

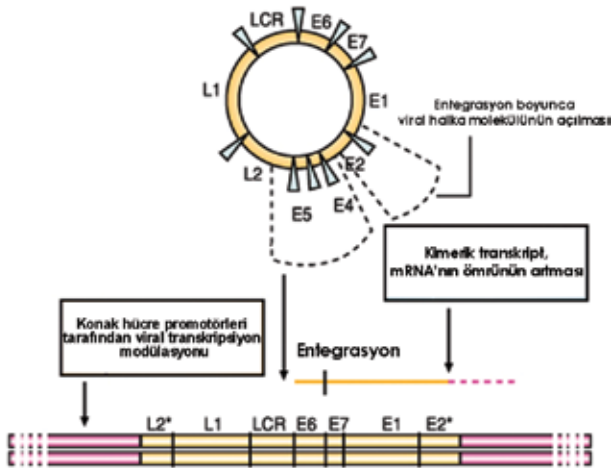
HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV)

Tanım

HPV, genital bölge ve mukoza enfeksiyonları yapan, "condyloma acuminatum" adı verilen siğil şeklinde lezyonların oluşumuna neden olan ve servikal kanserle ilişkili olduğu kesin olarak saptanmış bir virüsdür. Yaklaşık 100 farklı genotipi bulunan bu virüs vücuda girdiğinde hücre içine yerleşmekte ve immün sistemin zayıfladığı dönemlerde ortaya çıkmaktadır.

HPV Moleküler Genetiği

Papovavirüs ailesinden olan HPV, 72 kapsomerli, 45-50 nm boyutlarında, ikosahedral simetri gösteren zarfsız bir virüsdür. 6.500-8.000 baz çiftinden oluşan çift sarmal sirküler DNA içeren bir genom taşımaktadır (Şekil 1).¹



Şekil 1. HPV Genomu

E grubu ve L grubu olmak üzere 8 açık okuma çerçevesi (open reading frame) içermektedir. E grubu (E1, E2, E4, E5, E6, E7) erken (early) dönem, L grubu (L1 ve L2) ise geç (late) dönem fonksiyonlarını yansıtmaktadır (Tablo 1). Kanser gelişim sürecinde viral DNA konak hücre DNA'sına entegre olmaktadır.

Tablo 1. HPV Protein Fonksiyonları

Protein	Fonksiyon
L1	Major kapsid proteini
L2	DNA'ya bağlanır
E6	p53 inhibisyonu
E7	Rb inaktivasyonu
LCR	HPV gen regülasyonu

HPV Genotipleri

ACS (American Cancer Society) 100'den fazla HPV tipi bulunduğunu bildirmektedir. 40'dan fazla HPV tipi genital bölge enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri (özellikle tip 6 ve 11) genital siğillere, yüksek riskli HPV tipleri ise (16, 18) servikal kansere sebep olmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. HPV Genotipleri

HPV Genotipleri Risk Sınıflaması	
Yüksek Risk	: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Olası Yüksek Risk	: 26, 53, 66
Düşük Risk	: 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Prevelans

Özellikle gelişmiş ülkelerde son derece yaygın bir virüs olan HPV ile tüm dünyada 630 milyon kişinin enfekte olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde yapılan ve 2009 yılında yayınlanan 507 kadın gönüllünün tarandığı bir çalışmada katılımcıların %23'ünde HPV virüsü saptanmıştır. Yine aynı çalışmada servikal sitolojileri normal olarak tespit edilen katılımcıların %20'sinde HPV DNA pozitifliği belirlenmiştir.²

Kontaminasyon

HPV cinsel yolla bulaşan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte kontamine eşyalardan, genel tuvalet, duş gibi hijyenik olmayan ortamlardan bulaşabildiği ve doğum sırasında anneden bebeğe geçebildiği bildirilmektedir.³

