

# HPV aşısı neden gereklidir, neden gereksizdir?

**Prof. Dr. A. Murat Tuncer**



1957'de Aydın/Nazilli'de doğdu. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1980 yılında bitirdi. Pediatri Anabilim Dalı'nda uzmanlığını 1984'de, Pediatrik Hematoloji uzmanlığını ise 1990 yılında aldı. 1987'de doçent, 1994'de profesör oldu. Finlandiya'da Helsinki Tıp Fakültesi Transplantasyon Merkezinde çalışmalarında bulundu. 1997 yılında TÜBİTAK Bilim Teşvik Ödülünü, 2000 yılında Rotary Yılın Bilim Adamı Ödülünü kazandı. 2011 yılında Hacettepe Üniversitesi Rektörü olarak atandı. Halen bu görevi sürdürmektedir. Dr. Tuncer evlidir ve 2 çocuk babasıdır.

**S**erviks kanseri tüm dünyadaki kadın kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta olup bu kanserlerin % 80'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Türkiye'de serviks kanseri insidansı Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi'nin 2006 verilerine göre 4.6/100.000'dir.<sup>(1, 2)</sup> Türkiye'de kadın kanserleri görülme sıklığında 9. sırada yer alan serviks kanserinin mortalitesi yüksek olup yıllık yeni tanı alan serviks kanseri sayısının 1.500'ün üzerindedir ve bu hastaların yaklaşık yarısı ölmektedir. Bu kanserin en önemli özelliği, eğer kadınlar tarama programlarına katılırsa daha kanser oluşmadan tanı konulabilir ve önlenbilir olmasıdır.

Günümüzde serviks kanserinin oluşumunda bazı yardımcı faktörlerin de etkisiyle temel faktörün Human Papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Serviks kanseri olan vakalarının % 99,7'sinde HPV varlığı saptanmıştır. Bilimsel yayınlar, HPV varlığının servikte kanser gelişimi için gerekli olduğunu vurgularken yeterli olmadığı konusunda birleşmektedirler. HPV Tip 16 enfeksiyonu oluştuğunda serviks kanseri gelişimi risk oranı artışı (odda ratio-OR) 434 kattır. Bu oran HPV Tip 18 için ise 248 olarak bulunmuştur.<sup>(3-5)</sup> Serviks kanseri ile HPV arasındaki bu ilişkiyi gösteren Alman bilim adamı Prof. Dr. Harald zur Hausen, 2008 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır. HPV sadece servikal kanserin değil aynı zamanda vulvar, vaginal, anal, orafaringeal kanserlerle, genital siğillerin oluşumunda da en önemli nedenlerden biridir.

Genital enfeksiyonlar arasında HPV'nin önemi giderek artmaktadır. HPV enfeksiyonları cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir. ABD'de toplumun yaklaşık %15'i HPV ile enfekte olup yaşam boyu bulaşma oranı %75'dir.<sup>(6)</sup> Yine dünyada önemli bir hastalık yükü oluşturan genital siğil prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 1000'de 10 civarındadır.<sup>(7-10)</sup> Türkiye'de Kansere Savaş Dairesi'nin yaptığı çalışmalarda HPV prevalansı % 2,9, genital siğil prevalansı ise 1000'de 1,54 olarak bulunmuştur.<sup>(11)</sup>

HPV bulaşmasında en önemli risk faktörü seksüel aktivitedir. Hem erkek hem de kadınlarda HPV bulaşma riski cinsel partner sayısı ile artar. Yine erken yaşta cinsel ilişkiye başlama bulaşma riskini çok yükseltmektedir. HPV enfeksiyonları genç seksüel aktif kadınlarda son derece sıktır. HPV insidansının en yüksek olduğu yaş aralığı 20-25 olup bunların önemli bir kısmı kendiliğinden geriler. Yüksek riskli HPV tiplerinde virüsün vücuttan temizlenmesi 8-14 ay, düşük riskli HPV tiplerinde 5-6 aydır.<sup>(12)</sup>

