıları Etkili mi?

12 yaşındaki kız çocuklarından oluşan ABD nüfusunun tamamının aşılması ile

Yılda 200.000'den fazla HPV enfeksiyonunu,

100.000 anormal servikal sitoloji muayenesini

3300 servikal kanser vakasını önlenebilir

HPV AŞISI

Seksüel aktivite başlamadan HPV aşı şemasının tamamlanması etkinliği açısından önemlidir.

HPV aşısı için bir üst yaş sınırı bulunmamaktadır.

HPV ile enfekte olmayan seksüel aktif kadınlar aşıdan tam yarar görürler.

Daha önceden HPV ile enfekte olan kadınlarda ise aşı daha az etkilidir.

Seksüel aktivitesi olan kadınların da aşılması önerilmektedir.


DNA testi pozitif olan kadınlara da aşı uygulanması tavsiye edilmektedir.

Aşı yapılmış olması tarama testlerinin (smear) yapılmamasını gerektirmez. Aşılı kadınlara da düzenli olarak tarama testi yapılmalıdır.

Aşının koruyuculuk süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, en az 5 yıl koruyucu olduğu bildirilmektedir


HPV ACIP Önerileri

CURRENT HPV Vaccine Recommendations

- Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. [Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices](#) *MMWR*. 2019;68(32);698-702.
[Print version](#)  [5 pages]
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. [Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices](#) *MMWR*. 2016;65(49);1405-8.
[Print version](#)  [4 pages]
- Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. [Use of 9-Valent Human Papillomavirus \(HPV\) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices](#) *MMWR*. 2015;64(11);300-304.
[Print version](#)  [5 pages]
- *MMWR*, August 29, 2014, Vo1 63, #RR05
[Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#)
[Print version](#)  [36 pages]
- See also:
 - [ACIP-VFC Resolution](#)

9-valent HPV Vaccine

[Additional guidance](#)

 [4 pages] for providers regarding 9-vHPV vaccine use among persons who previously received 2vHPV or 4vHPV vaccine.



ACIP HPV Aşı Önerileri

Bu konu hakkında zaten bilinen nedir?

HPV karşı aşılama rutin olarak 11 veya 12 yaşında önerilir. Telafi önerileri, 11 veya 12 yaşında aşılanmamış kişiler için geçerlidir.

Bu rapora neler eklendi?

Adolesanların HPV aşısı için rutin öneriler değişmemiştir.

Yakalama HPV aşısı artık 26 yaşına kadar tüm kişilere önerilmektedir.

27 ila 45 yaş arasındaki yetişkinler için, bu yaş aralığında HPV aşısının halk sağlığına faydası minimumdur;

Yeterince aşılanmamış bazı kişiler fayda sağlayabileceğinden, ortak klinik karar verme tavsiye edilir.

ACIP HPV Aşı Önerileri

Routine vaccination	Age 11–12 years; can be started at age 9 years
Catch-up Vaccination*	Age 13–26 years, if not adequately vaccinated
Shared clinical decision-making*	Some adults age 27–45 years, if not adequately vaccinated

•

HPV Aşısı Kime ve Ne zaman Uygulanmalıdır?

ERKEKLERDE AŞI ÖNERİLERİ

- HPV aşısının önerilebileceği maksimum yaş 21'dir. Hasta 21 yaşından küçükse önerilebilir

Erkeklerle seks yapan erkeklerde

İmmün sistemi baskılanmış (HIV dahil) erkeklerde

- 26 yaşına kadar yapılabilir




- Kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda aşının 45 yaşına kadar yapılabileceği belirtildiğinde erkekler için klavuzlardaki maksimum yaş 21'dir

EKMUD 2019 Aşı Rehberi Önerileri

Tablo 19. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2019 aşı önerileri ve dozları

Aşı	19-26 yaş	27-39 yaş	40-49 yaş	50-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ^{1,2}	Her 10 yılda bir rapel doz ²				
İnfluenza	Her yıl 1 doz				
PCV13 ³	1 doz				1 doz ⁴
PPSV23 ³	2 doz (5 yıl arayla)				1 doz ⁴
Hepatit B ⁵	3 doz (0,1,6.ay)				
Hepatit A ⁵	2 doz (0,6.ay)				
Zoster				1 doz	
Suçiçeği ⁵	2 doz (1 ay arayla)				
KKK ⁶	1 veya 2 doz ⁷				
Meningokok	1 veya 2 doz ⁸				
Hib	3 doz (4 hafta arayla)				
HPV →	3 doz (0,1-2,6.ay) ⁹				

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı.

-  Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.
-  Risk faktörü veya endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.
-  Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

HPV Aşısı ve Özel Durumlar

HPV aşuları meningokok, tetanoz, difteri, asellüler boğmaca aşuları ile aynı zamanda uygulanabilir.

Aşı öncesi Pap testi veya HPV DNA testi önerilmez .

Gebelere aşı önerilmemektedir.

Emzirme döneminde aşı uygulanabilir.

HPV Aşısı Kimlere Uygulanmaz?

Aşı komponentlerinden birine karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü varsa, kontrendikedir.

4vHPV ve 9vHPV aşıları, mayaya karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü varsa kontrendikedir.

2vHPV aşısı anafilaktik lateks alerjisi varsa kontrendikedir

Ülkemizde HPV Aşılarının Durumu Nedir?

Türkiye	Kadın	Erkek	Yaş
Cervarix	Serviks, Vulva, Vagina	Endikasyon yok	> 9 yaş
Gardasil	Serviks, Vulva, Vagina, Anal, Genital Siğil	Anal, Genital Siğil	> 9 yaş
9vHPV	Türkiye'de henüz ruhsatlı değildir		

SAĞLIK | TÜRKİYE

Yargıdan emsal HPV aşısı kararı

Alican Uludağ

11.03.2022

Ankara 62. İş Mahkemesi, SGK'nın rahim ağzı kanserine karşı koruyuculuğu olan HPV aşısının bedelini, üç doz aşığı kendi imkanlarıyla olan üniversite öğrencisi Yağmur Varkal'a geri ödemesine karar verdi.

HPV aşısının 3 dozunun güncel fiyatı ise 2 bin 85 lira

**DON'T LET
CERVICAL CANCER
STOP YOU!**

**GET
VACCINATED**

**GET
SCREENED**



IT'S TIME TO END CERVICAL CANCER



WWW.PAHO.ORG/FIN-CANCER-CERVICAL

Serviks Kanserini Başlamadan
Durdurun