Enfeksiyon Dönemleri

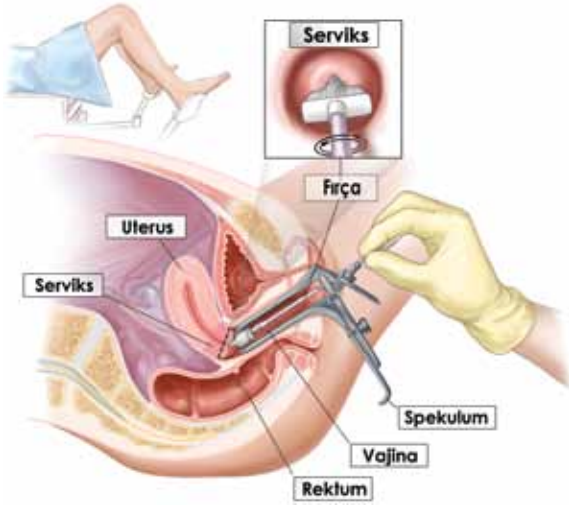
a. Latent Dönem: Hastalığın sitolojik, kolposkopik ya da morfolojik hiçbir bulgusu bulunmamaktadır. Lezyonların ortaya çıkması için gerekli süre birkaç hafta ile aylar arasında değişebilmektedir. Bu dönemde sadece PCR teknikleri ile HPV DNA'sı saptanabilmektedir.^{4,5}

b. Subklinik Dönem: HPV'ye bağlı mikroskopik hücresel değişikliklerin ya da kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonların saptandığı dönemdir.^{4,5}

c. Klinik Dönem: Genital kondilom, invaziv kanser gibi gözle görülen lezyonların olduğu dönemdir.^{4,5}

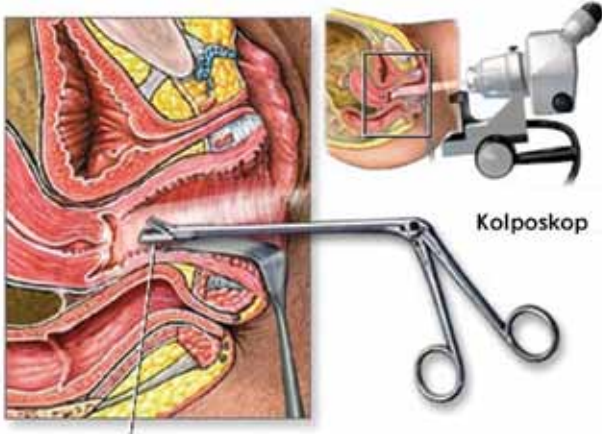
Tanı**Patolojik Yöntemler**

Pap Smear: Temel amacı serviks kanseri öncü lezyonlarını yakalamak olan bir tarama testidir. Materyal, patoloji uzmanı tarafından mikroskop altında incelenerek tanı konmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Pap Smear Uygulaması

Kolposkopi: Rahim ağzının kolposkop adı verilen bir alet yardımı ile gözlenmesi ve incelenmesidir. Kolposkop, normal jinekolojik muayene sırasında çıplak gözle izlenen serviksin daha büyük, net ve detaylı şekilde görülmesini sağlamaktadır (Şekil 3).



Biyopsi forseps kullanılarak serviks örneğinin alınması

Şekil 3. Kolposkopi Uygulaması

Moleküler Yöntemler

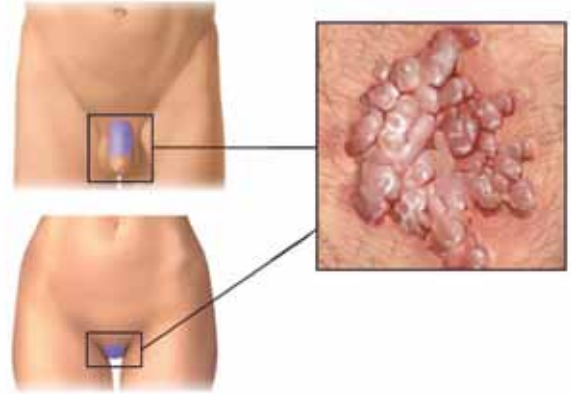
HPV DNA PCR: Virüs genetik materyalinin (latent dönem dahil) saptanması temeline dayanan bir analizdir. Yüksek riskli HPV varlığının CIN2/3+ tanısında sitolojiden daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir.

