



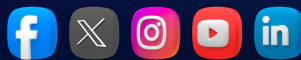
ANKARA ECZACI ODASI YAYIN ORGANI

YIL: 2025 / SAYI: 34

HPV ile MÜCADELE: SAĞLIK HAKKI, AŞI, KORUNMA ve TEDAVİ



doz.aeo.org.tr



/ankaraeczaci



ANKARA ECZACI ODASI



Bizi sosyal medya
hesaplarımızdan
takip edebilirsiniz...



/ankaraeczaci



GELECEK İÇİN

BEK

BURSA ECZA-KOOP

Mesleğimizin güçlü yarınları için değer yaratma hedefi çerçevesinde yenilikçi hizmetler geliştiriyor, yatırımlarımız ve alanında uzman kuruluşlarımızla 1979'dan günümüze **sağlığı geleceğe taşıyoruz.**

Toplumsal faydayı ön planda tutuyor, adımlarımızı doğaya ve insana saygılı bir şekilde atıyor, sürdürülebilir başarı ve güvenli bir gelecek için birlikte üretip, birlikte paylaşıyoruz.



9.500'ü
aşkın ortak



2.000'e
yakın çalışan



29
il



28
şube



İÇİN EKİLE R

Prof. Dr. H. Gülçin Saltan İŞCAN
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

06

EDİTÖRÜN NOTU



Uzm. Ecz. C. Cem ABBASOĞLU
Ankara Eczacı Odası Başkanı

08

BAŞKANDAN



Ecz. Ahmet ÇAKAN
Ankara Eczacı Odası Genel Sekreteri

10

**Toplum Sağlığının Korunmasında
Sağlık Meslek Örgütlerinin Rolü**



Prof. Dr. Polat DURSUN
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı
Türk Jinekolojik Kanser Vakfı Başkanı

12

**Human Papilloma Virüsünün (HPV)
Yol Açtığı Hastalıklar ve HPV Aşılarının
Etkinliği, Güvenilirliği ve Toplum
Sağlığındaki Önemi**



Doç. Dr. Gökçen ERDOĞAN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

17

**HPV Nedir? Epidemiyolojisi
ve Kadın Sağlığı Üzerindeki
Genel Etkileri**



Op. Dr. Sarper SAPCI
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

20

**Servikal Displazi ve Fizyopatoloji,
Servikal Hastalıkların Koruyucu
Sağlık Hizmetleri Açısından
Konservatif Yönetimi**



Op. Dr. Bilge Pınar KESKİNSOY
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

22

**Gebelikte
HPV Enfeksiyonu ve Yönetimi**



Sahibi

Ankara Eczacı Odası Adına
Uzm. Ecz. C. Cem ABBASOĞLU

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Ecz. Ahmet ÇAKAN

Editör

Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN

Editör Yardımcısı

Ecz. Bilge BOZTEPE

Yayın Kurulu

Uzm. Ecz. C. Cem ABBASOĞLU
Ecz. Ahmet ÇAKAN
Ecz. Berna YÜCEL MİNTAŞ
Ecz. Ali Fuat GÜL
Ecz. M. Fatih İLHAN
Ecz. İzzet ALTINOK
Ecz. Esin ÖNGÜN

Koordinatör

Doğukan DOĞAN
T: (0312) 425 07 08/117

Hukuk Kurulu

Av. Hande GÜLLÜ

Yönetim Yeri:

Olgunlar Caddesi No: 32 Kızılay/Ankara

T : (0312) 425 07 08

F : (0312) 425 42 96

@: aeo@aeo.org.tr

DOZ, Ankara Eczacı Odası tarafından eczacıların sesi olmak amacıyla hazırlanmaktadır ve T.C. yasalarına uygun olarak yayınlanmaktadır. Derginin isim ve yayın hakkı Ankara Eczacı Odası adına Uzm. Ecz. C. Cem ABBASOĞLU'na aittir. Dergide yayınlanan yazı, fotoğraf ve ilustrasyonların her hakkı saklıdır. İzinsiz alıntı yapılamaz. Yazıların sorumluluğu yazarlara, yayınlanan reklamların sorumluluğu ise reklam verene aittir.

Sosyal Medya:

www.facebook.com/ankaraeczaci

www.instagram.com/ankaraeczaci

www.twitter.com/ankaraeczaci

Ankara Eczacı Odası'nın üç aylık yayın organı

34. Sayı - Eylül 2025

Tasarım: Ali ÇELİK

Baskı:

Elif Ofset Tanıtım Hizmetleri
Zübeyde Hanım Mh. Sebze Bahçeleri Cd. No: 99/48
Altındağ, İskitler / ANKARA - T : (0312) 341 76 45
@: elifreklamaski@gmail.com

Op. Dr. Hande Kaçar BALABAN
Özel Ortadoğu Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

24

**HPV Bulaş Yolları,
Bulaş Risk Faktörleri ve
Koruyucu Önlemler**



Op. Dr. Alican SAPMAZ
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

27

**HPV ile ilişkili Benign ve
Premalign Hastalıkların
Tedavisinde Güncel
Yaklaşımlar**



Doç. Dr. Burak ERSAK
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

30

**HPV Tarama
Yöntemleri, Pap
Smear, HPV DNA Testi
ve Diğer Gelişmeler**



Doç. Dr. Caner ÇAKIR
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

32

**HPV ile ilişkili Malign ve
İleri Evre Hastalıkların
Tedavisinde Güncel
Yaklaşımlar**



Prof. Dr. H.Gülçin Saltan İŞCAN
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

34

**Doğal Ürünler ile HPV
Virulansını Azaltmak
Mümkün Mü?**





Prof. Dr. H. Gülçin Saltan İşcan
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

EDİTÖRÜN NOTU

Günümüzde hem biyolojik hem de dijital dünyada “virüs çağını” yaşıyor olmamız sanıyorum abartılı bir ifade olmayacaktır. Virüs çağı, yalnızca hastalıkların değil, aynı zamanda bilgi, veri ve güvenlik alanındaki kırılganlıkların da çağıdır. Biyolojik açıdan; özellikle 21. yüzyılın başlarından itibaren, insanlık virüs kaynaklı salgınlarla daha sık karşılaşmaya başlamış olup, bu durumun sebepleri arasında; seyahat ve ticaretin artması, patojenlerin kolay yayılması gibi küreselleşme, iklim değişikliği, bazı virüslerin taşıyıcılarını yeni bölgelere yayması, ormansızlaşma ve yoğun nüfus hareketleri yer almaktadır.

Tarihte H1N1 Domuz Gribi, MERS-CoV-2, Ebola, SARS-CoV-2 virüsleri nedenli salgınlardan sonra, Monkeypox ve HPV virüsleri da günümüzde yükselen tehditlerdir.

Virüsler sadece sağlık açısından değil, ekonomi, siyaset, eğitim ve toplumsal yaşam üzerinde de dönüştürücü etkiler yaratmaktadır. Zaman zaman, maske kullanımı, sosyal mesafe, uzaktan çalışma gibi kavramlar günlük yaşamın parçası olmuştur. Zira, virüs bir metafor olarak; hızla çoğalan, sınır tanımayan, uyum sağlayan ve yayılırken evrimleşen her türlü fenomeni temsil etmektedir. İklim değişikliği ile tropikal virüslerin yayılması, laboratuvarlarda üretilmiş virüsler ile virüs ve bakteri kombinasyonlu enfeksiyon riskleri toplum sağlığı açısından büyük sorun teşkil etmektedir. Bu konuda hem biyolojik hem dijital virüslerle mücadelede; küresel iş birliği, erken uyarı sistemleri, siber güvenlik bilinci ile bilimsel araştırmalar hayati önem taşımaktadır.

Bu konuda; tıbbi ve toplumsal etki gücü önemli olan HPV (Human Papilloma Virus–İnsan Papilloma Virüsü)’nin toplum sağlığı açısından önemini vurgulamak amacıyla **Ankara Eczacı Odası ve Türk Jinekolojik Kanser Vakfı** iş birliği ile 15 Aralık 2024 tarihinde **“HER YÖNÜYLE HPV SEMPOZYUMU”** düzenlenip, HPV ile bulaş yolları, enfeksiyon açısından risk faktörler, tarama yöntemleri, aşılama ve güncel tedavi yaklaşımları ile disiplinler arası yaklaşımla ele alınmıştır.

Ankara Eczacı Odası yayın organı olan DOZ DERGİSİ’nin yeni sayısında; HPV ile ilişkili durum ve hastalıklarda hekim ve eczacıların görev ve sorumluluklarının da ele alındığı sempozyumda sunulan bildirileri makale şeklinde sunmanın ve sizlerle birlikte olmanın mutluluğunu yaşıyor, sağlık politikaları açısından ulusal aşı programlarına HPV aşısının eklenerek toplum genelinde korumanın önemine dikkat çekerek, sağlık sistemini tehdit eden bu virüse karşı toplumsal farkındalığı arttırmayı amaçlıyoruz.



INFECTIONS INFECTED OCTOBER
DISEASES DNA
GENITAL HUMAN
E6 CONDOMS
E7
CANCER
E2
CERVICAL
CANCERS
CELL HIGH-RISK
CAUSE
CYCLE
CLEARANCE
CONTROL
DETECTION
FOUND
DIFFERENT
DEVELOPMENT
AMERICAN
ASSOCIATED
ACTIVE
ABNORMAL
CELLS
CAUSE
CYCLE
CLEARANCE
CONTROL
DETECTION
FOUND
DIFFERENT
DEVELOPMENT
HIGH
HPV
MALE
MED.
LESION
HEALTH
INCIDENCE
HOWEVER
ONE
INDIVIDUAL
JULY
INCLUDING
PAPILLOMA
MAY
PROTEIN
PREVENTION
LESS
JOURNAL
NUMBER
MONTHS
POSITIVE
NATIONAL
PROTEINS
SAMPLES
TRANSMISSION
SKIN
PAPILLOMAVIRUS
MEN
PATIENTS
SEE
SEXUALLY
REVIEW
TEST
TYPES
RISK
TWO
VIRAL
WARTS
WOMEN
VACCINE
YEARS
UNITED
WORLD
TESTS
SPECIFIC
SYMPTOMS
USED
VIRUS
LIFE
RETRIEVED
PAP
MARCH
LUNG
MICROBIOMES
INFECTION
INTRACELLULAR
HOST
HEAD
PE3
LOW
PREVALENCE
STUDY
RESULTS
SCREENING
STUDIES
THROAT
TESTING
VIRIOLOGY
VACCINES
WITHOUT
SEXUAL
STATES
RESEARCH
REPORT
OROPHARYNGEAL
SCREENING
STUDIES
TYPE
SQUAMOUS
TESTING





Uzm. Ecz. C. Cem ABBASOĞLU
Ankara Eczacı Odası Başkanı

BAŞKANDAN

Yeni bir Doz Dergisi sayısında sizlerle bir kez daha buluşmanın mutluluğunu yaşıyor, hepinizi en içten sevgi ve saygılarımla selamlıyorum.

Sağlık alanında her geçen gün daha fazla önem kazanan koruyucu sağlık hizmetleri, bireylerin yaşam kalitesini artırmanın ve sağlık sistemine olan yükü azaltmanın en etkili yollarından biri olarak öne çıkıyor. Bu bağlamda, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları ve bunların yol açtığı ciddi sağlık sorunları, başta rahim ağzı kanseri olmak üzere pek çok hastalıkla mücadelede önleyici yaklaşımların ne denli hayati olduğunu bizlere bir kez daha gösteriyor.

HPV, dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir ve hem kadınları hem de erkekleri etkileyen önemli sağlık risklerine sahiptir. Ancak sevindirici olan, HPV'ye karşı elimizde etkili bir silahın bulunmasıdır: Aşılama. Ne var ki, bu aşının sadece var olması değil, herkes için ücretsiz ve erişilebilir olması da bir o kadar önemlidir. HPV aşısı bir ayrıcalık değil, temel bir halk sağlığı hakkı olarak görülmelidir.





Aşının yaygınlaştırılması ve toplumda benimsenmesi, yalnızca sağlık politikalarıyla değil, sağlık profesyonellerinin (özellikle biz eczacıların) aktif katılımıyla mümkün olabilir. Eczacılar olarak bizler, ülkemizin dört bir yanında görev yapan, toplumun en kolay ulaşabildiği sağlık danışmanlarıyız. Eczanelerimiz ise sadece ilaç temin edilen yerler değil; aynı zamanda sağlıklı bilgiye erişimin mümkün olduğu, ilaca ve sağlığa dair danışmanlık hizmetlerinin verildiği sağlık kuruluşlarıdır. Toplumun en rahat şekilde ulaşabildiği sağlık danışmanları olarak halk sağlığına katkı sunmak, koruyucu sağlık hizmetlerinin bir parçası olmak, HPV hakkında doğru bilgileri paylaşmak, yanlış inanışlarla mücadele etmek bizlerin de sorumluluğundadır.

Ankara Eczacı Odası olarak, bu alanda üzerimize düşen sorumluluğun farkındayız. Bu doğrultuda; toplum sağlığını ilgilendiren bu hayati konuda farkındalığı artırmak, eczacıların süreçteki rolünü güçlendirmek ve meslektaşlarımızı güncel bilimsel bilgiler ışığında desteklemek amacıyla önemli bir etkinliğe imza attık. Alanında uzman isimlerin katılımıyla gerçekleştirdiğimiz Her Yönüyle HPV Sempozyumu, yalnızca bilgi paylaşımı açısından değil, aynı zamanda meslektaşlarımızın bu alanda daha etkin roller üstlenebilmesi açısından da güçlü bir farkındalık oluşturdu. Bundan sonraki süreçte de, tıpkı HPV konusunda olduğu gibi, insan ve toplum sağlığına katkı sunacak bilimsel etkinliklerimizi kararlılıkla sürdüreceğiz. Aynı zamanda, eczacının sağlık sistemi içindeki konumunu güçlendirmeyi amaçlayan çalışmalarımıza da devam edeceğiz.

Unutmayalım ki, her bilgilendirilmiş birey, bir hayatın korunması anlamına gelir. Bu anlayışla, HPV aşısının erişilebilirliğinin artırılması, toplumun bilinçlendirilmesi ve eczacılarımızın bu konuda daha donanımlı hale gelmesi için çalışmalarımıza devam ediyoruz. Ayrıca, bu tür konuların kamuoyunda gündeme taşınmasının ancak güçlü ve örgütlü bir meslek yapısıyla mümkün olduğunu da her zaman aklımızda tutmalıyız. Ankara Eczacı Odası olarak bizler, dün olduğu gibi bugün de hem mesleki haklarımızı hem de toplum sağlığını savunmaya devam ediyor; bilimsel verilerle desteklenen, kamu yararını gözetken ve eşitlikçi sağlık politikalarının uygulanması için mücadele ediyoruz.

Bu vesileyle, HPV ile mücadelede eczacılar olarak etkin bir görev üstlenmeye devam edeceğimizi bir kez daha vurguluyor; tüm meslektaşlarımızı bu konuda daha fazla inisiyatif almaya davet ediyorum. Birlikte ürettiğimiz, birlikte güçlendiğimiz yarınlar dileğiyle, hepinizi sevgi, saygı ve dostlukla selamlıyorum.



