

Human Papillomavirus (HPV) Aşıları

Mehmet CEYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Servikal kanserlerin hemen hemen tamamı insan papilloma virusuna (HPV) bağlı olarak ortaya çıkar. Ülkemizde kullanıma oranı yüksek olmayan kondom ve bariyer önlemleri riski azaltır, ancak tam olarak koruyucu değildir. Daha çok genç yetişkinlerde görülen bu hastalığın cinsel yaşam tarzında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak son yıllarda arttığı görülmektedir.

Servikal kansere neden olan HPV tipleri bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte vakaların %70-80' inden HPV-16 ve HPV-18 sorumludur. HPV-16 ve HPV-18' in oranları sırasıyla, Kuzey Amerika ve Avrupa' da %69,7, %14,6; Orta ve Güney Amerika' da %57,0, %12,6; Kuzey Afrika' da %67,6, %17,0 ve Güney Asya' da %52,5, %25,7 olarak bildirilmektedir. Diğer serotipler HPV 33, 45, 31, 58, 52 servikal kanserlerin %20'sinde rol oynamaktadır. Ülkemizde hastalık ile ilgili istatistikler ve HPV serotiplerinin dağılımı ile ilgili veriler yetersizdir. 1999 yılı Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde genel kanser insidansı 100.000'de 30.38, meme kanseri insidansı 7.32 iken, serviks kanseri 0.95'dir ve sıklık sıralamasında 7. sıradadır. Bir yıl sonraki verilere göre ise %4.5 göreceli sıklık ile 6. sırada yer almıştır. İzmir'de 1995 – 1996 yıllarında yapılan bir değerlendirmede ise serviks kanseri meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 3. en sık kanser olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde servikal kanserin diğer ülkelere göre daha az görülmesi gerçek bir durum mudur, yoksa takip ve bildirim sisteminin yetersizliğinden mi kaynaklanmaktadır, bu konuda yorum yapmak güçtür. Bu veriler gerçekse, ülkemizde çok eşliliğin yaygın olmaması HPV enfeksiyonunun az görülmesine ve dolayısıyla servikal kanserin daha az ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak bunu saptamak için daha geniş kapsamlı ve özellikle düşük dereceli lezyonları da içeren tarama programlarına ihtiyaç vardır. Servikal kanserli vakalarda Tuncer ve ark. HPV 16 oranını %83.3, Polat ve ark. %18.2, Erkmen ve ark. %54.5 olarak bulmuşlardır. Rakamlar arasındaki büyük farklılıklar ve çalışmalarındaki vaka sayılarının çok düşük olması, bu verilerin de güvenilirliğini azaltmaktadır. Verilerin yetersizliği en çok aşığı kullanacak olan hekimlerin aşığı gerekliliğine olan inancını azaltmaktadır.

HPV deriden-deriye bulaşan bir enfeksiyondur. Bu nedenle çok sayıda epitelial organı enfekte eder. Servikal

kanser yanında diğer anogenital kanserlerde de tek neden olmasa bile etkindir. Cinsel olarak aktif herkes onkogenik HPV ile temas riski taşımaktadır. Genellikle cinsel aktivite sırasında deriden deriye temas yoluyla bulaşır. Kondom ve bariyer önlemleri riski azaltır, ancak tam olarak koruyucu değildir. Cinsel aktif kadınların %70 – 80'i genellikle seksüel aktivite başladıktan kısa süre sonra onkogenik HPV ile enfekte olacaktır. Doğal enfeksiyon daha sonraki dönemde koruyuculuk sağlamaz. Bu nedenle bir kişi yaşamı boyunca defalarca enfeksiyona yakalanabilir.

HPV zarfsız, çift zincirli bir DNA virusudur. Yüzden fazla tipi tanımlanmıştır. Bunların 30-40' inin anogenital bölgede yerleşmektedir. HPV-16 ve HPV-18'in servikal kanser vakalarının çoğunluğunda etken olduğu bilinmekte, bu iki tipin dışında 15-20 HPV tipinin ise onkogenik özellik gösterdiği rapor edilmektedir. Anogenital siğilleri HPV-6 ve HPV-11 başta olmak üzere non-onkogenik HPV tipleri ortaya çıkarır. Servikal kanserlerin %99'u HPV' ye bağlıdır, bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte bunların da %70' i HPV-16 ve HPV-18 etkindir.