Son yıllarda human papillomaviruslara karşı 2 tane aşı geliştirilmiştir. Bu aşilar, profilaktik (koruyucu) aşilar olup henüz hastalık etkeni olan HPV ile karşılaşmadan ve hastalık oluşmadan yapılması gerekmektedir. Bu aşiların oluşmuş olan hastalığı tedavi edici özellikleri yoktur. Etkilerini serviks sekresyonunda nötralizan antikor miktarını artırıp virüsün buradan içeri girmesini immünolojik olarak engelleyerek gösterirler. Majör kapsül proteini L1 içerirler ve VLP (virüs benzeri partikül) şeklinde hazırlanmışlardır. Bu VLP'ler hem morfolojik olarak

virüse benzerler hem de hücre yüzeyine yapışabilmektedirler.<sup>(13, 14)</sup> Bu aşılardan Cervarix, HPV'nin 16 ve 18 tipine karşı geliştirilmiş olup endikasyonları servikal kanser, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 2 ve 3, adenokarsinoma in situ (AIS), servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 1'e karşı korur şeklinde ruhsatlandırılmıştır.<sup>(15)</sup> Gardasil ise 16,18 ile birlikte 6 ve 11 tipine karşı geliştirilmiş olup endikasyonları servikal kanser, vulvar ve vajinal kanserler, genital siğiller, serviks ve vulvanın prekanseröz veya displastik lezyonlara karşı korur şeklinde ruhsatlandırılmıştır.<sup>(16)</sup>

Yapılan klinik çalışmalarda HPV aşılarının serviks kanseri öncül lezyonlarını, dolayısıyla da serviks kanserini önlediği gösterilmiştir. HPV aşıları içerdikleri HPV tiplerinin neden olduğu lezyonlara karşı %100'e yakın bir koruma sağlar. Servikal kanserlere karşı ise yaklaşık %75-80 arasında koruma sağlamaktadır. Bu nedenle aşılama ve tarama programları bir arada yürütülmelidir. Günümüzde HPV aşılarının en az 10 yıl koruma etkisinin süreceği gösterilmiş olup bu sürede ek doza ihtiyaç olmadığı bilinmektedir. HPV aşıları virüsün dış kapsid proteinleri kullanılarak elde edilmekte ve DNA içermemektedirler. Bundan dolayı HPV aşılama servikal kanser dâhil olmak üzere HPV'ye bağlı gelişen hastalıklara neden olduğuna dair bugüne kadar herhangi bir veri elde edilmemiştir. Yapılan klinik çalışmalarda HPV aşılama sistematik yan etkilerde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir. HPV aşılarıyla ilgili en sık yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde görülen ağrı, şişlik, kızarıklık gibi lokal yan etkilerdir. Dünyada yan etki değerlendiril-

dirmesi yapan üç kuruluş ve Sağlık Bakanlığı tarafından diğer aşılarda olduğu gibi HPV aşılılarıyla ilgili yan etkiler de düzenli olarak kontrol edilmektedir. HPV aşılmasının ülkemizde uygulanmaya başladığı günden bugüne kadar HPV aşılarının yapılmasına engel olacak ciddi bir yan etki bildirimi yapılmamıştır. Mevcut HPV aşılı Türkiye'nin de içinde olduğu 100'den fazla ülkede onaylı olup bugüne kadar milyonlarca doz kullanılmıştır. Dünyada ve ülkemizde kullanılmakta olan 4 valanlı ve 2 valanlı HPV aşılıları FDA tarafından da onaylanmıştır. Aşılamanın ideal yapılma yaşı 9-12 yaşlar olmakla birlikte 9 -26 yaş arası kız çocukları ve kadınlarda yapılabilir. Aşı, 3 doz olarak yapılmaktadır. Şu anda ülkemizde erkeklerle önerilmektedir. Hamilelerde yapılmamalıdır.<sup>(17-27)</sup>

### Neden gereklidir?

Serviks kanserinden ölümler, gelişmiş ülkelerde toplum bazlı organize tarama programları sayesinde önemli ölçülerde azaltılmıştır ama özellikle kanser öncesi lezyonların görülme sıklığında önemli bir azalma olmamış hatta önemli artışlar görülmüştür. Bu lezyonların tedavi maliyetleri ve taramayı yapacak merkezlerin organizasyonu, ülkelerin sağlık harcamalarına önemli yükler getirmektedirler. Bu nedenle okul bazlı HPV aşı programları, uzun dönemde HPV'ye bağlı gelişen kanserlerin hem öncü lezyonlarının, hem de kendisinin görülme sıklığını ve bu kanserden ölümleri önemli ölçüde azaltacaktır. Tarama programları hem zor, hem de büyük mali yük getirmektedir. Aşılama sonrasında beklenen en önemli değişiklik, önce taramaların sıklığı azalması, daha sonra bir ömürde sadece bir kez tarama ile kadının ömrünü tamamlamasıdır. Bu aşının okul çağındaki çocuklarda başlatılmasının en önemli gerekçelerinden biri de, aşının HPV'ye karşı oluşturduğu en yüksek antikor seviyesinin 9-12 yaş çocuklarda olması ve aşının koruyuculuğunun daha fazla artmasıdır.