Ecz. Ahmet ÇAKAN

Ankara Eczacı Odası Genel Sekreteri

Toplum Sağlığının Korunmasında Sağlık Meslek Örgütlerinin Rolü

DOZ Dergimizin yeni bir sayısında sizlerle buluşmanın mutluluğunu ve heyecanını yaşıyorum. Yeni sayımızda uzunca süredir gündemde olan HPV'ye dair bilimsel verilere dayalı kapsamlı bir dosya hazırladık. Bu sayımızdaki kapak konumuzla ilgili düşüncelerimi ve Odamızın savunduğu politikayı sizlerle paylaşmak istiyorum.

Sağlık yalnızca bireylerin değil, tüm toplumların en temel hakkıdır ve bu hak, insan yaşamının en kutsal yanlarından birini oluşturur. Sağlıklı bir toplum bireylerin refahını artırarak toplumsal kalkınmayı, sosyal dayanışmayı ve kültürel gelişimi teşvik eder. Sağlık sistemlerinin güçlü olduğu ülkeler sadece yüksek yaşam standartlarına sahip olmakla kalmaz; aynı zamanda verimli, üretken ve müreffeh bir

toplum yapısına da sahip olurlar. Bu bağlamda evrensel hukuki metinlerle güvence altına alınan sağlık hakkı, devletin her bir vatandaşı için sunması gereken en temel, en vazgeçilmez haklardan biridir. Bu hak yalnızca hastaların tedavi edilmesiyle kalmaz, önleyici ve koruyucu sağlık hizmetlerine erişimi de kapsar. Örneğin; HPV aşısı gibi halk sağlığını doğrudan etkileyen ancak yüksek maliyetler nedeniyle insanların büyük bir kısmı tarafından erişilemeyen sağlık hizmetlerinin, devlet tarafından ücretsiz bir şekilde sunulması zaruridir. Bu yalnızca sosyal devlet ilkesinin gereği değil, aynı zamanda toplumda eşitlikçi bir sağlık sistemi yaratma yolunda atılacak en önemli adımdır.

Sağlık sisteminin en önemli yapı taşlarından birini oluşturan, odağına insanı alan, meslek deontolojisini ve mesleğin bilimsel temelde icra edilmesini savunan kamu kurumu niteliğindeki sağlık meslek örgütleri; toplum sağlığının korunması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması ve sağlık politikalarının yaygınlaştırılması adına da önemli görevler üstlenirler. Dolayısıyla HPV aşısının devlet tarafından ücretsiz sunulması ve yaygınlaştırılması için meslek örgütlerinin yapacağı çalışmalar halk sağlığının korunması açısından oldukça önemlidir.



HPV



Eczacılar, sağlık hizmetlerinin ilk basamağındaki kritik sağlık çalışanlarıyken eczaneler de halkın sağlık hizmetlerine kolayca ulaşabildiği sağlık merkezleridir. Eczacı sadece ilacı hastaya sunmakla değil, o ilaca bilgi ve emeğini vererek ilacın doğru kullanılmasını sağlamakla, ilaç hakkında danışmanlık hizmeti vermekle, bunun da ötesinde basit tedavileri gerçekleştirmek ve hastayı doktora yönlendirmekle sağlık alanında kuşkusuz bir artı değer yaratmaktadır. O halde, eczacıların koruyucu sağlık hizmetlerindeki emeğinin karşılığı ilaç fiyatlarından bağımsız hale getirilerek meslek hakkı ile verilmeli, bununla birlikte eczacının sistem içindeki görev ve sorumlulukları çeşitlendirilmelidir. Zira eczacıya aldığı eğitim ve bilgisi ile uyumlu bir biçimde, değişen sağlık ihtiyaçlarının karşılanmasında daha etkin bir rol kazandırmak, hem kamu kaynaklarının daha etkin kullanımı hem de halk sağlığının artırılması anlamına gelir.

Meslek hakkı, ticarî faaliyetlerin değil, bu uzmanlık alanının ücretlendirilmesi için tüm dünyada yaygın kullanılan bir kavramdır. Bugün İngiltere, İrlanda, Fransa gibi Avrupa ülkelerinde eczacılar eczanelerinde aşı yapmaktadır. Sadece Avrupa ülkelerinde değil ABD, Kanada, Japonya, Filipinler, Avustralya gibi ülkelerde de eczacılar aşılama yetkisine sahiptir. Bunun yanı sıra pek çok gelişmiş ülkede ilaç kullanımı değerlendirme, kan şekeri ölçümü, tansiyon takibi, diyabet, sigara bıraktırma, teşhise yönelik testler, rahatsızlıklarda reçete yazma yetkisi eczacılar tarafından belirli bir bedel karşılığında eczanelerde verilen hizmetlere örnekler olarak sıralanabilir.

Ankara Eczacı Odası olarak bizler, toplum sağlığını koruma ve iyileştirme sorumluluğunun sadece bugünün değil, geleceğin de en önemli hedeflerinden biri olduğuna inanıyoruz. HPV aşısının ücretsiz olması, eczacıların sağlık hizmetlerindeki rolünün güçlendirilmesi ve eczacılara, meslek hakkı kapsamında daha etkin sorumluluklar verilmesi gerektiğini savunuyoruz. Bu doğrultuda önümüzdeki dönemde, eczacılara emeklerinin karşılığında daha adil bir ücretlendirme sistemi sağlanması ve eczacıların gelirinin ilaç fiyatlarından bağımsız hale getirilmesi için çalışmalarımızı sürdüreceğiz.

Sizleri sevgi ve saygıyla selamlıyor, bir sonraki sayımızda görüşmek üzere sağlık ve esenlikler diliyorum.

Human Papilloma Virüsünün (HPV) Yol Açtığı Hastalıklar ve HPV Aşılarının Etkinliği, Güvenilirliği ve Toplum Sağlığındaki Önemi



Prof. Dr. Polat DURSUN

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı
Türk Jinekolojik Kanseri Vakfı Başkanı

Başkanlığını yapmış olduğum Türk Jinekolojik Kanseri Vakfı olarak, serviks kanserinin ülkemizde ve dünyada tamamen önlenabilir bir hastalık haline gelmesinin mümkün olduğuna inanıyoruz. Elimizde, etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış ve güvenilirliği yüksek bir önleyici araç olan HPV aşısı mevcuttur. Servikal kanserin eliminasyon hedefine, ancak koruyucu aşı programlarının tüm kız ve erkek çocuklarına zamanında ve yaygın biçimde uygulanmasıyla, aynı zamanda düzenli tarama programlarının etkin şekilde yürütülmesiyle ulaşılabilir. HPV'ye bağlı kanserler büyük ölçüde önlenabilir olup, bu mücadelede hekimlerin, sağlık otoritelerinin ve toplumun iş birliği kritik önem taşımaktadır.

Human papilloma virüsü (HPV), cinsel yolla yaygın biçimde bulaşan bir DNA virüsü olup dünya genelinde en sık enfekte

olunan patojenlerden birisidir. Çoğu HPV enfeksiyonu belirti vermeden birkaç yıl içinde, immün sistem sayesinde, kendiliğinden temizlenir. Ancak yüksek riskli HPV tiplerinin persistansı (kalıcı enfeksiyonu), zamanla çeşitli kanserlere (CA) yol açabilmektedir. Özellikle rahim ağzı (serviks) kanseri, neredeyse tüm vakalarda uzun süreli HPV enfeksiyonunun doğrudan bir sonucu olmaktadır. HPV, serviks dışında; vulva, vajina, anüs, penis ve orofarenks bölgesi kanserleri ile de ilişkili bulunmuştur. Dünya genelinde 2019 yılında yapılmış araştırmalardan elde edilen verilerde; kadınlarda yaklaşık 620 bin, erkeklerde 70 bin kanser vakasının HPV nedeniyle oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu bulgular, HPV'nin kadınlarda serviks kanseri başta olmak üzere önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

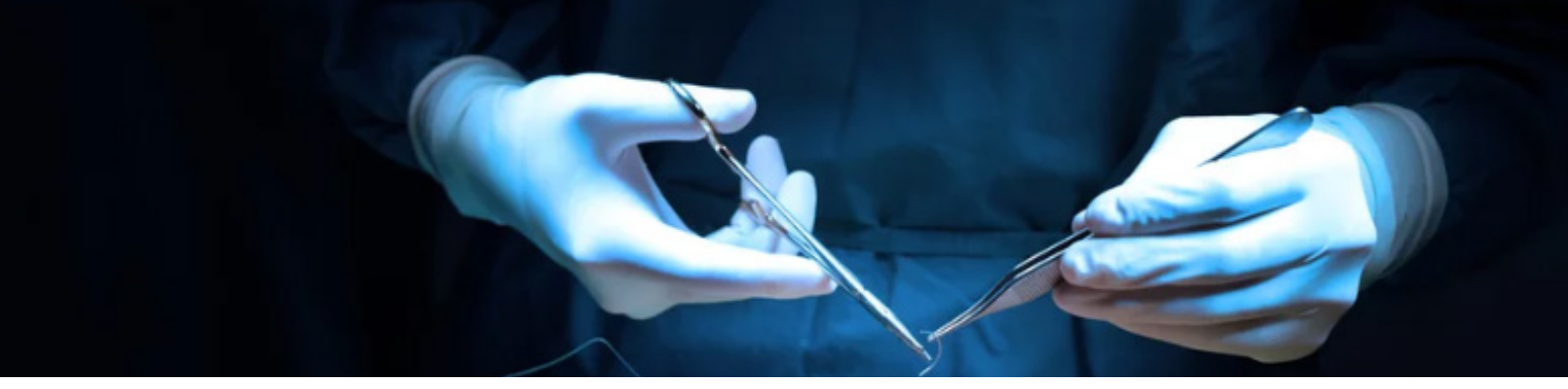
HPV enfeksiyonlarının kansere ilerlemesini ve bulaşmasını önlemek amacıyla geliştirilen HPV aşıları, modern halk sağlığının en büyük başarılarından biri olarak kabul edilmektedir. Yüksek etkinlik oranları bulunan bu aşılar, HPV'nin yol açtığı enfeksiyon, kanser ve öncü lezyonları önlemede konservatif sağlık alanında çığır açmıştır. Aşılanmanın uygulanmaya başlamasından bu yana, hedef HPV tiplerinde enfeksiyon ve prekanseröz lezyon insidanslarında belirgin düşüşler saptanmıştır. Mevcut literatür kapsamında ele almış olduğum bu yazıda; HPV'nin yol açtığı başlıca hastalıklar – özellikle servikal kanser, vulvar kanser ve orofarengeal kanserler – ele alınacak, ayrıca HPV aşılarının etkinliği, güvenilirliği ve toplum sağlığı açısından önemi güncel tıbbi literatüre dayanarak incelenecektir.

HPV ve İlişkili Hastalıklar

- Serviks Kanseri

Serviks kanseri, HPV ile ilişkili kanserlerin en yaygın ve ölümcül olanıdır. Dünya genelinde serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türü olup 2022 yılında yaklaşık servikal kanser nedeni 350 bin ölüm gerçekleşmiştir. Neredeyse tüm serviks kanseri vakalarının nedeni yüksek riskli latent HPV enfeksiyonlarıdır. Özellikle HPV 16 ve 18 tipleri, bu olguların tek başına en az %70'inden sorumludur. Persistan HPV enfeksiyonu, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) adı verilen prekanseröz lezyonlara yol açmakta olup, hastaların uygun tarama ve tedavi süreçlerinden geçmemesi, hastaların kliniğini, yıllar içerisinde invaziv kanser tablosuna ilerletebilmektedir. Çoğu gelişmiş ülkede, düzenli servikal tarama (Pap smear / HPV PCR testleri) sayesinde servikal kanser insidansı kısmen kontrol altına alınmışken, aşılanmamış ve/veya düşük-orta gelirli toplumlarda da tarama yetersizliği nedeniyle serviks kanseri sıklığı yüksek halen yüksek seyretmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020'de HPV'ye bağlı serviks kanseri yükünü azaltmak için küresel bir eliminasyon çağrısı yapmıştır. Hedef, serviks kanseri insidansını 4/100.000'in altına düşürmektir. Bu amaçla "90-70-90" hedefleri belirlenmiştir ve aşağıdaki gibi açıklanmıştır.

- 
- 9 - 14 yaş aralığında bulunan kızların %90'ının aşılması
 - 35 ve 45 yaşlarındaki kadınların en az %70'inin taranması
 - Servikal lezyonu olan kadınların %90'ının tedaviye erişiminin sağlanması

Aşılanmanın yaygınlaştığı ülkelerde şimdiden ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalardan elde edilen bulgularda, İskandinav ülkelerinde geniş çaplı aşı programları sonrasında, genç kadınlara ait servikal prekanseröz lezyon ve invaziv kanser insidanslarında anlamlı düşmeler rapor edilmiştir. Danimarka'da yürütülmüş ulusal bir kohort çalışmasında, 16 yaş ve altında bulunan aşılanmış bireylerde, serviks kanseri insidansının %86 oranında azaldığını bulunmuş; 17-19 yaş arası aşılanan bireylerde ise bu oranın %68'e kadar azaldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde İsveç'te yürütülen ayrı bir çalışmada, 20'li yaşlarda aşılanan kadınlarda serviks kanseri riskinde %62'lik bir azalma saptanmıştır. Bu bulgular, HPV aşılmasının, servikal kanseri önlemedeki etkinliğini güçlü biçimde göstermiştir. Aşılanmış bireylerde nadiren gelişen prekanseröz vakaların ise genellikle aşıda bulunmayan HPV tiplerinden kaynaklandığı görülmüştür.

- Vulva Kanseri

Vulva kanseri, kadın dış genital bölgesinin nadir görülen bir kanseri olup, patogeneğinde HPV enfeksiyonları kısmen rol oynamaktadır. Vulvar kanserlerin yaklaşık %30-40'ı HPV ile ilişkilidir; geri kalan vakalar ise HPV'den bağımsız mekanizmalarla oluşan bazı nadir deri hastalıkları zemininde de gelişmektedir. HPV ilişkili vulva kanserleri daha çok genç ve orta yaşta bulunan kadınlarda görülür ve genellikle yüksek dereceli vulvar intraepitelyal lezyonlar (VIN) zemininde gelişir. Bu durum genellikle HPV 16 kaynaklı olup, premalign lezyonlar erkenden tanımlanarak kanser gelişimi engellenebilir. HPV'den bağımsız oluşan vulva kanserleri ise daha ileri yaş grubunda ortaya çıkar; bu durumun öncüsü farklı bir fizyopatolojiye sahip - diferansiye VIN tipi - lezyonlar olup, HPV aşılması bu durumun gelişmesini önlemez.