Doğal enfeksiyon esnasında zayıf bir antikor cevabı ortaya çıkar, ancak bu cevap geçicidir ve antikorlar 3 yıl içerisinde kaybolur (Şekil 1). Bu nedenle, doğal enfeksiyondan sonra ömür boyu korunma söz konusu değildir. 1974-2003 yılları arasında değişik evrelerde CIN tanısı almış ve %100 etkin olarak tedavi edilmiş kadınlarda 10 yıllık süre içerisinde anogenital kanser gelişmesi riski %3,1- 12,0 arasında bulunmuştur. Servikal kanser vakalarında tedavi sonrasında başarı sağlansa bile tedavini ağırlığı ve komplikasyon riskleri korunmanın önemini arttırmaktadır.

Değişik serotipler için hazırlanan bu partikül ile halen kullanılmakta olan iki farklı aşığı geliştirilmiştir. Bunlardan bivalan aşığı HPV-16 ve HPV-18 antijenlerini, kuadrivalan aşığı ise HPV-6, 11, 16 ve 18 antijenlerini içerir (Tablo 1). Aşılama HPV enfeksiyonunu önler ve bazı anormal Pap testi sonuçlarını önleyebilir. Servikal kanserlerin ise önemli bir bölümünü engellenebilir. Taramaya yardımcıdır. İki aşığı da adjuvan olarak alüminyum içermektedir.

HPV'nin korunma sağlayabilen en etkin antijenik yapıları kapsidinde bulunan L1 ve L2 proteinleridir. Bu proteinler sentezlenip beşi bir araya getirilerek bir L1 pentameri,

72 pentamerin birleşmesiyle de nükleik asit içermeyen non-enfeksiyöz HPV partikülü elde edilmiştir.

Papilloma virus enfeksiyonlarını ve buna bağlı olarak kadınlarda görülen servikal

Servikal kanserleri önlemek için 2 farklı HPV aşısı geliştirilmiştir: Gardasil® ve Servarix®.

Gardasil®: Aşının amacı esas olarak servikal kanserleri önlemektir. Servikal kanserlere en sık (%70) neden olan tip16 ve tip18 HPV ve genital siğillerin %90'ına neden olan tip 6 ve tip 11 HPV antijenlerini içerir. Rekombinan yolla elde edilmiş bir aşıdır. Virusun dış membran proteinini içerir. İçerisinde timerosal yoktur.

Aşı esas olarak, 11-12 yaşındaki kızlara önerilmektedir. Daha önce aşılanmamış 13-26 yaşındaki kızlara da önerilir. Bu yıl içerisinde aşı endikasyonu 45 yaşına kadar genişletilmiştir. Aşılanan kişi daha önce aşının içerdiği HPV tipleri ile enfekte olmuşsa aşı etkili olmayacaktır. Bu nedenle ilk cinsel ilişkiden önce aşılanma son derece önemlidir.

Gardasilin 0, 2, 6. ay şeklinde uygulanması önerilmektedir. Aşının enjeksiyon yerinde ağrı dışında önemli bir yan etkisi yoktur.

Cervarix® HPV'ye bağlı servikal kanserlerin %70'ine neden olan tip16 ve tip18 HPV antijenlerini içeren rekombinan bir aşıdır. Temel amaç servikal kanserleri önlemektir. Aşının uygulama şeması, ilk dozdan itibaren

0, 1 ve 6. aylar olarak önerilmektedir. Primer hedef grup adolesanlardır. Cervarix EMA'dan onay almıştır. FDA onayı için de incelemeler devam etmektedir.