HPV DNA Genotipleme: HPV pozitif vakalarda virüs genotipinin belirlenmesine yönelik yapılan analizdir. Yapılan çalışmalarda servikal kanserlerin %97'sinde yüksek riskli

HPV tipleri tespit edilmiştir. Bu nedenle HPV (+) vakalarda genotipin mutlaka saptanması gerekmektedir.⁶

Condyloma Akuminatum

Genital bölge ve anüs etrafında saptanan, düşük virülanslı HPV genotiplerinin (6,11...) sebep olduğu karnıbahar görünümlü olabilen siğillerdir. Genellikle asemptomatik olarak seyreden siğiller çeşitli metotlarla fiziksel olarak yok edilebilmekte fakat vücutta virüs varlığı devam ettiği sürece immün sistemin zayıfladığı dönemlerde siğillerin tekrar etmesi engellenememektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Genital Siğiller

Serviks Kanseri

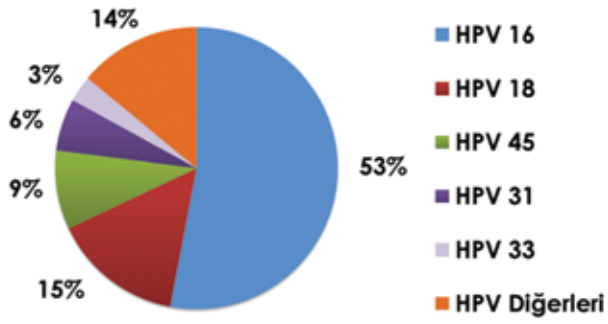
Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen 2. kanser kaynaklı ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Erken tanı yöntemlerinin (tarama testleri) geliştirilmesi ve kullanılması ile başlangıç aşamasında tanımlanabilen ve etkili bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalık haline gelmiştir. Erken teşhis ile prekanseröz lezyonlara gerekli müdahaleler yapılabilmekte ve invaziv kanser (CIN2/CIN3) gelişimi önlenebilmektedir.

HPV ile oluşan persistan enfeksiyonlar sonrasında serviks kanseri gelişme riski, kanser epidemiyolojisinde şimdiye kadar belirlenmiş olan en güçlü nedensel ilişkidir. Dünya çapında yapılan klinik çalışmalarda, serviks kanseri olgularının neredeyse tümünün (%99.7) HPV'nin onkogen tiplerinden kaynaklandığı gösterilmiştir.^{7,8} HPV enfeksiyonları virüsün genotipine bağlı olarak rahim ağzını döşeyen skuamöz hücrelerde displaziye ve uzun dönemde serviks kanserine neden olabilmektedir (Şekil 5).

Serviks kanseri; özellikle tarama testlerinin yaygın olarak kullanılmadığı ülkelerde halen önemini korumaktadır. Genellikle 40 yaş ve üstü kişilerde görülen bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Erken cinsel aktivite (<20 yaşından önce), çok eşli yaşam tarzı ve sigara kullanımı hastalığın gelişimi açısından en önemli risk faktörleri olarak öngörülmektedir.^{8,9}

Rahim ağzında HPV kaynaklı lezyon saptanan hastaların bir kısmında 2 yıl içinde belirtilerin ortadan kalktığı

bildirilmektedir. HPV klirensinin sağlanmadığı ve enfeksiyonun süreklilik kazandığı vakalar ise serviks kanseri açısından riskli grubu oluşturmaktadır.¹⁰