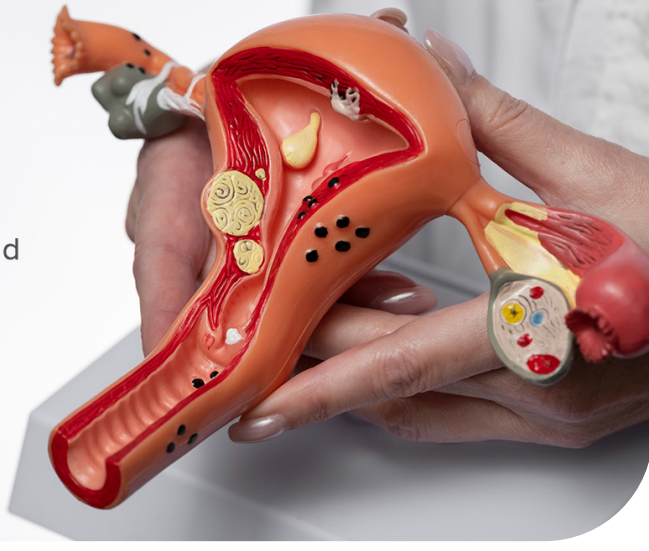
HPV'ye bağlı vulvar kanserler, serviks kanserine kıyasla daha küçük bir grubu oluştursa da aşılama ile bu kanserlerin önemli bir kısmının önlenileceği öngörülmektedir. Uluslararası çapta uygulanan istatistiksel analizler, vulva kanseri insidansının bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu artışın bir kısmı, artan HPV enfeksiyonlarının oranına bağlanmaktadır. Dünya genelinde p16 ve HPV DNA pozitifliği bulguları ile takibi yapılan çok merkezli çalışmalarda, vulva kanserlerinin yaklaşık %25'inin HPV ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Sonuç olarak, vulvar kanser etiyolojisi multifaktöriyel olup, HPV aşıları özellikle genç ve orta yaşta bulunan kadınlarda izlenen HPV kaynaklı vulvar kanserlerin görülme sıklığını azaltma potansiyeline sahiptir.

- Orofarengeal Kanserler

HPV enfeksiyonu, anogenital bölge dışında da kolonize olabilir. Özellikle orofarengeal skuamöz hücreli kanserlerin etiyolojisinde (OPSCC) önemli bir neden olarak bilinmektedir. Özellikle HPV 16, HPV ilişkili orofarenks kanserlerinde dominant etken olup bu vakaların %85-95'inde tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde son yıllarda orofarengeal kanser insidansında sigara kullanımına bağlı tiplerde düşüş gözlenirken, buna karşılık HPV ilişkili orofarengeal kanserler belirgin şekilde artmıştır. Örneğin ABD'de HPV pozitif orofarenks kanser insidansı son birkaç on yılda yaklaşık %225 artış göstermiş ve bu durum HPV'nin değişen cinsel alışkanlıklar yoluyla yayılımına bağlanmıştır. Benzer artış eğilimleri Avrupa'nın bazı bölgelerinde de rapor edilmiştir.

HPV'ye bağlı orofarenks kanserleri genellikle daha genç ve erkek hastalarda ortaya çıkar. Klinik olarak HPV pozitif orofarenks kanserleri, HPV negatiflere göre daha iyi tedavi yanıtı ve prognoza sahiptir. Bununla birlikte, primer korunma açısından asıl kritik nokta, HPV aşılmasının erkekleri de kapsayacak şekilde genişletilmesidir. Dolayısıyla rutin aşılama programları sayesinde, erkeklerde görülen orofarengeal ve HPV ilişkili diğer kanserlerin de önlenmesi hedeflenmelidir.

Cervical cancer screening: Pap smears and the HPV vaccine



- HPV İlişkili Diğer Kanserler

HPV, serviks ve vulva dışında; vajina, anüs ve penis kanserlerinin de etiyolojisinde rol oynamaktadır. Vajina kanserlerinin tahminen %70'inde, anüs kanserlerinin %90'ından fazlasında ve penis kanserlerinin %50-60'ında yüksek riskli HPV tipleri (çoğunlukla HPV-16 ve 18) saptanmaktadır. Özellikle anal kanserlerde, HPV 16 en sık tespit edilen tür olup, kadınlarda ve HIV pozitif bireylerde daha yüksek oranda görülmektedir. Bu kanserlerin, insidansı serviks kanserine oranla da düşük olmakla birlikte, bu kanserler de HPV aşılmasıyla büyük ölçüde önlenabilir durumdadır. Yapılan bir ABD çalışmasında, her yıl görülen yaklaşık 8000 anüs-rektum kanseri vakasının %91'inin HPV'ye bağlı olduğu, bu vakaların da kadın ve erkeklerde, HPV aşısıyla önlenileceği bildirilmiştir. Penis kanseri diğer HPV kökenli kanserler arasında nispeten daha nadir bir tümör olsa da bu vakaların da yaklaşık yarısında HPV DNA pozitif bulunmuştur.

HPV'nin yol açtığı iyi huylu ancak yaygın bir başka durum da genital siğillerdir (kondilom). Düşük riskli HPV tipleri (özellikle HPV 6 ve 11), genital bölgede siğillere neden olabilir. Genital siğiller malign dönüşüm yapmaz ancak hem hasta konforunu bozan hem de sağlık sistemine yük getiren yaygın bir enfeksiyon belirtisidir. Kuadrivalan ve nonavalan HPV aşıları, HPV 6 ve 11 suşlarını içerdiği için; genital siğillere karşı da koruma sağlamaktadır. HPV aşı çalışmalarının kapsamlı olarak yürütüldüğü popülasyonlarda uygulanan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, genç nüfusta görülen kondilom vakalarının hızla azalması, HPV aşısının, HPV'ye bağlı bening hastalıklar konusunda da etkin olduğunu göstermiştir.

HPV Aşıları ve Korunma

- Aşı Türleri: Bivalan, Kuadrivalan ve Nonavalan

HPV enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar, rekombinant teknoloji ile üretilmiş virüs benzeri partiküllere (VLP) karşı bağışıklık sağlayan inaktif aşılardır. Halihazırda üç tip profilaktik HPV aşısı geliştirilmiştir: Bivalan aşısı (2-değerlikli, Cervarix) HPV'nin 16 ve 18 no'lu yüksek riskli tiplerine karşı korunma sağlar; Kuadrivalan aşısı (4-değerlikli, Gardasil) HPV-16/18'e ek olarak 6 ve 11 tiplerini (genital siğil etkenleri) içerir; Nonavalan aşısı (9-değerlikli, Gardasil-9) ise HPV 6, 11, 16, 18'e ek beş onkojenik tip olan 31, 33, 45, 52 ve 58'i de kapsar. HPV-16 ve 18 dünya genelinde serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu bilinirken, 9'lu aşıya eklenen 5 yüksek riskli tip ile, serviks kanserini önlemede yaklaşık %10-20'lik daha bir koruma sağlanmaktadır. Dolayısıyla, 9'lu aşı uygulaması ile serviks kanserine yol açan HPV tiplerinin yaklaşık %90'ına yönelik bağışıklama sağlanabilir. Yapılan geniş kapsamlı bir literatür araştırmasında dört değerlikli ve dokuz değerlikli aşılar, aşı kapsamındaki HPV tiplerinin neden olduğu yüksek dereceli servikal, vulvar ve vajinal prekanseröz lezyonları neredeyse %99'a varan oranda önlemiştir. Bir başka meta-analizde, yüksek aşılanma oranlarına ulaşmış ülkelere bulunan adolesan kızlarda HPV 16 ve 18 enfeksiyon prevalansı aşı sonrası dönemde %83 oranında azalmıştı. Aynı analizde, 20'li yaşlardaki genç kadınlarda da HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarında %66 düşüş saptanmıştır.

HPV aşıları DNA içermeyen, enfeksiyöz olmayan, inaktif partiküllerdir ve hastalığa yol açmazlar. Aşı uygulamasına ait faydalı etkilerin, uzun vadede toplum sağlığı açısından, başarıya ulaşması için gerekli en önemli kriter ilk uygulamanın adolesan dönemde yapılmasıdır. Bu nedenle, HPV aşıları, esas olarak adolesan dönemde uygulanmak üzere ruhsatlanmıştır. Aşı uygulamaları, ülkelere ait sağlık hizmetlerine göre değişmekle birlikte, DSÖ ve pek çok ulusal sağlık otoritesi 9-14 yaş aralığındaki kız çocuklarının rutin aşılanmasını önermektedir. Bağışıklık yanıtı en iyi bu yaş aralığında olmakta ve cinsel aktif hayat başlamadan

aşı olunması uygulanması hedeflenmektedir. Ayrıca, 15 yaş altına 2 doz (0 ve 6-12. aylar), daha geç yaşta veya immun yetmezliği olanlara 3 doz (0, 2 ve 6. Aylar) aşı şeması önerilir. Aşılama programlarında, başlangıçta yalnızca kızlar hedeflenmişse de cinsiyet nötr aşılama stratejisi günümüzde daha da kabul görmektedir. Dolayısıyla, birçok ülkede erkek çocuklarına da aynı yaşlarda aşı uygulamasına başlanmıştır. ABD’de 2011’den itibaren erkeklere de rutin HPV aşısı önerilmiş olup, 2019’da kılavuzlar 26 yaşına dek tüm bireylerin aşılmasını önermiştir. Erkeklerin aşılama, kadınları dolaylı korumanın ötesinde, erkeklerde görülen orofarenks ve anal kanser vakalarını ve genel taşıyıcılığı azaltarak toplum bağışıklığını güçlendirmektedir.

- Aşıların Etkinliği ve Etkisi

HPV aşıları lisans öncesi büyük randomize kontrollü klinik çalışmalarla kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. HPV aşılarının güvenlik profili, onay öncesi klinik çalışmaların yanı sıra onay sonrası farmakovijilans verileriyle de yakından izlenmiştir. Klinik çalışmalarda, aşı alan gruplarda plaseboya kıyasla tek fark, beklenebileceği üzere, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonların (ağrı, şişlik, kızarıklık) biraz daha sık görülmesidir. Sistemik yan etkiler sıklığında ise aşı ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Ciddi advers olaylar son derece nadir olup, aşılanan ve aşılanmayan gruplar arasında ciddi yan etki insidansı bakımından bir fark bulunmamıştır. Aşı uygulaması ile ilişkili olarak gözlenmiş en ciddi risk; anafaksi olarak bildirilmiş olup milyonda 1-3 doz olarak tespit edilmiştir ki; bu oran diğer rutin çocukluk dönemi aşılarıyla benzer düzeydedir. Gebe kadınlarda HPV

aşısı rutin olarak önerilmemekle birlikte, istemeden gebeyken aşı uygulaması yapılan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda bugüne dek ne anne ne de fetus açısından olumsuz bir etki saptanmamıştır.

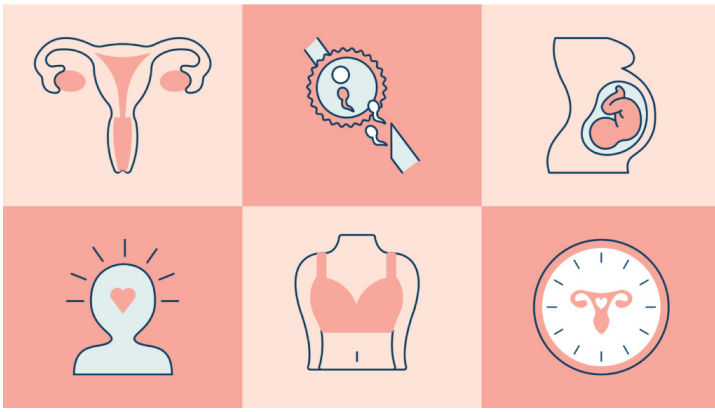
HPV’nin Toplum Sağlığındaki Önemi ve Uygulama Stratejileri

Aşı uygulama stratejilerinin önündeki en büyük engeller, aşı maliyetlerinin yüksek oluşu, lojistik güçlükler ve aşı tedariginde yaşanan kısıtlamalardan oluşmaktadır. Uluslararası sağlık otoriteleri, bu engelleri azaltmak için aşı fiyatını düşürmeye, bağış programları geliştirmeye ve gerektiğinde tek doz gibi alternatif doz takvimlerini de araştırmaya başlamıştır. Dolayısıyla literatürdeki en güncel veriler de tek doz HPV aşısının belirli koşullarda çok doz kadar koruyucu olabileceğine işaret etmektedir.

Son olarak, toplum sağlığı boyutunda eğitim ve farkındalık da kritik rol oynamaktadır. HPV aşısı hakkında halkın bilinçlendirilmesi, ön yargı ve yanlış bilgilerin düzeltilmesi gerekmektedir. Jinekolojik onkologlar ve sağlık otoriteleri, HPV aşısının güvenilirliği ve kanserden koruyucu etkisi konusunda topluma güven vermelidir. Aşı ile ilgili çekincenin azaltılması ve hedef yaş grubundaki çocukların/ergenlerin aşıya kolay erişiminin sağlanmasıyla, toplum bağışıklığı hedefine ulaşmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Brisson, M., Kim, J. J., Canfell, K., et al. (2020). Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modeling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. The Lancet, 395(10224), 575-590.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2025). Cancers Linked with HPV Each Year – United States Statistics. CDC Division of Cancer Prevention and Control
3. Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., et al. (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet, 394(10197), 497-509.



4. Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., et al. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), 519-527.
5. Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., et al. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 383(14), 1340-1348.
6. Licciardi, P. V., & Garland, S. M. (2019). Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infection and Drug Resistance*, 12, 1951-1967.
7. Luostarinen, T., Apter, D., Dillner, J., et al. (2018). Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *International Journal of Cancer*, 142(10), 2186-2187.
8. Mishra, G. A., Pimple, S. A., & Shastri, S. S. (2019). An Overview of Prevention and Early Detection of Cervical Cancers. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 40(3), 240-246.
9. Petrosky, E., Bocchini, J. A., Hariri, S., et al. (Advisory Committee on Immunization Practices). (2015). Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 64(11), 300-304.
10. Preti, M., Rotondo, J. C., Holzinger, D., et al. (2020). Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women: A study on HPV DNA/RNA presence and p16 overexpression.
11. Shrestha, S., Sudan, P., & Vrana, K. E. (2022). Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*, 10(8), 1398
12. Singh, D., Basu, P., Bruni, L., et al. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: A baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*, 11(2), e197-e206.
13. Villa, L. L., Costa, R. L. R., Petta, C. A., et al. (2006). Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology*, 6(5), 271-278.
14. World Health Organization (WHO). (2024). Human papillomavirus and cancer. WHO Fact Sheet, 5 March 2024
15. Zhang, J., Ke, Y., Chen, C., et al. (2025). HPV cancer burden by anatomical site, country, and region in 2022. *Scientific Reports*, 15:21048



Doç. Dr. Gökçen ERDOĞAN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

HPV Nedir? Epidemiyolojisi ve Kadın Sağlığı Üzerindeki Genel Etkileri

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), hem kadın hem de erkek bireyleri etkileyebilen, ancak özellikle kadın sağlığı açısından ciddi sonuçlara yol açabilen, yaygın bir DNA virüsüdür. HPV enfeksiyonu, serviks kanseri başta olmak üzere vulva, vajina, anüs ve orofaringeal bölge gibi çeşitli anatomik alanlarda premalign ve malign lezyonların gelişmesinde temel etkindir. Dünya genelinde milyonlarca insanın hayat kalitesini etkileyen bu enfeksiyon, modern tıbbın hem koruyucu hekimlik hem de onkolojik yaklaşım açısından öncelikli mücadele alanlarından birini oluşturur.