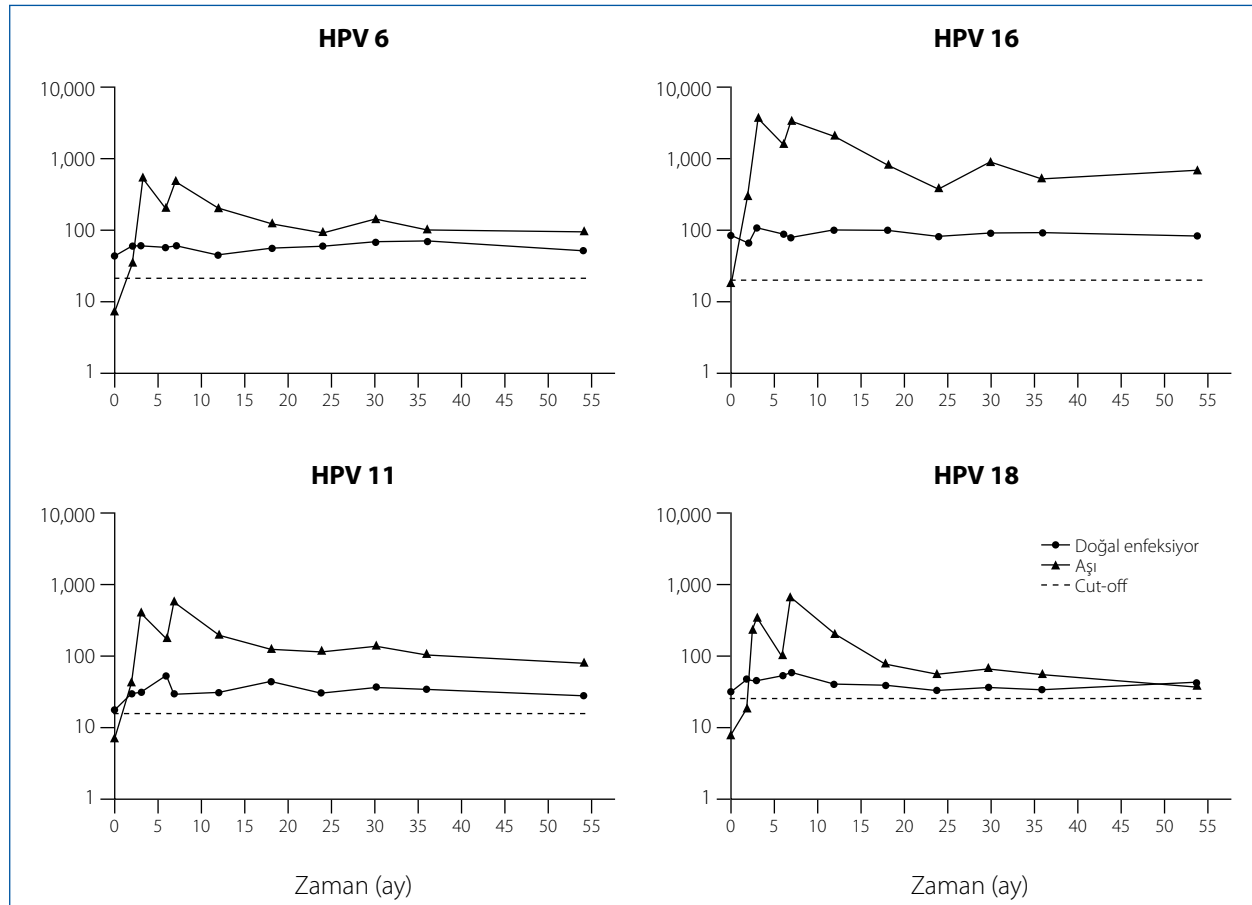
Aşılanan kadınlarda da düzenli servikal kanser taraması gerekir, çünkü aşı bütün HPV tiplerini içermez.

Aşının koruyuculuğunun şimdilik en az 5 yıl devam ettiği bilinmektedir. Tam koruyuculuk süresinin belirlenmesi için aşılanan kişilerin daha uzun süre izlenmesi gerekir.

Aşıdan önce Pap veya HPV DNA testi yapıp aşıya gereksinim olup olmadığını testetmek gereksizdir.

Aşının erkeklere uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir. HPV'ye bağlı penil ve anal kanserlerde etkili olabilir, ancak henüz bu konuda öneriler geliştirilmemiştir. Gebelerde teratojenite ile ilgili bir bulgu olmasa da, kullanılması önerilmemektedir.

