

# İNSAN PAPİLLOMAVİRUS AŞISI

Nuran SALMAN

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
nsalman@istanbul.edu.tr

## ÖZET

*İnsan papillomavirus (HPV) ile servikal kanser arasındaki ilişkinin tanımlanması genç kadınlarda servikal kanserin önlenmesine yönelik yeni olanaklar sağlamıştır.*

*Halen Amerikan ilaç Gıda Dairesi (FDA) ve Avrupa Komisyonu tip 6, tip 11, tip 16 ve tip 18 içeren insan papillomavirus aşısını servikal kanserlerin, yüksek dereceli servikal displazinin, prekanseröz servikal lezyonun, prekanseröz vulvar displastik lezyonların ve yaygın genital siğillerin (kondiloma akuminata) önlenmesi için onaylamıştır. Bu aşı 11-12 yaşlarında 3 doz olarak uygulanmaktadır. Halen HPV tip 16 ve tip 18, içeren başka bir aşı onaylanmak üzere. Profilaktik HPV aşılarının rutin servikal tarama ile birlikte HPV ile ilişkili morbidite ve mortalite üzerinde çarpıcı etkileri olacağı öngörülmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** aşılar, HPV, servikal kanser

## SUMMARY

### Human Papillomavirus Vaccine

*With the understanding of the causal connection between human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer efforts have paved the way for prevention of cervical cancer in young women recently.*

*The US. Food and Drug Administration (FDA) recently licensed a prophylactic quadrivalent vaccine offering protection against cervical cancer, cervical dysplasias, vulvar or vaginal dysplasias and genital warts associated with HPV genotypes 6, 11, 16 and 18. This 3 dose vaccine is administered to 11-12 year old females. A second bivalent formulation of an HPV vaccine is going to be approved soon. Together with routine cervical cytology screening these vaccines will have profound effect on morbidity and mortality caused by HPV infections.*

**Keywords:** cervical cancer, HPV, vaccines

Servikal kanser dünyada 45 yaş altındaki kadınlarda en sık gözlenen kanserlerden biridir. Kadınlarda, tüm yaşlarda, göğüs ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür. Servikal kansere bağlı ölümlerin yüzde seksenbeşi gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bunun en önemli nedeni bu ülkelerde etkin bir tarama programı olmamasıdır. Tarama programları servikal hücresel anomalileri erken dönemde saptayabilir ve bu şekilde erken ve hızlı tedavi şansı verebilir. Servikal kanser insan papilloma virusu (HPV)'nin onkojenik tiplerinin uzun süren infeksiyonu sonucu ortaya çıkar. HPV'nin servikal kanserinde saptanma oranı % 99.7'dir. Şimdiye dek 100 HPV tipi saptanmıştır; bunlardan 15'i onkojeniktir ve servikal kansere ya da vulvar prekanseröz lez-

yonlara neden olmaktadır<sup>(8)</sup>. Cinsel açıdan aktif her kadın servikal kanser riski taşır. Kadınların yüzde elli veya sekseni HPV infeksiyonuna yakalanır; bunların yüzde 50'si onkojenik HPV'dir. HPV infeksiyonlarının birçoğu immun sistem tarafından başedilir ama, onkojenik HPV tiplerinin neden olduğu infeksiyon geçmezse servikal kanser gelişebilir<sup>(1)</sup>.

Önemli bir kanserin etkeninin bir virus olduğunun bulunması aşılama sayesinde kanserin önlenmesi şansını doğurmuştur. Buna karşın HPV biyolojisi ve onun servikal kanser ile ilişkisi etkin bir aşı geliştirilmesini güçleştirmiştir. Genelde polio veya kızamık gibi virüslere karşı canlı, attenüe veya inaktif virionların kullanılması çok etkili olmuştur. Bu strateji HPV aşısında uygulanamamıştır. Bunun nedenleri

bu virusun çoğaltılmasındaki güçlükler ve daha da önemlisi viral genomlarının onkogenler içermesidir. Bu nedenle profilaktik HPV aşuları subüniteler kullanılarak hazırlanmıştır<sup>(11)</sup>.

Ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen virusa benzer partiküller (VLP) yüksek titrede nötralizan antikor oluşturacak hümmoral yanıtı neden olmaktadır. Bundan dolayı VLP'ler HPV aşu çalışmaları için en uygun immunojen olmuşlardır. VLP'ler elektron mikroskopunda gerçek viruslardan ayırt edilemez, enzim immunoessayler için de uygun antijen olduklarından HPV'ye karşı oluşan hümmoral yanıtı ölçmekte kullanılırlar<sup>(4)</sup>.

HPV genomu 10 gen içerir; bunlardan 8'i erken (E: early), 2'si ise geç (L: late) gen olarak adlandırılırlar. Geç genler kapsid proteinleri (L1, L2) sentezini sağlarlar. L1 proteini ana kapsid protein antijenidir<sup>(4)</sup>.

Tüm dünyada servikal kanserlerin etyolojisinde en önemli etken olarak HPV 16 bulunmuştur (olguların % 50-60'ı). Bunu HPV 18 (% 10-20), HPV 45 (% 4-8) ve HPV 31 (% 1-5) izler. Bu bulgular ilk HPV aşu çalışmalarının HPV 16 VLP ile yapılmasına neden olmuştur. Bu aşular tüm aşılanmış kadınlarda doğal infeksiyondan kırk katı fazla antikor oluşmasına yol açmakta, HPV infeksiyonundan, persistan HPV infeksiyonundan ve HPV ile ilişkili CIN'den korumaktadır. HPV aşuları tipe spesifik olduğundan HPV 16 VLP ile aşılama yapılması sadece HPV 16 infeksiyonundan koruyucu olup diğer tiplere karşı koruyucu değildir<sup>(6,10)</sup>. Sadece HPV 16 ile HPV 31, HPV 33, HPV 58, HPV 18 ile HPV 45 arasında nötralizan epitoplarn ortak kullanımı sonucu çapraz koruma olmaktadır<sup>(6)</sup>.

HPV 16 ile yapılan monovalan aşılanmanın başarısından sonra HPV 16 ve 18 içeren bivalan ve genital siğil etkeni olan 2 HPV tipini (HPV 6 ve HPV 11) de kapsayan kuadrivalan aşularla yoğun çalışmalar yapılmış ve kuadrivalan aşu onay almıştır. Bivalan HPV 16 ve 18 aşısının da 2007'de onay alması beklenmektedir.

*Bucalovirus* rekombinan teknolojisini kullanarak geliştirilen GSK aşısının (Cervarix'in) faz 3 çalışmaları Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya'da 18,000'in üstünde kadını kapsamıştır ve bu çalışmaların sonunda aşu-

nun yeni infeksiyona karşı % 92 ve persistan infeksiyona karşı % 100 koruyuculuğu olduğu saptanmıştır<sup>(5,7)</sup>. Merck firması ise HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı aşu geliştirmiş (Gardasil) ve bu aşu ile 25,000 kadın aşılanarak persistan infeksiyondan % 100 korunabildiği gösterilmiştir. Villa ve ark.<sup>(12)</sup>. çalışmalarında genç kadınlarda HPV 16 ve 18'e karşı CINI/CINII gelişimini de % 100 önlediğini göstermiştir<sup>(8)</sup>.

#### **Profilaktik aşularla ilgili öneriler:**

*ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) önerileri*<sup>(3)</sup>

1. Aşılanma yaşı: Bu aşu 9-26 yaş arası genç kızlara verilebilir: Aşunun ideal verilme yaşı 11-12 olmasına karşın bu yaştaki kızların kadın-doğum uzmanı tarafından görülmeyeceği varsayılarak 13-26 yaşında herhangi bir nedenle kadın-doğum uzmanına giden kızlara bu aşu önerilmektedir.
2. Servikal sitoloji taraması: Servikal sitoloji taraması, eskiden olduğu gibi, yapılmalıdır. Yeni kuadrivalan aşu servikal kansere neden olan HPV genotiplerinin sadece %70'inden ve genital siğilin % 90'ından korur. Bu aşu önleyicidir ama servikal tarama yerine geçmez.
3. HPV testi: Aşu öncesi HPV testi hem sadece şimdiki infeksiyonu tanımlayıp geçmiş infeksiyonları göstermediğinden, hem de aşılama programlarının maliyetini arttıracığından önerilemez.
4. Seksüel aktif kadının aşılanması: Seksüel aktif kadın aşılanabilir. Sadece bu kişilere aşunun seksüel aktivitesi başlamış genç kızlardan daha az etkili olabileceği anlatılmalıdır.
5. Daha evvel servikal intraepitelya neoplazis olan kadınların aşılanması: Daha evvel bu patalojisi olan kadınlarda aşunun faydaları kısıtlıdır ve servikal sitolojik tarama testleri ihmal edilmelidir.
6. Aşu tedavi edici değildir. Bu aşu servikal sitolojik anormallikleri veya genital siğilleri tedavi amacı taşımamaktadır. Bu hastalıklar uygun şekilde tedavi edilmelidir.
7. Aşunun gebe ve süt veren annelere uygulanması: FDA'nın aşuyu hamileler için B kategor-