HPV'nin Tanımı ve Moleküler Yapısı

HPV, Papillomaviridae ailesine ait, çift sarmallı DNA içeren, zarfsız bir virüstür. Yaklaşık 8000 baz çifti uzunluğunda olan viral genom, erken (E1-E7) ve geç (L1-L2) proteinleri kodlar. Viral replikasyon, yalnızca diferansiye olmuş epitel

hücrelerinde gerçekleşir. Bu özelliği nedeniyle HPV, mukozal ve kutanöz epitel dokularda enfeksiyon oluşturmaya eğilimlidir.

HPV tipleri, enfekte ettikleri anatomik bölgelere ve oluşturdıkları hastalıklara göre sınıflandırılır. Yüksek riskli tipler (örneğin 16, 18, 31, 33, 45) onkogenik potansiyele sahiptir. Düşük riskli tipler (örneğin 6 ve 11) ise çoğunlukla genital siğillere ve düşük dereceli servikal lezyonlara yol açar.

HPV'nin Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

HPV, başlıca cinsel temas yoluyla bulaşır. Bu temas vajinal, anal veya oral olabilir. Cinsel penetrasyon şart olmaksızın ten teması da bulaş için yeterlidir. Bununla birlikte, virüsün nadiren doğum sırasında anneden bebeğe geçebileceği de bilinmektedir (perinatal bulaş).

HPV enfeksiyonu için risk faktörleri şunlardır:

- Erken yaşta cinsel aktivite
- Çok sayıda cinsel partner
- Partnerin çok eşli olması
- Sigara kullanımı
- Düşük sosyoekonomik düzey
- İmmünsüpresyon (örneğin HIV enfeksiyonu, organ nakli)
- Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı

Bu faktörler, enfeksiyona maruz kalma olasılığını artırmanın yanı sıra, enfeksiyonun kronikleşme ve prekanseröz lezyonlara ilerleme riskini de artırır.

HPV'nin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 15-49 yaş arası kadınların %10'undan fazlasında aktif HPV enfeksiyonu mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, cinsel aktif bireylerin %80'i hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olmaktadır. Ancak çoğu enfeksiyon birkaç yıl içinde immün sistem tarafından temizlenir. Latent enfeksiyonlar, özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin varlığında, malign transformasyon açısından tehdit oluşturur.

Serviks kanseri, HPV enfeksiyonunun en ciddi sonucudur. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 570.000 yeni serviks kanseri vakası tespit edilmekte, bunların yaklaşık %85'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Türkiye'de de serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen 10 kanser türü arasında yer almakta olup, özellikle kırsal bölgelerde tarama programlarının yetersizliği nedeniyle de çoğunlukla ileri evrede tanı konulmaktadır.

HPV'nin Kadın Sağlığı Üzerindeki Klinik Etkileri

HPV enfeksiyonu, kadın sağlığını birçok açıdan tehdit eden bir enfeksiyondur. Klinik yelpazesi asemptomatik enfeksiyonlardan maligniteye kadar uzanmaktadır.

1. Servikal İntraepitelyal Neoplaziler (CIN) ve Serviks Kanseri

Yüksek riskli HPV tiplerinin neden olduğu enfeksiyonlar, serviks epitel hücrelerinde displaziye neden olur. Bu displaziler CIN I, II ve III olarak sınıflanır. Geri dönüşümlü olabilen CIN I lezyonlarının aksine, CIN II ve III lezyonları kansere dönüşme riski taşır. Serviks kanseri, genellikle uzun yıllar süren bu kademeli değişimlerin sonucunda ortaya çıkar.

2. Genital Siğiller (Kondiloma Aküminata)

Düşük riskli HPV 6 ve 11 tipleri, özellikle vulva, vajina, perine, anüs ve serviks gibi bölgelerde yumuşak, kabarık ve genellikle kümelenmiş siğiller oluşturur. Bu lezyonlar malign potansiyel taşımasa da, kozmetik kaygı, cinsel ilişki sorunları ve psikolojik etkileri nedeniyle önemlidir. Ayrıca sık nüks etme eğilimindedirler.

3. Vulvar ve Vajinal İntraepitelyal Neoplaziler (VIN / VAIN)

Yüksek riskli HPV tipleri, vulva ve vajina epitelinde de displaziye neden olabilir. Bu lezyonlar asemptomatik olabileceği gibi kaşıntı, yanma ve akıntı gibi belirtilerle de kendini gösterebilir. Özellikle immünsüpresif kadınlarda daha sık ve agresif seyirli olabilir.

4. Gebelikte HPV Enfeksiyonu

Gebelikte hormonal değişiklikler ve immün tolerans artışı, HPV enfeksiyonunun reaktivasyonuna yol açabilir. Genital siğiller gebelikte hızla büyüebilir. Nadiren, doğum sırasında virüsün bebeğe geçmesiyle respiratuvar papillomatozis gelişebilir. Bu nedenle doğum şekli planlanırken aktif lezyonların varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

HPV'nin Psikososyal ve Toplumsal Etkileri

HPV enfeksiyonu tanısı, birçok kadın için sadece tıbbi değil; psikolojik ve sosyal açıdan da ciddi bir kriz anlamına gelebilir. Toplumda HPV'nin yalnızca "cinsel yolla bulaşan hastalık" olarak algılanması, özellikle genç kadınlarda suçluluk duygusu, utanç ve anksiyeteye neden olabilmektedir.

Kadınların, HPV enfeksiyonu sonrası cinsel yaşamlarında çekinme, partnerden uzaklaşma, hatta evlilik ilişkilerinde bozulmalar yaşadıkları bilinmektedir. Bu nedenle HPV tanısı alan bireylere yalnızca tıbbi tedavi değil, psikososyal danışmanlık da sunulmalıdır.

Toplum Sağlığı Açısından HPV ve Ekonomik Etkiler

HPV enfeksiyonlarının toplum sağlığı üzerindeki yükü sadece mortalite ve morbiditeyle sınırlı değildir. HPV ile ilişkili hastalıkların tanı, tedavi, takip ve hastane yatış maliyetleri sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

Özellikle servikal kanser gibi ileri evre hastalıkların tedavi maliyetleri yüksek olup, ileri tanı yöntemleri ve radyoterapi-kemoterapi gibi kompleks protokolleri gerektirir. Oysa erken tanı ve aşılama programları, bu yükü büyük oranda azaltma potansiyeline sahiptir.

Korunma Stratejileri ve HPV Aşılması

HPV enfeksiyonuna karşı en etkili korunma yöntemi aşılamadır.



Bugün dünyada üç tip HPV aşısı mevcuttur:

1. Bivalan aşı (HPV 16-18)
2. Quadrivalan aşı (HPV 6-11-16-18)
3. Nonavalan aşı (HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58)

DSÖ ve CDC, kız çocuklarının 9-14 yaş arasında aşılmasını önermektedir. Aşılama, cinsel aktivite başlamadan önce yapıldığında %90'a varan koruyuculuk sağlar. Ancak cinsel aktif kadınlarda da aşı, mevcut enfeksiyona etkili olmasa bile yeni tiplerle enfeksiyonu önlemede faydalıdır.

Türkiye'de HPV aşısı henüz ulusal bağışıklama programına dahil edilmemiştir. Ancak bireysel olarak temin edilerek uygulanabilir. Bu noktada kadın doğum uzmanlarına ve birinci basamak sağlık profesyonellerine, aşı hakkında doğru bilgilendirme ve farkındalık oluşturma görevi düşmektedir.

Tarama Programları ve Erken Tanı

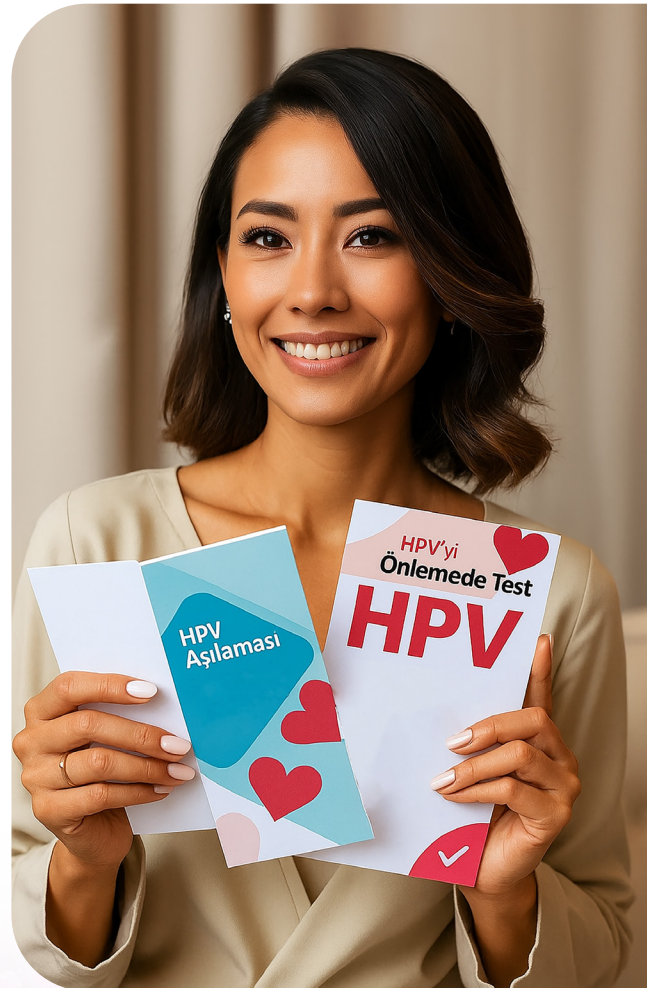
HPV'ye karşı diğer etkili savunma hattı, düzenli servikal tarama programlarıdır. Pap smear ve HPV DNA testi, premalign lezyonları erken evrede saptayarak serviks kanserinin önlenmesine olanak tanır. Tarama programları, ülke genelinde yaygınlaştırıldığında serviks kanserine bağlı mortaliteyi %70'e kadar azaltabilmektedir.

HPV enfeksiyonu, modern kadın sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Serviks başta olmak üzere anogenital ve orofaringeal kanserlerin en sık nedeni olan HPV, aynı zamanda bireylerin psikososyal bütünlüğünü, üreme sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Etkin aşılama stratejileri, tarama programlarının yaygınlaştırılması, toplumun bilinçlendirilmesi ve sağlık profesyonellerinin multidisipliner iş birliği ile HPV enfeksiyonunun olumsuz etkileri büyük ölçüde önlenabilir. Kadın doğum uzmanları olarak bizlerin görevi, yalnızca tedavi edici değil, aynı zamanda koruyucu ve eğitici rolümüzü de aktif şekilde sürdürmektir.

Kaynaklar

1. Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
2. Stanley, M. (2017). Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*, 35(39), 4805-4810. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.087>
3. Garbuglia, A. R., Lapa, D., Sias, C., Capobianchi, M. R., & Del Porto, P. (2020). The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>
4. World Health Organization. (2019). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record*, 92(19), 241-268.
5. Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., ... & Bosch, F. X. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report. <https://hpcvcentre.net>



Servikal Displazi ve Fizyopatoloji, Servikal Hastalıkların Koruyucu Sağlık Hizmetleri Açısından Konservatif Yönetimi

Serviks, yani rahim ağzı, kadın üreme sisteminde enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlı bir yapıdır. Serviks sağlığı, kadının genel sağlığı için bir ayna olup, günümüzde servikal patolojiler konusunda bilgi sahibi olmanız, toplum sağlığı açısından oldukça kıymetlidir.

Servikal displazi; rahim ağzındaki hücrelerdeki anormal değişiklikleri tanımlar. Bu değişiklikler çoğunlukla Human Papilloma Virüsü (HPV) enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir. HPV, özellikle 16 ve 18 numaralı yüksek riskli tipleri ile servikal kanserin başlıca nedenidir.

HPV oldukça yaygın bir virüstür; cinsel yolla bulaşır ve çoğu birey yaşamlarının bir döneminde bu virüsle karşılaşır. Ancak, bağışıklık sistemi güçlü olan bireylerde enfeksiyon geçici olurken, bazı bireylerde kalıcı enfeksiyonlara ve zamanla displaziye dönüşebilecek hücresel değişikliklere de yol açabilir.

Servikal displazi, serviks epitelinde görülen bu değişikliklerin ciddiyetine göre sınıflandırılır:

- **LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion):** Düşük dereceli lezyonlar olup, genellikle geçici enfeksiyonları yansıtır.
- **HSIL (High-grade):** Yüksek dereceli lezyonlar olup, tedavi edilmezse servikal kansere dönüşme potansiyeli taşır.

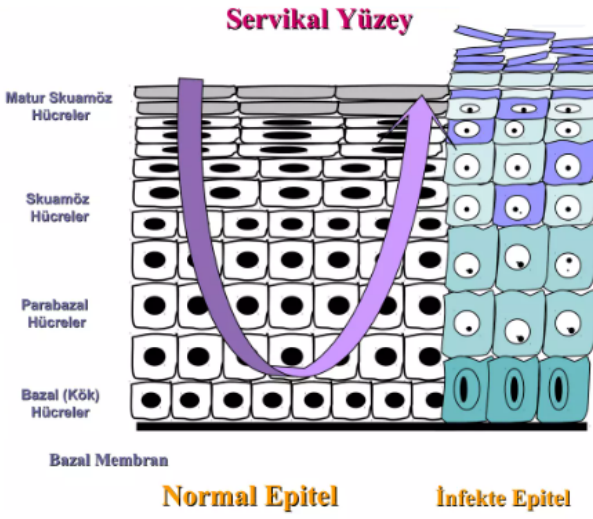
Konservatif açıdan toplum sağlığını ilgilendiren bu olguda, eczacıların da önemli bir rolü bulunmaktadır. HPV aşısı konusunda danışmanlık yapmak, hastaları düzenli smear ve HPV DNA testleri için teşvik etmek, tedavi sürecinde kullanılan topikal ajanlar ile bağışıklık sistemini destekleyici ürünler hakkında bilgi sahibi olmak, sağlık alanında çalışan herkesin sorumluluğunda olup, hastanın tedavi sürecine önemli katkı sağlar.

HPV fizyopatolojisi: HPV, servikal mukoza epiteline yerleşir. L1 ve L2 adı verilen kapsid proteinleri ile hücre içine girer. Viral DNA, konak hücre genomuna entegre olur. Onkogenik tiplerde E6 ve E7 proteinleri, hücre döngüsünü düzenleyen p53 ve Rb genlerini baskılayarak kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar. Bu süreç, zamanla CIN 1'den CIN 3'e kadar uzanan displazi evrelerine dönüşebilir.

Tedavi yaklaşımı, displazinin derecesine göre belirlenir. Hafif olgularda yalnızca izlem yeterli olabilirken, ileri olgularda LEEP, konizasyon gibi girişimsel işlemler gündeme gelir. Ancak HPV kökenli enfeksiyonları önlemedeki esas unsur; HPV aşısı, cinsel sağlık eğitimi, düzenli tarama programları ve sağlık çalışanlarının sahadaki bilinçlendirici rolünü içeren koruyucu sağlık uygulamalarında yatmaktadır.