Bu aşılar ülkemizde de ruhsatlandırılmıştır. Her iki aşı ile yapılan ve onbinlerce kadının katıldığı çalışmalarda enjeksiyon yerinde ağrı (%83.9), eritem (%24.6), ödem (%25.4) ve ateş (%10.3) dışında ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Aşıda temel hedef kansere en sık neden olan HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonunu önlemektir. HPV-31, 45, 52 ve 58' e karşı ise çapraz koruma söz konusudur. Çapraz koruma HPV-45' te (HPV-18 benzeri) %94.0, HPV-31' de (HPV-16 benzeri) ise %55,0 olarak rapor edilmiştir. Genital siğillere karşı koruyucu etkinlik aşıların yapısı gereği sadece kuadrivalan aşıda mevcut-



Şekil 1: Aşı ve doğal enfeksiyondan sonra kuadrivalan antikör titreleri (16 – 25 yaş)

tur. İki aşı ile de HPV-16 ve HPV-18 ilişkili akut enfeksiyondan %94.7, persistan enfeksiyondan %89.0-100.0, CIN' in tüm evreleri için ise %100 korunma sağlandığı bildirilmektedir. İlginç olarak, protkole tam uyum sağlanan aşıllar yanında aşı şemasını tamamlamamış kişilerde de bu tiplerin yol açtığı servikal kanserlerin de önlendiği rapor edilmiştir. Bu nedenle 3 doz yerine 2 doz aşısının yapılmasının yeterli olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Sitolojik anormalliğe göre değerlendirildiğinde iki aşının etkinliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nötralizan antikorlar HPV enfeksiyonlarından korunma durumunu belirleyen en önemli kriterdir. Epitel hücre-sindeki yüzey reseptörüne bağlanmamış virusler bu antikorların başlattığı immunolojik reaksiyonlar sonucunda ortadan kaldırılır. Reseptöre bağlanan ve hücre içerisinde giren virusun ise ortadan kaldırılması mümkün değildir. Her iki aşı ile de korunma için yeterli düzeyde nötralizan antikor geliştiği gösterilmiştir. Aşı sonrası antikor düzeyi

doğal enfeksiyondakine göre daha yüksektir. Her iki aşı ile de %100 serokonversiyon oluşmakta, ancak immunitenin süresi bilinmemektedir. Şu ana kadar izlenen aşıllarda antikor düzeyinin en az 5 yıl yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kuadrivalan aşı ile yapılan bir çalışmada, 60. ayda uygulanan rapel aşılama ile antikor düzeyinde belirgin bir artış ortaya çıktığı gözlenmiştir. Aşılama ile mevcut virus ortadan kalkmamakta ve varolan lezyon gerilememektedir. Bu nedenle, daha önce HPV ile enfekte olmuş ve özellikle anormal Pap testi bulunan kadınlarda aşının etkinliği tartışılmaktadır. Dolayısıyla, aşının mümkün olduğunca ilk cinsel ilişkiden önce yapılması önem kazanmaktadır. Ancak aşılanma şansını kaçırmış kadınların da aşılanması faydalıdır.

Cinsel olarak aktif her kadın risk altında olduğundan bir yüksek risk grubu tanımlanması mümkün değildir. Ayrıca HBV aşısı ile risk grubu aşılmasının hastalık insidansını istenen ölçüde azaltmaması deneyimi de HPV

Tablo 1: HPV aşıları

	Bivalan	Kuadrivalan
Aşı tipi	Bivalan HPV-16 ve HPV-18 VLP L1 kapsid komponenti	Kuadrivalan HPV-6/11/16/18 VLP L1 kapsid komponenti
Ekspresyon sistemi	Baculovirus	Mantar
Konsantrasyon	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Adjuvan	500 µg Alüminyum hidroksit 50 µg 3-deasilmonofosforil Lipid A	225 µg Alüminyum hidroksifosfat sülfat
Yaş	15-25 yıl	16-26 (45) yıl