Şekil 5. Serviks Kanseri HPV Tiplerinin Dağılımı

Pap Smear-HPV DNA PCR Karşılaştırılması

Sitoloji bazlı tekniklerde duyarlılığın sınırlı oluşu servikal kanser taramalarında önemli bir problem oluşturmaktadır. Pap Smear analizi HPV varlığını kanıtlamakta yetersiz kalmaktadır. HPV-DNA PCR tekniği uygulandığında ise düşük düzey HPV pozitiflikleri de yakalanabilmekte ve latent enfeksiyonlar dahi saptanabilmektedir.^{11,12}

Servikal smear testinin değerlendirilmesindeki teknik zorluklar nedeniyle optimal şartlarda bile tekrarlanabilirlik problemi bulunduğu bildirilmektedir. Amerika'da National Cancer Institute (NCI) ve üniversitelerde görevli sitoloji uzmanlarının katıldığı bir çalışmada tanısı kesinleşmiş çok sayıda Pap Smear preparatı değerlendirilmiş ve tekrarlanabilirlik sonuçları tablo 3'te belirtildiği gibi bulunmuştur (American Collage of Obstrecians and Gynecologists- ACOG Practice of Bulletin, 2005).^{10,13}

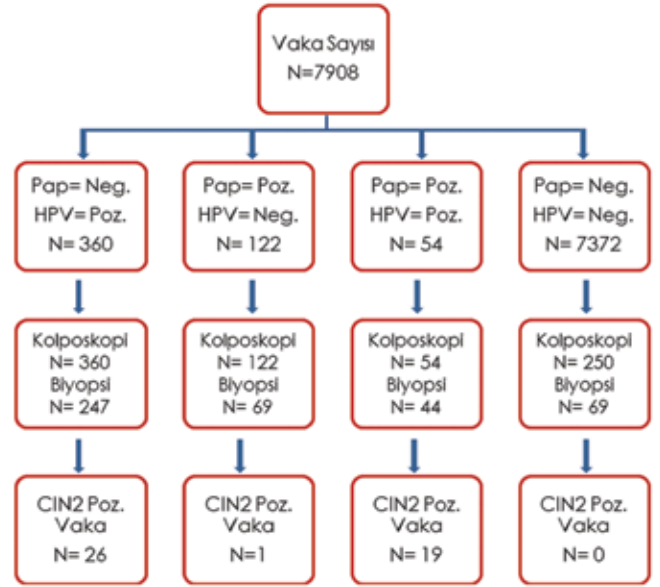
Tablo 3. ASC, LSIL, HSIL Sonuçları

PAP Smear	Örnek Sayısı	Tekrarlanabilirlik
ASC	1473	%43
LSIL	1335	%68
HSIL	433	%47

2003 yılında FDA (American Food and Drug Administration) 30 yaş üstü kadınlarda yapılan kanser taramalarında HPV-DNA analizinin Pap Smear ile birlikte eş zamanlı kullanımını onaylamıştır. Ancak literatürde serviks kanseri araştırmasında primer tarama testi olarak kullanılmasının daha doğru olduğu ve zaman içerisinde tek tarama testi olarak kullanılacağı yönünde makaleler yayınlanmaya başlamıştır.¹³

Servikal kanser tarama testlerinde anormal sitoloji tespit edilen hastaların mutlaka HPV DNA testi ve genotiplenmesi ile konfirme edilmeleri hastalığın kesin tanısı, prognozu

ve tedavisi hakkında yol göstermektedir. Bu yaklaşımla hastalara gereksiz invazif girişimler önlenerek tanı ve tedavi maliyeti azaltılmış olacaktır.¹⁴