Servikal hastalıklar ve HPV taşıyıcılığı kadınları hem jinekolojik hem de psikososyal açıdan derinden etkilemektedir. Displazi tanısı almış bir kadın genellikle korkmuş ve endişelidir. Servikal displazi tanısı konan her kadın, ileride kanser olacak diye bir şey yoktur. Ama bu kadınlar düzenli takip edilmezse, bazıları için bu risk artar. CIN 1 lezyonlarının yaklaşık % 60'ı kendiliğinden gerilerken, CIN 2 ve CIN 3 lezyonları daha az oranda geriler ve tedavi gerektirebilir.





Bu nedenle servikal displazi hakkında bilgi sahibi kişilerin hasta ile konuşurken, bazı temel kavramları sadeleştirerek aktarabilmesi büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla, hastaya bilgi verirken yapılacak açıklamalar birçok kadının kaygısını azaltmakta ve danışanla kurulan güveni de arttırmaktadır.

Sosyal açıdan değerlendirildiğinde ise; servikal displazi ve HPV enfeksiyonu çoğu zaman kadınlar üzerinde damgalanma ve suçluluk duygusu yaratmaktadır. Cinsel yolla bulaşan bir virüs olduğu için bazı kadınlar kendilerini suçlamakta, utanmakta veya eşleriyle ilişkilerinde sorun yaşamaktadır. Bu nedenle, danışmanlık veren bir sağlık profesyonelinin iletişim diline özen göstermesi hayati önem taşımaktadır. HPV'nin bulaş yollarını açıklarken; virüsün sadece cinsel ilişkiyle değil, cilt temasıyla da bulaşabileceğini belirtmek gerekir. Prezervatifin tam koruma sağlamadığını

ancak riski azalttığını ifade etmek önemlidir. Ayrıca, bağışıklık sisteminin bu süreçte ne kadar belirleyici olduğunu anlatmak gerekir. Sigara kullanımı, stres, yetersiz beslenme gibi bağışıklığı zayıflatan faktörlerin, HPV'nin persistansını artırabileceği unutulmamalıdır.

Eczaneler, sağlık okuryazarlığını artırmak açısından mükemmel fırsatlar sunmaktadır. Bilgilendirici broşürler, küçük panolar, hatta danışanla yapılan kısa bir sohbet bile toplumda farkındalık oluşturabilir. Örneğin "Smear testini son ne zaman yaptırdınız?" sorusu, birçok kadının ihmal ettiği bir testi hatırlamasını sağlayacaktır. Toplum sağlığı açısından bakıldığında, HPV ile mücadelede en etkili yaklaşım; bireysel farkındalığın artırılması, aşılamanın yaygınlaştırılması ve düzenli tarama programlarının uygulanmasıdır. Bu stratejilerde eczacılar, sahadaki en güçlü partnerlerimizden biridir.

Sonuç olarak, servikal displazi karmaşık bir konu gibi görünse de; doğru bilgi, empati ve multidisipliner yaklaşımla toplum sağlığına önemli katkılar sunulabilir. Kadınların, sağlıkları konusunda bilinçli ve güçlü bireyler olmaları için; eczacılardan hekimlere, eğitimcilerden medya profesyonellerine ve sağlık politikası yapıcılarına kadar geniş bir yelpazede sorumluluk paylaşılmalı, topluma doğru, sadeleştirilmiş ama bilimsel temele dayanan bilgiler ulaştırılmalı, düzenli tarama ve erken tanı programları yaygınlaştırılmalı, özellikle HPV aşısı gibi koruyucu sağlık hizmetlerine erişim artırılmalı ve tüm bu süreçlerde kadınların sağlık okuryazarlığı güçlendirilmelidir. Biliyoruz ki, bilgi güçtür ve bu güç yalnızca bireyleri değil, toplumları da sağlıklı ve dirençli kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Chaturvedi, A. K., Graubard, B. I., Broutian, T., Pickard, R. K., Tong, Z. Y., Xiao, W., ... & Gillison, M. L. (2018). Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 36(3), 262–267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141>
2. Stanley, M. (2017). Tumour virus vaccines: HPV vaccination. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 372(1732), 20160268. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0268>
3. Garbuglia, A. R., Lapa, D., Sias, C., Capobianchi, M. R., & Del Porto, P. (2020). The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>
4. Kang, W. D., Kim, S. M., & Kim, Y. H. (2015). Prognostic value of high-risk human papillomavirus load in women with cervical intraepithelial neoplasia treated by conization. *Obstetrics & Gynecology Science*, 58(2), 128–136. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.2.128>
5. Peterson, C. E., Silva, A., Goben, A. H., et al. (2021). Stigma and cervical cancer prevention: A scoping review of the U.S. literature. *Preventive Medicine*, 153, 106849. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106849>



Gebelikte HPV Enfeksiyonu ve Yönetimi

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), cinsel yolla bulaşan en yaygın viral enfeksiyonlardan biridir. Bugüne kadar 200'den fazla tipi tanımlanmış olan bu virüs; özellikle serviks, vulva, vajen, anüs ve orofaringeal bölgeyi etkileyerek benign lezyonlardan kansere kadar geniş bir spektrumda hastalıklara yol açabilmektedir. Gebelik döneminde ise hem annenin hem de fetüsün sağlığı açısından özel bir yaklaşım gerekmektedir. Bu yazıda, gebelikte HPV enfeksiyonunun klinik yönetimini ve risklerini güncel yaklaşımlar ışığında ele alımıştır.

Gebelik, immünolojik olarak kısmen immünsüpresif bir dönemdir. Bu fizyolojik immün modülasyon, HPV enfeksiyonlarının persiste etmesine ya da latent enfeksiyonların reaktivasyonuna neden olabilir. Östrojen ve progesteron düzeylerindeki artışla birlikte servikal ektropion ve mukozal hücrelerin proliferasyonu, HPV'nin hedef

Op. Dr. Bilge Pınar KESKİNSOY
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

hücrelerle etkileşimini kolaylaştırabilir. Bu nedenle gebelerde HPV'ye bağlı lezyonların progresyonu, non-gravid bireylere kıyasla farklı seyir gösterebilir.

Gebelerde HPV enfeksiyonları sıklıkla asemptomatik seyreterse de özellikle düşük riskli tiplerle (tip 6 ve 11) ilişkili kondilomlar (genital siğiller) gebelik boyunca büyüyebilir ve sayıca artabilir. Nadir durumlarda, doğum kanalını tıkayacak boyuta ulaşarak vajinal doğumu engelleyebilir. Yüksek riskli tiplerle (örneğin tip 16, 18) enfeksiyon ise servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN) ve prekanseröz lezyonlara yol açabilir.



HPV enfeksiyonunun tanısında Pap smear ve HPV DNA testi başlıca yöntemlerdir. Ancak gebelikte tarama sıklığı ve endikasyonu, kadının yaşı, önceki sitolojik geçmişi ve kolposkopi bulgularına göre şekillendirilmelidir. Gebelikte anormal smear sonucu saptanan olgularda kolposkopi yapılabilir; ancak biyopsi sadece endikasyon varsa alınmalı, servikse travma riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Endoservikal küretaj ise gebelikte kontrendike olup uygulanmamaktadır.

Gebelikte HPV yönetimi, maternal sağlık ile fetal güvenliği dengeleyecek şekilde özenle planlanmalıdır. Kondilomlar, gebelikte artış gösterebilir. Büyük lezyonlarda kriyoterapi, lazer ablasyon ya da trikloroasetik asit gibi lokal tedaviler tercih edilebilir. Ancak imiquimod ve podofilin gibi bazı topikal ajanlar teratojen olabileceğinden gebelik

döneminde kullanılmamaktadır.

Servikal intraepitelyal neoplazi açısından CIN 1 lezyonlarının büyük kısmı kendiliğinden gerileyebilir. Bu nedenle sadece takip önerilir. CIN 2 ve 3 olgularında ise doğuma kadar izlem tercih edilir; tedavi genellikle postpartum döneme ertelenir. Serviks kanseri kuşkusuna varsa kolposkopi ve gerekirse sınırlı biyopsi ile tanı doğrulanmalı; ileri evre kanser varlığında ise multidisipliner onkolojik konsey değerlendirmesi gerekir.

HPV enfeksiyonu varlığı, tek başına sezaryen endikasyonu oluşturmaz. Ancak vulvovajinal bölgede dev kondilomatöz lezyonların doğum kanalını daralttığı durumlarda sezaryen tercih edilebilir. Yine de bu karar, doğum eylemi dinamikleri ve anne-fetus sağlığı gözetilerek bireyselleştirilmelidir.



HPV enfeksiyonunun vertikal geçişi mümkündür; ancak risk oldukça düşüktür. En fazla korkulan komplikasyon, juvenil rekürren respiratuvar papillomatozis (JRRP) olup, nadiren görülür. Bu durum yenidoğanda solunum yetmezliklerine yol açabilir. Özellikle annede aktif kondilom varlığı bu riski artırabilir. Bununla birlikte, sezaryen doğumun bu durumu kesin olarak önlediğine dair güçlü bir kanıt da bulunmamaktadır.

HPV aşılı, özellikle 9-valan formu, servikal kanserin önlenmesinde devrim niteliğindedir. Ancak bu aşıl gebelik döneminde uygulanmaz. Aşılamaya doğum sonrası emzirme döneminde güvenle devam edilebilir. Ayrıca prenatal bakımda aşı öyküsü sorgulanmalı ve aşısız bireylere doğum sonrası bağışıklama önerilmelidir.

Gebelikte HPV enfeksiyonu, dikkatli bir izlem ve doğru yönetimle anne ve bebek açısından genellikle iyi sonuçlanır. Kadın doğum uzmanları, bu süreçte hasta bilgilendirmesi, risk değerlendirmesi ve uygun izlem planı ile temel rol oynamaktadır. Ayrıca, HPV enfeksiyonunun uzun vadeli komplikasyonlarını önlemenin en etkili yolu, aşılamadır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki tüm bireylerde aşılama bilinci artırılmalı, aile hekimleri ve eczacılarla birlikte kapsamlı bir halk sağlığı yaklaşımı geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. de Sanjose, S., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
2. Chatzistamatiou, K., Moysiadis, T., Panteleris, N., Moysiadis, T., & Panotopoulou, E. (2016). HPV DNA prevalence and cervical cytology in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.020>
3. World Health Organization. (2017). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. WHO Press.
4. Chaudhry, S., Lim, Y. C., & Li, C. (2016). Human papillomavirus infection during pregnancy: Effects on the developing fetus. *Frontiers in Immunology*, 7, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00016>
5. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2016). Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage. *Vaccine*, 34(5), 623–633. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.002>



HPV Bulaş Yolları, Bulaş Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), kadınlar ve erkekler dahil tüm bireyleri etkileyebilen, ancak özellikle kadın sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratabilen yaygın bir virüstür. HPV, cinsel yolla bulaşan bir virüs olup servikal kanserin başlıca etiyolojik faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında, vulvar, vajinal, anal ve orofarengeal kanserler de HPV enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Bu yazıda HPV'nin bulaş yolları, bulaş risk faktörleri ve koruyucu önlemler üzerinde duracağız.

HPV Nedir?

HPV, Papillomatöz bir virüs olup, çift sarmallı DNA içeren, zarfsız bir yapıya sahiptir. HPV'nin tanımlanmış en az 100 tipi bulunmakla birlikte, bunlardan sadece bazıları kanser gelişimine yol açabilmektedir. HPV genellikle cinsel temasla bulaşan ve cinsel yolla geçiş gösteren bir enfeksiyon olarak bilinse de virüs deri temasıyla da bulaşabilmektedir.

Op. Dr. Hande Kaçar BALABAN
Özel Ortadoğu Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

HPV Bulaş Yolları

HPV'nin bulaşma şekli başlıca cinsel yol ile gerçekleşmektedir. Ancak cinsel aktivitenin dışında, doğrudan cilt teması ve nadir olarak da sağlık hizmetleri sırasında da bulaşması mümkündür.

1. Cinsel Yolla Bulaş

HPV'nin en yaygın bulaşma yolu cinsel temastır. Bu, vajinal, anal ve oral seks ile gerçekleşebilir. Ayrıca, penetrasyon içermeyen ilişkide cinsel organların birbirine sürtünmesi sonucu da virüs bulaşabilir. Cinsel yolla bulaşan HPV enfeksiyonlarının çoğu semptomsuz olup, enfekte kişi taşıyıcı olduğunu dahi fark etmeden, uzun yıllar boyunca portörlük yapabilir.



2. Cilt Teması

HPV, doğrudan ciltle temas yoluyla da bulaşabilir. Özellikle genital bölge, el ve ağız gibi bölgelerdeki derinin zedelenmesi, virüsün bulaşmasına olanak sağlar. Dolayısıyla HPV, mikroskobik boyuttaki cilt yaralanmaları sonucuyla da vücuda girmektedir.

3. Perinatal Bulaş

HPV enfeksiyonun, doğum sırasında anneden bebeğe geçme riski bulunmaktadır. Bu durum, fetüsün, enfekte doğum kanalından özellikle doğum sırasındaki geçişi esnada gerçekleşmektedir. HPV, bebeklerde ciddi seyredabilen neonatal laringeal papillomatoz'a nadiren de olsa yol açabilmektedir.

4. Sağlık Hizmetleri ve Diğer Durumlar

HPV, çok nadir olarak sağlık hizmetlerinde, steril olmayan tıbbi araçlar veya cihaz kullanılması sonucu da bulaşabilir. Bunların dışında, virüsün bazı tipleri, spor salonlarında kullanılan ortak eşyalar ve umumi bölgelerdeki (tuvalet, sauna, hamam vb) hijyen problemleri nedeniyle de bulaşabilmektedir.

HPV Bulaş Risk Faktörleri

HPV'nin bulaşma riski, bazı bireysel ve çevresel faktörlerle ilişkili olarak değişir. Aşağıda, HPV bulaş riskini artıran başlıca faktörler sıralanmıştır:

1. Cinsel Aktivite Başlangıcı

Cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, HPV'nin bulaşma riskini artıran önemli bir faktördür. Genç bireylerin servikal epitelinin tam gelişmemiş olması, virüsün hücrelere daha kolay invaze olmasına neden olabilir.

2. Çoklu Cinsel Partnerler

Çoklu cinsel partnerlere sahip olmak, HPV'ye yakalanma riskini artırır. Ayrıca, her yeni partner, daha fazla potansiyel virüs portörü anlamına da gelmektedir.

3. Korunmasız Cinsel İlişki

Prezervatif kullanmamak, HPV'nin bulaşma riskini artırır. Prezervatif, cinsel ilişki sırasında virüsün doğrudan temasını engellemekte yardımcı olabilir, ancak HPV'nin bulaşmasını tamamen önlemez, çünkü virüs cinsel organların dış bölgelerinden temas yolu ile de bulaşabilmektedir.

4. Bağışıklık Sistemi Zayıflığı

Bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler, özellikle HIV/AIDS hastaları, HPV enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. HIV pozitifliği, HPV'nin vücutta uzun süre kalmasına neden olan önemli bir risk faktörüdür.