risine koyduğu göz önüne alınırsa bu aşı gebelerde uygulanmaz. İnaktif olduğundan süt veren anneler emniyetle aşı olabilir.

8. İmmünyetersiz kişilerin aşılması: AIDS gibi immünyetersiz kadınların aşılması kontrendike değildir. İmmün yanıtın daha zayıf olması beklenir.
9. 26 yaş üstü kadınların ve erkeklerin aşılması: Henüz bu konudaki araştırmalar yeterli değildir.

#### *AICP (Advisory Committee on Immunization Practices) önerileri(2):*

HPV aşısı 3 doz olarak ve ikinci ile üçüncü dozlarının ilk dozdan 2 ve 6 ay sonra yapılması önerilir. 11-12 yaşındaki kızlara rutin yapılması önerilir. Aşı en erken 9 yaşında başlanabilir ve 13-26 yaşında aşılanmamış olanların aşılanması öngörülür.

2004 yılında dünya Sağlık Örgütü liderliğinde toplanan Dünya Sağlık Asamblesi serviks kanserlerinin önlenmesini üreme sağlığı açısından en önemli 5 konudan biri olarak seçmiştir. Dünyada HPV aşısının rutin olarak yapılmasında bazı zorluklar vardır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

- Bu aşı adolesanlara uygulanacağı için rutin çocukluk çağı programları (EPI) içine giremez.
- Okulda bu aşılardan yapılması daha kolay gibi gözükse de bir çok ülkede 9 yaş üstü okula giden kız oranı düşüktür.
- 9-25 yaş arası kızlara hizmet veren üreme sağlığı veya aile planlaması servisleri çoğu ülkede yoktur. Bunun için aşının bu gibi yerlerde yapılması olanağı yoktur.
- Ailelerin ve toplumun aşının önemini algılamaları gereklidir. Özellikle tutucu toplumlarda cinsel yolla bulaşan bir hastalığa karşı aşılanma kızların daha serbest

davranacağı gibi varsayımlara yol açmalıdır.

- Serviks kanseri ise fakir ülkelere daha öldürücüdür. UNICEF ve başka vakıflardan destek sağlanması gereklidir<sup>(9)</sup>.

#### **KAYNAKLAR**

1. Bosch FX, de Sanjose S: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality, J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):3-13.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years-United States, 2007, MMWR 2007;55(51-52);Q1-4.
3. Committee on Adolescent Health Care: ACOG Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination, Obstet Gynecol 2006;108(3):699-705.
4. Dunne EF, Markowitz LE: Genital human papillomavirus infection, Clin Infect Dis 2006;43(5):624-9.
5. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, Lancet 2004;364(9447):1757-65.
6. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine, N Engl J Med 2002;347(21):1645-51.
7. Koutsky LA, Harper DM: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials, Vaccine 2006;24(Suppl 3):S114-21.
8. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, N Engl J Med 2003;348(6):518-27.
9. Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N: Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective, Bull World Health Organ 2007;85(1):57-63.
10. Stanley MA: HPV vaccines. Best practice and research, Clin Obstet Gynaecol 2006; 20(2):1-15.
11. Stanley M: Immune responses to human papillomavirus, Vaccine 2006;24(Suppl 1):S16-22.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial, Lancet Oncol 2005;6(5):271-8.