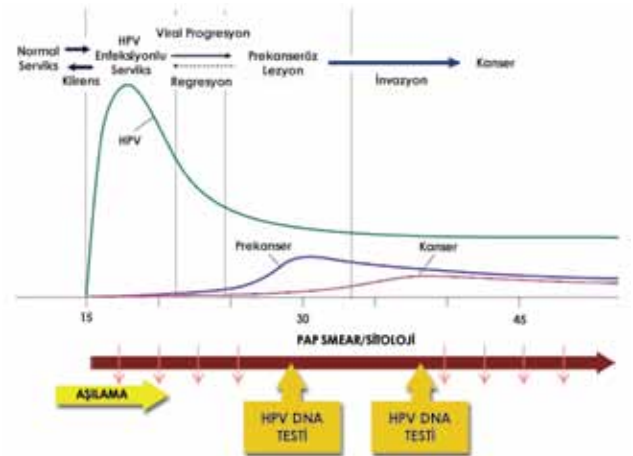


Şekil 6. HPV DNA Pap Smear Karşılaştırması

Gelecekte servikal kanser önleme programları dahilinde yalnızca HPV-DNA PCR testinin kullanılacağı ve servikal sitoloji tekniklerinin yüksek riskli HPV varlığı (+) saptanmış hastalarda kanserleşme sürecini takip etme amacıyla kullanılacağı ileri sürülmektedir.¹⁵

HPV ile ilgili son gelişmeler

FDA 2006 Haziran ayında, genital siğil, prekanseröz lezyon ve servikal kanser oluşumunu engellediği belirtilen ilk aşı için onay vermiştir. Öncelikle 9-26 yaşları arasındaki kadınlarda uygulanabilen aşı sadece tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruyabilmekte, daha önce HPV'nin bu tipleri ile enfekte olmuş kadınlarda ve diğer HPV tiplerine karşı koruma sağlayamamaktadır. Bu nedenle tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (Şekil 7).¹⁶



Şekil 7. HPV Kaynaklı Serviks Kanseri Koruma Yöntemi Uygulaması

SIK SORULAN SORULAR

1. HPV bulaşması ile kanserleşme süresi arasında nasıl bir ilişki vardır?

- HPV bulaşması sonrasında aylar içerisinde CIN ortaya çıkabilmektedir.
- CIN3'ün invazif kansere dönüşümü ortalama 10 yıl (8.1-12.6) sürmektedir.
- Normale dönme, CIN1 vakalarının %60'ında, CIN2'lerin ise %40'ında görülmektedir.

2. HPV-DNA testi hangi durumlarda yapılmalıdır?

- Pap Smear'de ASCUS/LSIL saptanması sonrasında kolposkopi endikasyonunun belirlenmesinde,
- Tedavi sonrasında HPV pozitifliğinin takibinde,
- Aktif cinsel yaşamın başlangıcından sonraki üçüncü yıldan itibaren tarama amaçlı olarak yapılmalı ve her üç yılda bir kez tekrarlanmalıdır (American Cancer Society, 2004).

3. HPV materyali (sürüntü) nasıl alınmalıdır?

Smear fırçası servikse yerleştirilir ve saat yönünde 5-6 kez çevrilerek sürüntü alınır. Mümkün olduğunca fazla döküntü almaya çalışılmalıdır. Daha sonra smear çubuğunun fırçası özel solüsyonu içine bırakılmalı ve en kısa zamanda ilgili moleküler tanı merkezine gönderilmelidir.

4. HPV DNA testinin (-) prediktif değerinin % 99 olması ne anlam ifade eder?

HPV DNA test sonucunun negatif (-) olması CIN2/CIN3 olasılığını %99 olasılıkla dışlamaktadır. Prekanseroz lezyon mevcudiyetinin değerlendirilmesinde ve kolposkopi endikasyonunun belirlenmesinde hekime önemli bilgiler sağlamaktadır. Sonucun negatif bulunması ya da düşük riskli tiplerin tespit edilmiş olması gereksiz pek çok işlem olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

5. Pap Smear ve HPV-DNA testi negatif (-) olan kişi bir daha ne zaman tarama yaptırmalıdır?

ACS (American Cancer Society) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)'nin ortak kararına göre 3 yılda bir Pap Smear ve HPV-DNA testinin tekrarlanması gerekli görülmektedir.

6. Pap Smear negatif (-) HPV DNA pozitif (+) ise ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP'ye göre 6 ay sonra Pap Smear ve HPV DNA testi tekrar edilmelidir.