5. Sigara Kullanımı

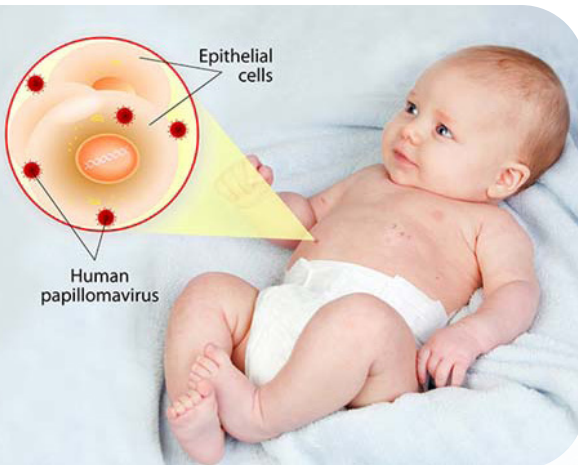
Sigara içmek, humoral ve hücrel immun sistemi zayıflatarak HPV'nin vücutta uzun süre latent kalmasına neden olabilir. Yapılan çalışmalar, servikal kanser gelişmiş, sigara kullanan hastalarda, HPV'nin onkogenik etkisinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Koruyucu Önlemler

HPV'nin bulaşmasını önlemek için birçok koruyucu yöntem mevcuttur. Bu yöntemler hem bireysel hem de toplumsal düzeyde etkili olabilir.

1. HPV Aşısı

HPV'ye karşı aşılar, HPV'nin bazı kanserojen tiplerine karşı etkin koruma sağlar. kuadrivalan ve nonavalan aşılar, servikal, vulvar, vajinal ve anal kanserlerin yanı sıra genital siğillerin de önlenmesine yardımcı olur. HPV aşıları, genellikle 9-26 yaş arasındaki bireylere önerilmektedir.



2. Cinsel Sağlık Eğitimi ve Farkındalık

HPV'nin bulaşma yolları ve korunma yöntemleri konusunda halkı bilinçlendirmek konservatif sağlık hizmetleri açısından önemlidir. Cinsel sağlık eğitimi, genç bireylerin korunmasız cinsel ilişkiden kaçınmalarına ve cinsel sağlıklarını korumalarına yardımcı olabilir.

3. Prezervatif Kullanımı

Cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmak, HPV'nin bulaşma riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ancak, cilt temasının bulunduğu hemen her bölgede HPV enfeksiyonun bulaşabildiği unutulmamalıdır.

4. Düzenli Tarama

Kadınlar için, özellikle HPV'nin servikal kanserle ilişkisinin bilindiği göz önünde bulundurulduğunda, düzenli pap smear ve HPV taramaları jinekolojik kanser insidansını azaltmadaki temel noktalardan biridir. Bu testler, servikal kanserin erken aşamalarda tespit edilmesine olanak tanıyarak hastaya tedavi ve sağkalım şansı verir.

5. Bağışıklık Sistemi Destekleme

Bağışıklık sistemi sağlıklı tutmak, HPV enfeksiyonlarının vücutta uzun süre kalmasını engelleyebilir. Düzenli egzersiz yapmak, kaliteli uyku, sağlıklı beslenme ve sigara kullanmamak, bağışıklık sistemini güçlendiren önemli faktörlerdir.

HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyonlardan biri olup, ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. HPV'nin bulaşma yollarını ve risk faktörlerini anlamak, toplumda farkındalık yaratmak açısından önemlidir. Ayrıca, aşılar, korunmasız cinsel ilişkiden kaçınma ve düzenli sağlık taramaları gibi koruyucu önlemlerle HPV'nin toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri azaltılabilir. Bu stratejiler, HPV enfeksiyonlarının ve bununla ilişkili kanserlerin önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., & Ferlay, J. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e191-e203.
2. Castle, P. E., Wentzensen, N., & Schiffman, M. (2002). Smoking and the risk of HPV persistence in the uterine cervix. *International Journal of Cancer*, 98(1), 14-20.
3. Castellsagué, X., & de Sanjosé, S. (2003). HPV and cervical cancer: implications for the prevention and treatment of the disease. *Gynecologic Oncology*, 88(2), 171-179.
4. Dunne, E. F., Park, H., & Sternberg, M. (2007). Genital human papillomavirus infection in the United States, 2003-2004. *JAMA*, 297(8), 813-819.
5. Garland, S. M., Hernandez-Avila, M., & Steinberg, B. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1928-1943.
6. Giuliano, A. R., & Nyitray, A. G. (2002). HPV infection and anal cancer. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4), 488-496.
7. Moscicki, A. B., & Ma, Y. (2004). Human papillomavirus infection in young women: natural history and potential for vaccination. *Vaccine*, 22(17-18), 2207-2213.
8. Palefsky, J. M., & Cherry, S. S. (1999). HPV and HIV: a double epidemic. *AIDS*, 13(3), 385-395.
9. Satterwhite, C. L., & Gallo, M. (2013). Sexually transmitted infections in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 40(1), 35-40.
10. Winer, R. L., & Hughes, J. P. (2006). Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 354(25), 2645-2654.



Op. Dr. Alican SAPMAZ
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

HPV ile İlişkili Benign ve Premalign Hastalıkların Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Human Papilloma Virüs (HPV), günümüzde jinekolojik pratiğin merkezinde yer alan, yüksek prevalansa sahip bir enfeksiyondur. Sıklıkla cinsel yolla bulaşan HPV, yalnızca serviks kanseri değil, aynı zamanda dış genital siğillerden vulvar ve vaginal intraepitelyal neoplazilere kadar geniş bir benign ve premalign hastalık spektrumuna yol açabilir. Tüm bu lezyonların yönetimi, hastalığın biyolojik davranışı, hastanın yaşı, immün durumu, eşlik eden patolojiler ve olası onkolojik riske göre multidisipliner ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Buyazıda, HPV ile ilişkili benign (özellikle kondiloma aküminata gibi) ve premalign (CIN, VIN, VAIN gibi) lezyonların güncel tedavi yaklaşımlarını, literatür verileri ışığında özetlemeyi ve

pratiğe yansıyan gelişmeleri aktarmayı amaçlamaktayız.

1. HPV ile İlişkili Benign Lezyonlar: Kondilomlar

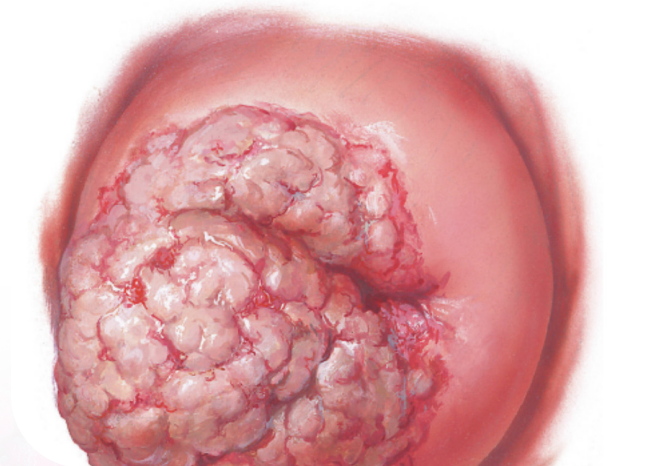
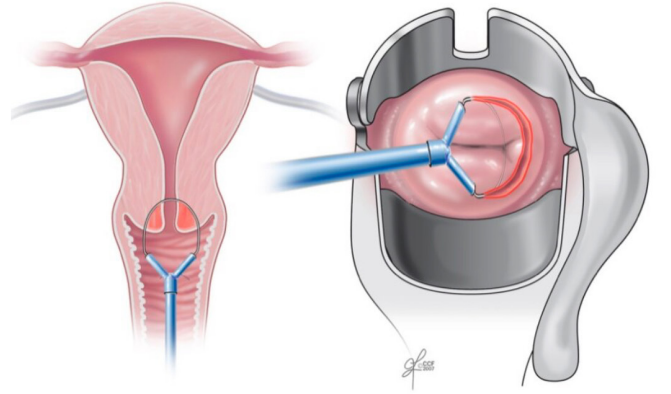
Kondiloma aküminata, genellikle HPV tip 6 ve 11 ile ilişkili, dış genital ve perianal bölgede görülen benign proliferatif lezyonlardır. Bu lezyonlar her ne kadar malign transformasyon potansiyeline sahip olmasalar da kozmetik kaygı, cinsel yaşam kalitesi ve psikolojik etkileri açısından tedavi edilmesi gereken bir tablodur.

Tedavi Seçenekleri:

- **Topikal ajanlar:** Podofilotoksin, imikimod ve sinekatekinler gibi topikal tedaviler, özellikle küçük ve sınırlı lezyonlarda ilk basamak olarak tercih edilir. İmikimod, interferon üretimini artırarak lokal immün yanıtı tetikler ve başarı oranları %60-70'lere ulaşır.
- **Kriyoterapi ve elektrokoterizasyon:** Yaygın ya da tedaviye dirençli lezyonlarda lokal destrüktif tedaviler (kriyoterapi, elektrokoter, lazer) etkili olmaktadır. Seanslar arasında 1-2 haftalık aralıklar önerilir.
- **Cerrahi eksizyon:** Gebelerde, çok büyük lezyonlarda veya malignite şüphesi olan olgularda tercih edilir.
- **Lazer ablasyon (CO₂ lazer):** Özellikle vajen, üretra ve anal kanal gibi erişimi zor bölgelerde minimal invaziv ve seçici bir tedavi sağlar.

Nüks Riski ve İzlem:

HPV'nin latent formda kalabilmesi nedeniyle nüks oranları %20-30 civarındadır. Bu nedenle tedavi sonrası izlem, özellikle ilk 6-12 ayda önemlidir. Partner tedavisi ve kondom kullanımı önerilmelidir.





2. HPV ile İlişkili Premalign Lezyonlar

a) Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)

HPV tip 16 ve 18 gibi yüksek riskli tiplerle ilişkilidir. CIN 1-3 arasında derecelendirilir.

CIN 1:

- Genellikle regresyon eğilimindedir (%60-70).
- 6-12 ay arayla sitoloji ve HPV takibi önerilir.
- Persistan lezyonlarda kolposkopi ve gerekirse biyopsi yapılır.

CIN 2-3:

- Yüksek progresyon riski nedeniyle tedavi gerektirir.
- **Excisional yöntemler:** LEEP, soğuk konizasyon

tercih edilir. LEEP, hem tanı hem tedavi açısından avantaj sağlar.

• **Ablatif yöntemler:** Kriyoterapi veya lazer ablasyon seçilmiş hastalarda uygulanabilir ancak histolojik değerlendirme yapılmaması dezavantajdır.

• **Fertilite koruyucu yaklaşımlar:** CIN 2 olgularında, genç ve doğurganlık isteyen kadınlarda izlem de bir seçenektir. Bu durumlarda 6 ayda bir tarama ve/veya kolposkopi ile takip yapılmalıdır.

b) Vulvar İntraepitelyal Neoplazi (VIN)

VIN, özellikle HPV 16 ile ilişkilidir. İki ana tipi vardır:

• Klasik (HPV ile ilişkili) TİP

Diferansiye VIN (HPV ile ilişkili olmayan, genellikle lichen sklerozis zemininde gelişen tip

Tedavi Yaklaşımları:

- Cerrahi eksizyon: Lezyonun sınırlarını belirlemek ve invazyonu dışlamak için gereklidir.
- Lazer ablasyon: Sınırlı lezyonlarda tercih edilir.
- İmikimod krem: Alternatif ve non-invaziv bir seçenektir, özellikle multifokal VIN'lerde kullanılabilir.

c) Vaginal İntraepitelyal Neoplazi (VAIN)

VAIN, nadir görülmekle birlikte, özellikle histerektomi sonrası servikal HPV öyküsü olanlarda ortaya çıkar. Kolposkopik olarak tanı zor olabilir.

Tedavi Seçenekleri:

- Lazer ablasyon: Küçük ve sınırlı lezyonlarda önerilir.
- Lokal eksizyon: Geniş veya rekürren lezyonlarda tercih edilir.
- İmikimod veya 5-fluorourasil krem: Non-invaziv seçenekler arasında yer alır.

3. Yenilikçi Yaklaşımlar ve Geleceğe Dönük Perspektifler

HPV Aşısı: Hem primer hem sekonder korunmada en önemli uygulamadır. 9-Valan aşısı, 9 tip HPV'ye karşı koruma sağlar. Aşılama, özellikle tedavi sonrası nükslerin azaltılmasında da etkilidir.

Immunoterapi: Özellikle tekrarlayan kondilom ve inatçı VIN/VAIN olgularında, lokal veya sistemik immün modülatör ajanların kullanımı araştırılmaktadır.

Biomarker Kullanımı: P16, Ki-67, E6/E7 mRNA gibi biyobelirteçler, özellikle CIN 2/3 ayırımında ve tedavi sonrası rezidü/nüks saptamada ve klinik seyir takibinde giderek önem kazanmaktadır.

Moleküler Testlerin Entegrasyonu: HPV DNA testleri, mRNA temelli testler ve epigenetik belirteçler, premalign lezyonların takibinde daha hassas ve özgül izlem olanağı sağlamaktadır.

4. Sonuç ve Klinik Öneriler

HPV ile ilişkili benign ve premalign lezyonların yönetimi, sadece klinik değil, aynı zamanda sosyal, psikolojik ve halk sağlığı boyutlarını da kapsayan multidisipliner bir çaba gerektirir. Güncel tedavi algoritmaları, lezyonun tipi, derecesi, lokalizasyonu, hastanın yaşı ve fertilité durumu göz önünde bulundurularak şekillendirilmelidir.

Kadın doğum uzmanları olarak görevimiz, yalnızca bu lezyonları tedavi etmek değil, aynı zamanda hastaları bilinçlendirmek, aşı ve tarama programlarına yönlendirmek ve nüksleri önleyici stratejiler geliştirmektir. HPV ile mücadelede bireysel yaklaşım kadar toplum temelli stratejilerin de entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Unutmamalıyız ki; erken tanı, uygun tedavi ve etkili önleme politikaları sayesinde HPV kaynaklı hastalık yükünü azaltmak mümkündür. Bilimsel gelişmeleri yakından takip etmek ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimi ilkeleri doğrultusunda hareket etmek, başarıya giden en doğru yolu bize sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Genital HPV infection - Fact sheet. CDC. <https://www.cdc.gov/hpv/parents/index.html>
2. Chatzistamatiou, K., Moysiadis, T., Moschaki, V., Panteleris, N., Kyrgiou, M., & Panotopoulou, E. (2016). Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in relation to CIN grade. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25(11), 1535–1540. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0237>
3. Kalliala, I., Athanasiou, A., Veroniki, A. A., Salanti, G., Efthimiou, O., Raftis, N., ... & Paraskevaidis, E. (2017). Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 360, k499. <https://doi.org/10.1136/bmj.k499>
4. World Health Organization. (2020). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. WHO. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
5. Trimble, C. L., Piantadosi, S., Gravitt, P., Ronnett, B., Pizer, E., Elko, A., ... & Shah, K. V. (2015). Spontaneous regression of CIN2 is positively associated with p16 expression and hrHPV viral load. *International Journal of Cancer*, 136(2), 326–332. <https://doi.org/10.1002/ijc.28968>



HPV Tarama Yöntemleri, Pap Smear, HPV DNA Testi ve Diğer Gelişmeler

Kadın sağlığını koruma çabalarının merkezinde yer alan servikal kanser taramaları, son yıllarda moleküler tanı tekniklerinin gelişimiyle birlikte önemli bir dönüşüm yaşamıştır. Servikal kanserin neredeyse tüm vakalarının etiyolojisinde insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu yer almakta olup, özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin (özellikle tip 16 ve 18) onkojenik potansiyeli, erken tanı ve önleyici stratejilerin önemini artırmaktadır.