Ülkemizde şu anda servikal kanserlerin başka ülkelerden az görülmesi, bu aşının yapılmasını engelleyen bir neden olmamalıdır. Zira tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle gençlerde cinsel davranışlarda hızlı bir değişim ve servikal kanserlerin öncü lezyonlarında önemli artışlar görülmektedir. Bu bizi şu anda tedbir almadığımız takdirde sonraki yıllarda önemli bir hastalık yükü ile karşı karşıya bırakacaktır. Bu aşılama programı başlatılırsa toplumsal olarak yapılacak olan farkındalık kampanyaları sadece serviks kanserinin kontrolünü değil, tüm kanserlere karşı bir hassasiyet oluşturarak, insanların yaşam şekillerini tekrar gözden geçirmesini sağlayacaktır.

Bu sayede diğer kanserleri de kontrol altına almak konusunda önemli bir yol almış olacağız. Daha sonraki yıllarda şu anda Avustralya'nın uyguladığı gibi erkeklerin de aşılama programına katılmaya başlanacaktır. Aşılama programlarının etkin bir şekilde yürütülmesi mümkün olursa yaklaşık 25-30 yıl gibi bir süre sonrasında servikal kanserin ortadan kaldırılması mümkün olabilecektir. Bu aşılama programının başarısı tüm dünya ülkelerinin bu aşı programını düzgün bir şekilde uygulamasına bağlıdır. Bu nedenle sorun sadece ülkemize ait değil, tüm dünyanın sorunudur.

### Neden gereksizdir?

Şu anda HPV aşılarının yapılmasına karşı çıkılabilecek tek argüman bu aşılamanın fiyatıdır. Halen oldukça yüksek fiyatla satılan bu aşılamanın uygun fiyatlarla Sağlık Bakanlığı'na verilmesi mümkün olursa, bu aşılamanın gereksiz olduğuna dair herhangi bir söylem kalmayacaktır.

### Kaynaklar

- 1) Parkin DM, Bray F. Chapter 2. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 24(Suppl 3), S3/11-25 (2006)
- 2) Ozgul N. The state of Cervical Cancer in Turkey and Cervical Cancer Screening Studies. *Cancer Control In Turkey*, 379-384, (2010)
- 3) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *N.J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9.
- 4) Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999 Jul 3;354(9172):20-5.
- 5) Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*. 2002 Nov;89(2):183-90. Review.
- 6) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Koutsky L. *Am J Med*. 1997 May 5;102(5A):3-8. Review.
- 7) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423-8.
- 8) Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ, Wheeler CM. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis*. 2001 Jun 1;183(11):1554-64. Epub 2001 May 9.
- 9) Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The casual relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
- 10) Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, Sparrow J, Lorincz A; Survey of HPV in Ontario Women Group. *CMAJ*. 2003 Feb 18;168(4):421-5.

11) Ozgul N, Tuncer M, Abacioglu M, Gultekin M. Estimating Prevalence of Genital Warts in Turkey: Survey among KETEM-affiliated Gynecologists across Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2397-400.

12) Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 15-21.

13) Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papilloma virus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 46-55.

14) Amanda T, Alison F. Human papillomavirus (including vaccines). *Obstet Gynecol Reprod Med* 2007; 17: 324-329.

15) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.

16) Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.

17) Carter JJ, Koutsky LA, Wipf H, et al. The natural history of human papilloma virus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis* 1996;174: 927-936.

18) Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388-2394.

19) Pagluisi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones form human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569-578.

20) Lehtinen M. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004; 364: 1731-1732.

21) Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.

22) Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *J Epidemiol* 2003; 157: 218-226.

23) Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005; 191 (Suppl 1): S97-106.

24) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, GLOBOCAN 2004 Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.

25) Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Chapter 17: Second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24: 147-153.

26) Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related

conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24: 35-41.

27) Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Exp Rev Vaccines* 2003; 2: 381-389.