7. Altı ay sonra yapılan HPV DNA testi tekrar pozitif (+) çıkarsa ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP'ye göre Pap Smear sonucunun negatif (-) olmasına rağmen HPV-DNA testinin pozitif (+) olması nedeniyle kolposkopiye gidilmelidir.

8. Pap Smear pozitif (+) ve HPV-DNA pozitif (+) ise ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP' ye göre direkt kolposkopi önerilmelidir.

9. HPV virüsünün diğer kanserlerle de ilişkisi var mıdır?

HPV 16 yüksek riskli genotipinin anüs, vulva, vagina ve penis gibi diğer anogenital kanserlerle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca respiratuar ve gastrointestinal sistemlerde de HPV ile ilişkili bazı kanserler saptanmıştır.

10. Neden tarama testleri yaptırılmalıdır?

Kanser kaynaklı kadın ölümlerinde 2. sırada bulunan serviks kanseri moleküler tanı metodları kullanılarak erken safhada yakalanabilmektedir. DNA tabanlı testlerin kullanımı ile tarama testlerinde ciddi mesafeler alınmış durumdadır. Çok kolay uygulanabilen bu tekniklerin kullanımıyla düşük maliyetlerle ciddi koruyucu hekimlik hizmeti verilebilmekte ve erken teşhis hasta, hekim ve sağlık sistemi açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

11. Aşı hayat boyu koruma sağlar mı?

Aşı uygulaması yapılmış kadınlarda da servikal kanser tarama programlarının hayat boyu devam ettirilmesi önerilmektedir.¹⁷

Referanslar

1. Berek J. Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia, 2002: 16; 475-496
2. Polat Dursun, Süheyla S Senger, Hande Arslan, Esra Kuşçu and Ali Ayhan Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC Infectious Diseases 2009, 9:191
3. Cunningham G.F, William's Obstetrics 22nd ed. USA, 2005: 59; 1317-1319
4. The New England Journal of Medicine 2007 Oct 18;357(16):1650
5. The New England Journal of Medicine 2008 Feb 7;358(6):641
6. HPV Test is a Better Long-Term Predictor of Cervical Cell Abnormalities than Pap-Smear www.aacr.org (American Association for Cancer Research)
7. World Health Organization. Initiative for Vaccine Research. Human papillomavirus. Daha fazla bilgi için: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/print.html. Accessed March 21, 2006
8. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.
9. Pekin T. Servikal Epitelyumyal Lezyonların Tanı ve Tedavilerinde Pap-Smear ile HPV Testlerinin Kombinasyonunun Önemi. J. Gynecol Obst. 2002; 12: 203-207
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of abnormal cervical cytology and histology. VOL. 106, NO. 3, SEPTEMBER 2005
11. Lagand R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime Effects, Costs Effectiveness of Testing for HPV to Manage Low-Grade Cytological Abnormalities: Results of the NHS Pilot Studies. BMJ 2006; 14; 332 (7533): 79-85
12. Novaes LC, Novaes MR, Simoes A. Diagnosis of HPV PCR in Cases of divergence between Results of Hybrid Capture and Pap Cytology, Brazil J. Infect. Disease; 2006: 10 (3): 169-72
13. Wright TC. Cervical Cancer Screening in the 21st Century; Is It Time to Retire the Pap Smear?, Clin. Obst. Gynecol. 2007; 50 (2): 313-23
14. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002; 287: 2382-90
15. Speich N., Schmitt C., Bollmann R., Bollmann M. Human Papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the west German area. J Med Microbiol 2004;53(2):125-8
16. Macit Arvas, Altay Gezer, Onur Güralp, Genital HPV infeksiyonu ve koruyucu HPV aşılıları, Türk Ped. Arş. 2008, 43:1-8.
17. HPV vaccine:new drug cervical cancer prevention: high hopes. Prescirre Int. 2007; 16 (89): 91-4