Pap smear testi, ilk kez 1940'lı yıllarda Dr. George Papanicolaou tarafından tanıtılmış ve uzun yıllar servikal kanser taramasında altın standart olmuştur. Temel prensibi, servikal epitel hücrelerinin sitolojik değerlendirmesidir. Hücreler, mikroskop altında atipi, displazi veya malignite açısından değerlendirilir. Pap smear, basit ve maliyeti düşük olması nedeniyle toplum tabanlı taramalarda yaygın

şekilde kullanılmaktadır. Ancak duyarlılığı %50-75 arasında değişmekte olup, yalancı negatiflik oranı göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bu nedenle bu tarama testinin hekimin önerdiği düzenli zaman aralıklarıyla uygulanması gerekmektedir.

Son yıllarda moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde HPV DNA testi, taramada daha güvenilir ve duyarlı bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Bu test, servikal örneklerde yüksek riskli HPV tiplerinin DNA'sını tespit eder. Duyarlılığı Pap smear'e kıyasla oldukça yüksektir (>%90) ve negatif prediktif değeri de oldukça güçlüdür.

Dolayısıyla negatif bir HPV DNA testinin, kadının önümüzdeki yıllarda servikal kanser geliştirme riskinin son derece düşük olduğunu gösterir.

HPV DNA testi, özellikle 30 yaş ve üzeri kadınlarda tarama aracı olarak da önerilmektedir. Zira bu yaş grubunda HPV enfeksiyonlarının kalıcılığı artmakta ve kansere dönüşme riski yükselmektedir. American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) gibi kuruluşlar, bu yaş grubunda her 5 yılda bir HPV DNA testi veya 3 yılda bir Pap smear ile kombine ko-test önerisinde bulunmaktadır.

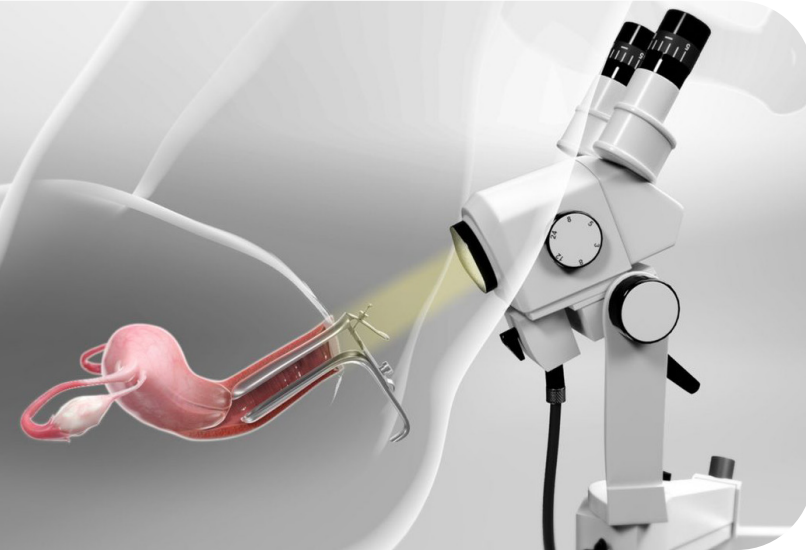
Ko-test, hem Pap smear hem de HPV DNA testinin aynı anda yapılmasıdır. Bu yaklaşım, özellikle tarama duyarlılığını artırmakta ve erken evre servikal lezyonların daha yüksek oranda

saptanmasını sağlamaktadır. Ancak maliyet ve laboratuvar altyapısı açısından her coğrafyada uygulanabilir olmayabilir. Bu nedenle, ulusal sağlık politikaları, bölgesel kaynaklara göre uyarlanmalıdır.

Klasik HPV DNA testlerinin yanında, son yıllarda E6/E7 onkoprotein ekspresyonunu gösteren mRNA testleri de geliştirilmektedir. Bu testler, HPV'nin aktif replikasyon sürecinde olduğunu ve potansiyel onkojenik etkiyi daha erken gösterebilme potansiyeline sahip olabileceğini ifade edebilir. Özellikle persistan enfeksiyonların tanımlanması ve takip edilmesi açısından avantaj sağlamaktadır.



Doç. Dr. Burak ERSAK
SBÜ Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği



Ayrıca HPV genotiplendirme, enfeksiyonun hangi tip virüsle ilişkili olduğunu belirler. HPV tip 16 ve 18'in servikal kanserin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, pozitif çıkan genotipin tayini, klinik yaklaşımı şekillendirmede son derece kıymetlidir. Örneğin HPV 16 pozitif bir kadında kolposkopi endikasyonu daha erken gündeme gelmektedir.

Servikal taramada numune kalitesi, testin doğruluğunu doğrudan etkileyen en kritik parametrelerden biridir. Geleneksel tarama yöntemleri dışında, son yıllarda self numune toplanmasına yönelik validasyon çalışmaları dikkat çekmektedir. Özellikle HPV DNA testinin hassasiyeti sayesinde, kadınların kendi kendilerine örnek toplamaları mümkün hale gelmiştir. Bu yöntem, tarama oranlarının düşük olduğu bölgelerde erişimi artırabilir.

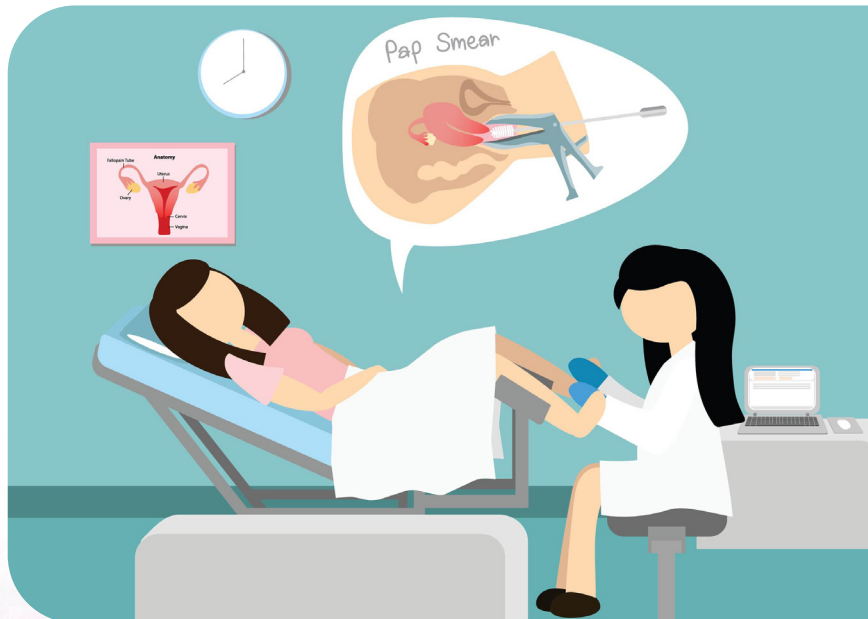
Tarama stratejileri, HPV aşısı uygulamaları ile birlikte değerlendirilmelidir. Aşılanmanın yaygınlaşmasıyla birlikte, önümüzdeki yıllarda tarama algoritmalarında da değişiklikler beklenmektedir. Ancak aşılanmış kadınlarda bile, taramaların belirli aralıklarla devam etmesi gerektiği unutulmamalıdır. Zira mevcut aşılar, onkojenik HPV tiplerinin tamamına karşı koruyuculuk sağlamamaktadır.

Servikal kanser, etkili tarama ve aşı stratejileri sayesinde önlenabilir kanserler arasında yer almaktadır. Pap smear'in öncülük ettiği tarama süreci, yerini giderek daha hassas ve spesifik moleküler tanı yöntemlerine bırakmaktadır. HPV DNA testi, mRNA ekspresyonu analizleri, genotiplendirme ve bireysel risk skorlaması gibi gelişmeler, önümüzdeki yıllarda kişiselleştirilmiş tarama yaklaşımlarını beraberinde getirecektir. Kadın sağlığına yönelik bu ilerlemeler, toplum temelli sağlık politikalarının bilimsel dayanaklarla güncellenmesini gerektirir.

Unutmamak gerekir ki, etkili bir tarama programı yalnızca teknik yeterlilikle değil, aynı zamanda toplumsal farkındalık ve sağlık okuryazarlığı ile mümkün olacaktır. Sağlık profesyonelleri, özellikle eczacılar ve aile hekimleri, tarama programlarının toplumun her kesimine yaygınlaştırılmasında ve doğru bilginin iletilmesinde öncü rol oynamalıdır.

Kaynaklar

1. Wright, T. C., Behrens, C. M., Ranger-Moore, J., Rehm, S., Sharma, A., Sharma, K., & Stoler, M. H. (2015). Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(3), 291.e1–291.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.002>
2. Cuzick, J., Bergeron, C., von Knebel Doeberitz, M., Gravitt, P., Jeronimo, J., Lorincz, A. T., ... & Meijer, C. J. (2016). New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*, 34(1), 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.071>
3. Wentzensen, N., Clarke, M. A., Bremer, R., Poitras, N., Tokugawa, D., Goldhoff, P. E., & Kinney, W. (2019). Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized screening program. *JAMA Internal Medicine*, 179(7), 881–888. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0280>
4. Arbyn, M., Smith, S. B., Temin, S., Sultana, F., & Castle, P. (2018). Detecting cervical precancer and reaching under screened women by using HPV testing on self samples: Updated meta-analyses. *BMJ*, 363, k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>
5. Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., et al. (2020). 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(2), 102–131.





HPV ile İlişkili Malign ve İleri Evre Hastalıkların Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), serviks başta olmak üzere anogenital ve orofaringeal bölgelerde çeşitli benign, premalign ve malign lezyonlara neden olan çift zincirli bir DNA virüsüdür. Günümüzde serviks kanseri vakalarının %99'undan fazlasında HPV DNA'sının gösterilmiş olması, bu virüsün onkolojik süreçlerdeki belirleyici rolünü net bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle HPV tip 16 ve 18, yüksek onkolojik risk taşıyan genotipler arasında yer alırken, tip 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi diğer tipler de azımsanmayacak oranda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve invaziv kanserlerle ilişkilidir. Bu bölümde, HPV ile ilişkili malign hastalıkların ileri evrelerinde uygulanan güncel tedavi yaklaşımları, uluslararası kılavuzlar ve yeni nesil moleküler hedefli tedaviler ışığında ele alınacaktır.

HPV İlişkili Maligniteler

HPV ile ilişkili başlıca maligniteler arasında serviks kanseri, vajinal ve vulvar kanserler, anüs kanseri ve HPV ile bağlantılı orofaringeal karsinomlar yer almaktadır. Servikal kanser, özellikle gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir. Gelişmiş ülkelerde yaygın tarama programları ve HPV aşılması sayesinde insidans belirgin şekilde azalmış olsa da tanı anında ileri evre hastalık oranları hâlâ önemli düzeydedir.

İleri evre serviks kanseri genellikle FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evre III ve IV olarak sınıflandırılır. Bu evrelerde tümörün komşu organlara invazyonu, pelvik duvar tutulumu, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz söz konusu olabilir. Tedavi bu noktada multimodal bir yaklaşımla yürütülmelidir.

Güncel Tedavi Yaklaşımları

1. Konvansiyonel Yaklaşım: Radyoterapi ve Kemoterapi

İleri evre servikal kanserin standart tedavisi uzun yıllardır kemoradyoterapi kombinasyonudur. Özellikle yeni nesil akıllı ilaçlar, cisplatin gibi kemotöropatikler ve mümkün ise eş zamanlı radyoterapi, FIGO evre IIB ve üzeri tümörlerde standart tedavi metodu olarak kabul edilmektedir. Bu tedavi yaklaşımı hem lokal tümör kontrolünü hem de sağkalım oranlarını artırmada oldukça etkilidir. Ancak tedaviye dirençli tümörlerde ya da nüks vakalarında, standart protokoller de yetersiz kalabilmektedir.

2. Cerrahi

İleri evre vakalarda cerrahinin yeri sınırlıdır. Ancak bazı merkezlerde selektif pelvik egzanterasyon, pelvik nükslerde yaşam süresini uzatmak amacıyla uygulanabilmektedir. Ayrıca primer tümör rezeke edilemeyecek durumdaysa, tümör küçültücü (debulking) cerrahi de seçenek olarak değerlendirilebilir.

3. Moleküler Hedefli Tedaviler ve İmmünoterapi

Son yıllarda immünolojik mekanizmaların kanser gelişimi üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, immünoterapi ve moleküler hedefli tedaviler klinik uygulamaya girmeye başlamıştır. HPV, onkojenik etkisini E6 ve E7 proteinleri aracılığıyla p53 ve Rb tümör süpresör genlerini inaktive ederek gösterir. Bu bilgiler ışığında, spesifik hücre içi yolları hedefleyen ilaçlar geliştirilmiştir.





a. Bevacizumab (Anti-VEGF Terapisi):

GOG-240 çalışması, ileri evre serviks kanserli hastalarda kemoterapiye eklenen bevacizumab'ın sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir. Bu çalışma sonrası bevacizumab, metastatik veya nüks servikal kanserde FDA onayı almıştır.

b. İmmünoterapiler (PD-1/PD-L1 İnhibitörleri):

Pembrolizumab, ileri evre veya nüks servikal kanserlerde PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. KEYNOTE-158 çalışması, bu hastalarda objektif yanıt oranlarının %14-17 düzeyinde olduğunu göstermiştir. Özellikle immün sistemin tümörü tanıma ve yok etme kapasitesini artıran bu ajanlar, kemorezistif olgularda umut vericidir.

c. HPV Aşılarının Teröpatik Rolü:

Proflaktik HPV aşılarının yanı sıra, terapötik aşı çalışmaları da yürütülmektedir. Bu aşılar, özellikle E6 ve E7 proteinlerini hedef alarak sitotoksik T hücre cevabını artırmayı amaçlamaktadır. Ancak henüz bu aşılar rutin klinik kullanıma girmemiştir.

4. Genetik ve Biyobelirteç Temelli Tedaviler

Serviks kanserinde genomik analizlerin artması, bireyselleştirilmiş tedavi olasılığını da beraberinde getirmiştir. PIK3CA mutasyonları, EGFR yolakları ve HER2 amplifikasyonu gibi fizyolojik mekanizmaların varlığı, bu hastalarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Ancak bu tür yaklaşımlar henüz klinik pratiğe sınırlı düzeyde entegre olmuştur.