Tablo 2: Bivalan ve kuadrivalan aşı etkinliği

	Bivalan aşı Faz II (4.5 yıl takip)	Kuadrivalan aşı Faz III (17 ay takip)
Sitolojik anormalliklerle birlikte tip spesifik etkinlik Bütün katılanlar	%96 (%95 GA: 84-100) P/A: 44/2 vaka (N=776)	Bilgi yok
CIN 1 ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Protokole uyumlu	%100 (%95 GA: <0 – 100) P/A: 8/0 vaka (N=776)	%100 (%95 GA: 84-100) P/A: 25/0 vaka (N=5442)
CIN 2/3 ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Protokole uyumlu	%100 (%95 GA: <0 – 100) P/A: 5/0 vaka (N=776)	%100 (%95 GA: 76-100) P/A: 21/0 vaka (N=12,157)
Kondiloma, VIN, VaIN ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Bütün katılanlar	Bilgi yok	%100 (%95 GA: 88-100) P/A: 40/0 vaka (N=4540)

aşısının belirli risk grupları yerine bütün kadınlara uygulanması gerekliliğini düşündürmektedir.

Virus her kadında enfeksiyon ve buna sekonder kansere neden olabileceğinden, HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 (-45) yaş grubundaki her kadının mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa sürede aşılmasıdır. Hepatit B aşısında risk grubu aşılması ile hastalık insidansının azaltılamaması deneyimi de HBV aşısının yaygın kullanılması gereksinimini ortaya çıkarmaktadır.

Bivalent aşının 0, 1 ve 6 ay; kuadrivalan aşının ise 0,2 ve 6 ay şemasına göre intramusküler olarak, 0,5 ml uygulanması önerilmektedir. Bağışıklık için gerekli antikor titreleri kesin bilinmemektedir. Ulusal Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) A.B.D.'de uygulamada olan aşı (Gardasil®) için hedef grubunu 11-12 yaş grubunu belirlemiştir, ancak gerekli görüldüğünde 9 yaşında da başlanabileceğini kabul etmektedir. Kuadrivalan aşığı üreten firma aşığı 9-26 yaşındaki kadınlara önermektedir ve bu yaş grubu için ruhsat almış, daha sonra ruhsat 45 yaşa kadar artırılmıştır.

Aşılı kadınlar aşıyla korunulmayan HPV tipleri ile enfekte olabileceğinden ve cinsel olarak aktif olan kadınlar aşısı öncesi de enfekte olmuş olabileceğinden servikal kanser tarama programları aşılama bağimsız olarak devam etmelidir. Aşıya karar verilirken Pap testi, seroloji sonuçları değerlendirilmeden, mümkünse tüm kadınların aşılması sağlanmalıdır. Bu testlerden herhangi biri ile HPV varlığının gösterilmesi, serotip farklı olabileceğinden aşı gereksinimini ortadan kaldırmamaktadır. İmmün yetmezlikli kişilerde aşı canlı bir aşı olmadığından kontraendikasyon yoktur, ancak immün yanıtın beklenenden düşük olabileceği dikkate alınmalıdır. Gebelikte aşının yapılmaması önerilir. Yanlışlıkla aşı yapılmasının teratojen etkisi bilinmediğinden gebeliğin sonlandırılması önerilmez. Emzirme de aşı için kontraendikasyon değildir. Orta ve ağır akut hastalıklarda aşının yapılması ertelenmelidir. Aşı komponentlerinden herhangi birisi ile ağır allerjik reaksiyon ise kesin bir kontraendikasyondur.

Kaynaklar

1. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, et al. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:145-147.
2. Canadas MP, Bosch FX, Junquera ML, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42:1330-1332.
3. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-105.
4. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
5. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-1412.
6. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-615.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
8. Jeronimo J, Castle PE, Herrero R, et al. HPV testing and visual inspection for cervical cancer screening in resource-poor regions. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:311-313.
9. Massimi P, Gammoh N, Thomas M, Banks L. HPV E6 specifically targets different cellular pools of its PDZ domain-containing tumour suppressor substrates for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 2004;23:8033-8039.
10. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004;108:329-333.
11. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
12. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-949.
13. Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1038-1044.
14. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer* 2003;89:1248-1254.