Tedaviye Yanıt ve Takip

İleri evre HPV ilişkili malignitelerde tedaviye yanıt oranları genellikle sınırlı olmakla birlikte, tam remisyona ulaşabilen olgular da vardır. Ancak bu hastalarda multidisipliner takip şarttır. Tedavi sonrası 3-6 ay aralıklarla yapılan fizik muayene, pelvik MR, PET-CT ve smear testleri önem taşır. Nüks tespiti durumunda, yeniden tedavi planlaması için multidisipliner konseylerin aktif rol alması gereklidir.

Palyatif Yaklaşımın Önemi

İleri evre HPV ilişkili kanserlerde hastaların yaşam kalitesinin korunması, yalnızca tümör yükünün azaltılmasıyla değil, ağrı yönetimi, psikososyal destek, beslenme ve mobilite desteği gibi çok yönlü yaklaşımlarla sağlanabilir. Özellikle terminal döneme giren hastalarda palyatif bakımın erken uygulanması hem hasta memnuniyetini hem de bakım kalitesini artırmaktadır.

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

HPV ile ilişkili malign ve ileri evre hastalıkların tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da henüz tam anlamıyla yüz güldürücü sonuçlara ulaşılmış değildir. İmmünoterapiler, hedefe yönelik ajanlar bu alandaki umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, primer korunma stratejileri (HPV aşıları) ve erken tanı (tarama programları) hâlâ en etkili silahlarımızdır. Gelecekte kombine tedavi yaklaşımlarının yanı sıra, genetik ve immunolojik profilin tedavi planlamasında rutin kullanıma girmesi, servikal kanserin mortalite oranlarında belirgin bir düşüş sağlayabilir.

Kaynaklar

1. ESGO Guidelines for Cervical Cancer. 2023.
2. GOG-240 Study Group. N Engl J Med. 2014.
3. KEYNOTE-158 Trial. J Clin Oncol. 2021.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cervical Cancer. 2024.
5. WHO HPV Position Paper. Vaccine. 2022.



Prof. Dr. H.Gülçin Saltan İŞCAN
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Doğal Ürünler ile HPV Virulansını Azaltmak Mümkün mü?

Bitkisel ve doğal ürünler, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodulator aktiviteleri nedeniyle çeşitli virüslere karşı incelenmekte olup, bu konuda yapılan ve yayınlanan çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. COVID-19 pandemisinden bu yana virüsler ile savaşmak amacıyla özellikle antiviral etkili tıbbi bitkiler araştırılmaktadır.

Viral enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi üzerine yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalarda özellikle MERS, SARS, Ebola, HIV, Influenza ve/veya hepatit için etkili olabilecek ajanlar üzerinde durulmaktadır. Antiviral, antihepatik, immünomodulator aktivitelerinin yanı sıra, konvansiyonel tedavide kullanılan moleküllere benzer yapıları taşıyan fitokimyasallar da bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri ve antiviral etkinlikleri açısından klinik öncesi ve klinik çalışmalar ile incelenmektedir.

Yaş, cinsiyet, genetik farklılık, stres, bağımlılık yapıcı madde kullanımı, çevre kirliliği, yaşam tarzı, ksenobiyotikler ve hücre proliferasyonu bağışıklığı etkileyen önemli faktörlerdir.

İşlenmiş gıda tüketimi, sedanter hayat tarzı da immün sistem üzerinde risk faktörü olabilir. Enfeksiyon hastalıkları, kanser, otoimmün hastalıklar, yaş ve yetersiz beslenme bağışıklığı azaltabilir. Ultraviyole radyasyon, immün cevabı baskılar ve enfeksiyona karşı kişinin direncinin azalmasına neden olur. Tütün dumanı, bağışıklık sisteminin fagositik ve bakterisit aktivitesini azaltmaktadır.

Tarihte daha önce pandemik olarak ilan edilen bir HPV salgını olmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 11 Mart 2020 tarihinde deklare ettiği COVID-19 salgınına neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromuna neden olan SARS COV-2 virusudur. Tedavi konusunda öne çıkan terapötik ve aşıların yanı sıra bir diğer yaklaşım da insan bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan ve virüs replikasyonunu inhibe edebilen ve böylece hastanın kendi durumunu iyileştirip, güçlendirebilen kişinin kendi bağışıklık sistemine yönelik ajanların yeniden geliştirilmesidir.

Bitkilerin, bitkilerden elde edilen ekstre ve biyoaktif bileşenlerin; virüslerin konakçı canlıya geçişini sınırlandırma ve/veya oluşan enfeksiyonu bloke etme potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir. Etnobotanik açıdan yaygın kullanımı olan çeşitli bitkileri içeren birçok fitoterapötik, antiviral etkileri açısından incelenmiştir. Immünomodülasyon açısından bakıldığında ise; biyoaktif bileşikler bakımından zengin bitkiler ve bitkisel ilaçların vücutta enfeksiyonlara karşı doğal direnç oluşturduğu, granülositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve diğer tamamlayıcı faktörlerin de immünomodulator olarak bağışıklığı arttırdığı bilinmektedir.

Hastalık yapan virüslere karşı etkili bitkiler ve fitokimyasallar üzerinde in vivo, in vitro, in silico olarak klinik öncesi çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalar da yayımlanmıştır. Bu araştırmalarda bitkilerin sentezlediği terpenoitler, alkaloidler, stilbenler ve flavonoidler gibi sekonder metabolitlerin antiviral etkiden sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gerçeğinin yanı sıra, bazı çalışmalarda yanlış bilgi ve yanıltıcı tavsiyelere karşı da dikkatli olmak gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün «self medication» için kullanılan çeşitli bitkisel ürünlerle ilgili uyarıları yayımlanmaktadır.

Fitoterapide; tek bir bitki ile tedavi tercih edilebileceği gibi, tamamlayıcı etkiye sahip birden çok bitki de bir arada kullanılabilir. Ancak, dikkat edilmesi gereken en önemli nokta fitoterapide kullanılacak olan fitoterapötiklerin doğru bitkiden hareketle elde edilmesi ve etkiden sorumlu olan etken madde veya etken madde grubunu gereken miktarda içerecek şekilde standardize edilmesidir. Dolayısıyla, bağışıklık ile viral enfeksiyonların tedavisi üzerine etkili olabilecek olan bitkiler ve bitkisel ürünlerin standart olması ve tedavi

edici etkinin bilimsel olarak kanıtlanabilmesi gereklidir. Fitoterapötikler, bitkilerden elde edilen ve Farmakope normlarında standardize edilerek etkililik, güvenlik ve kalite analizleri yapılmış ve uygun şekilde doze edilmiş bitkisel tıbbi ürünlerdir.

Standardizasyonun amacı; bireysel dozu tespit edebilmek, her seferinde aynı dozda-aynı etkiyi alabilmek, doz-cevap ilişkisini belirlemek, klinik çalışmaları yapabilmek ve toksisite çalışmalarını yapabilmektir.

Virüslerin ve Covid-19 salgınından sorumlu olan Sars-Cov-2 virüs aktivitesini önlemek amacıyla; daha çok Çin ve Hindistan'da uygulanan geleneksel tedavilerde kullanılan ve etnobotanik çalışmalara konu olan antiviral ve immunomodülatör bitkiler ile birlikte fitokimyasallara ve fitoterapötiklere yönelim olmuştur.

Yapılan çalışmalarda, özellikle antiviral ve immünomodulatör etkileri nedeniyle *Sambucus nigra*, *Echinacea purpurea*, *Ocimum sanctum*, *Nigella sativa* gibi tıbbi bitkiler ile bazı flavonoidler dikkati çekmektedir.

Etkinlikleri klinik öncesi ve klinik çalışmalar ile kanıtlanmış olan bitkiler arasında; *Sambucus nigra*, *Zingiber officinale*, *Nigella sativa*, *Allium sativa*, *Panax ginseng*, *Echinacea purpurea* ve *Aloe vera* bulunmaktadır.

Virüslerin hastalık yapabilmesi için konakçı hücrede bağlanmaya elverişli bir reseptörün bulunması gerekmektedir. Doğal ürünlerde yapılan klinik öncesi çalışmalarda genellikle ana proteinlere bağlanma affinitesinin incelendiği, proteinin bağlanma bölgesine ligand yerleştirilerek çeşitli skorlamalar ile bağlanmada meydana gelen çekim gücünün değerlendirildiği bir yöntem olan moleküler kenetleme (moleküler docking) ile yapılan araştırmalar ön plandadır.

Antiviral etkinliği bilinen ve flavonoidler açısından zengin olan ***Sambucus nigra* L.** (kara mürver) dünyanın birçok ülkesinde yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Bitki üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle antiviral etki üzerine yoğunlaştığı ve bitkinin piyasadaki birçok preparatın bileşiminde yer aldığı görülmektedir. COVID-19 salgını sonrası yapılan araştırmalar daha çok bitkinin bağışıklık tepkisi ve özellikle sitokin üretimini artırmadaki etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır. COVID-19 salgınından sonra, antiviral etkisi açısından klinik olarak incelenen ***Sambucus nigra*** üzerinde 2020 yılında yapılan beş ayrı klinik çalışmanın derlendiğini bir çalışmada 936 yetişkin hasta yer almış olup; *Sambucus nigra* içeren ticari preparatların 48 saat içinde, soğuk algınlığı ve influenza semptomlarının süre ve şiddetinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Hastaların ateş, burun tıkanıklığı, nezle, baş ağrısı gibi semptomları ise 48 saat içinde yok olmuştur. Viral replikasyonu inhibe ederek antiviral aktivite gösterdiği tespit edilen ***Sambucus nigra***, COVID-19'da önemli bir tartışma konusu olan sitokin fırtınası riski ile de ön plana çıkan bir bitkidir. Bununla birlikte, COVID-19 tedavisinde kullanılan *S. nigra* meyvelerinin sitokin fırtınasına katkıda bulunduğuna dair kuvvetli bir kanıt bulunmamaktadır. Bitkinin enflamasyonda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α gibi sitokinleri arttırmak yoluyla immunomodülasyonu aktive ettiği yapılan klinik öncesi çalışmalarda tespit edilmiştir. Ayrıca, sitokin artışı nedeniyle test sonucu pozitif olan kişilerde ve semptomlar ortaya çıktığında *S. nigra* alınınının kesilmesi tavsiye edilmektedir.

Geniş antiviral spektrumu nedeniyle viral semptomların giderilmesinde etkili olabileceği düşünülen bir diğer bitki de ***Zingiber officinale* Roscoe** (zencefil) dir. Bu bitki, solunum yolu hastalıkları için klinik olarak denenmiştir. Randomize bir çalışmada, akut solunum sıkıntısı sendromu olan 32 hasta, 21 gün boyunca bir nazogastrik tüp aracılığıyla zencefil veya plasebo ile zenginleştirilmiş bir enteral diyet ile beslenmiştir. Uygulamanın 5. gününde, zencefil alan hastalarda daha düşük IL-1, IL6 ve TNF- α serum seviyeleri gözlenirken, bu hastaların eritrosit glutatyon seviyelerinin plasebo grubuna kıyasla daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir. Zencefil için CYP 450 etkileşimine dikkat etmek gereklidir.

Nigella sativa* L.** (çörekotu) ise; içerdiği timokinon nedeniyle kuvvetli antiviral etkisi olan, özellikle Arap kültüründe iyi bilinen bir bitkidir. ***N. sativa antiviral etkisinin yanı sıra; antienflamatuvar, antimikrobiyal ve immünostimülan etkiler de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir. Yapılan moleküler docking çalışmalarında, ***N. sativa***'nın tohumlarında bulunan timokinon, α -hederin, nigellidin gibi fitokimyasallar, klorokin, hidroksiklorokin, favipiravir gibi antiviral ajanlar ile karşılaştırılarak incelendiğinde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, Pakistan'da ***N. sativa*** tohumlarının kullanıldığı randomize çift kör klinik çalışmalar ile de benzer sonuçlara varılmıştır.



Curcuma longa L. (zerdeçal)'ın temel bileşeni kurkumin'dir. Kurkumin, farmakolojik olarak çok yönlü incelenmiş, biyokimyasal yolak ve ilaç etkileşimleri aydınlatılmıştır. Covid 19 tedavi seçenekleri araştırılması için yapılan moleküler doking çalışmalarında ise hidroзино kurkumin ve di-O-asetil demetoksi kurkumin ACE-reseptör bağlanmasını inhibe edici özelliği açısından umut verici olarak bulunmuştur. ARTEMIC isimli İsviçre patentli Curcumin ve Artemisin içeren oral spray üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir.



Sonuç olartak; günümüze kadar HPV virüsüne karşı efektif, proflaktik veyaterapötik bir ajansiştirilememiştir. Bununla beraber, konvansiyonel ilaçlarla ilişkili yan etkiler ve antimikrobiyal direnç vakalarındaki artış beklentileri karşılayamamakta olup; araştırmacıları sıklıkla antiviral ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip doğal kaynaklara yönelmesine neden olmaktadır. Özellikle, antiviral, antimalaryal, anti-HIV, anti-hepatit, anti-parazitik etkinlikleri tespit edilen bitkilerin HPV virulansında etkili olabilme ihtimaline karşılık bu bitkiler üzerinde çalışmalar ivme kazanmıştır.

Bitkisel ürünlerdeki kalite kontrol parametreleri doğrudan etkinlik ve güvenilirliği etkilemektedir. Bitkisel materyalin toplanmasında çevresel ve tarımsal uygulamalar çok önemlidir. WHO bu konuda birçok rehber ve doküman yayımlamıştır (Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials). Teşhis, safsızlık ve içeriğe yönelik metotlar ulusal laboratuvarlar ile paylaşılmaktadır.

Son yıllarda dünyada ve Türkiye'de bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımının yaygınlaşması, bu tip ürünlere daha bilimsel yaklaşılmasının kaçınılmaz olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

Brindha, P. (2016). Role of phytochemicals as immunomodulatory agents: A review. International Journal of Green Pharmacy (IJGP), 10(1).

Harnet et al., The effects of Sambucus nigra berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies, Advances in Integrative Medicine, 7 (4), 2020.

Ochieng, M. A., Ben Bakrim, W., Bitchagno, G. T. M., Mahmoud, M. F., & Sobeh, M. (2022). Syzygium jambos L. Alston: An insight into its phytochemistry, traditional uses, and pharmacological properties. Frontiers in pharmacology, 13, 786712.

Roviello V., Roviello G., Lower COVID 19 mortality in Italian forested areas suggests immunoprotection by Mediterranean plants, <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01063-0>.

Twilley, D., Langhansová, L., Palaniswamy, D., & Lall, N. (2017). Evaluation of traditionally used medicinal plants for anticancer, antioxidant, anti-inflammatory and anti-viral (HPV-1) activity. South African Journal of Botany, 112, 494-500.



APTAMİL PROSYNEO

Probiyotik *B.breve* ve Prebiyotikli
İlk ve Tek*
Çocuk Devam Sütü

ŞİMDİ
BÜYÜK
PAKETTE
800g



Bebeğiniz için en iyisi anne sütüdür, eksikliğinde doktorunuza danışınız.

*Türkiye'deki +1 yaş devam sütleri arasında.

