T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

EDİNSEL İMMUN YETMEZLİK VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARDA ANAL HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif Sofuoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

EDİNSEL İMMUN YETMEZLİK VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARDA ANAL HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Elif Sofuoğlu

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Levent Görenek

Dr. Öğr. Üyesi Burak Sarıkaya

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca tüm bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan, bana rehberlik eden sevgili hocalarım Prof. Dr. Levent GÖRENEK, Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Ayşe İNCİ, Doç. Dr. Ercan YENİLMEZ'e,

Eğitimim süresince hep yanımda destekleyici olan ve asistanlığıma büyük katkıları olan, ailemden saydığım Dr. Öğr. Üyesi Burak SARIKAYA, Uzm. Dr. Sinem AKKAYA IŞIK, Uzm. Dr. Derya ÖZYİĞİTOĞLU, Uzm. Dr. Ayça AYDIN, Uzm. Dr. Birol BALÇIN'a

İş arkadaşım olmaktan çok öte artık dostum olan ve meslek hayatım boyunca görüşeceğim sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Deniz KAKALİÇOĞLU, Dr. Duygu ÖZAKINSEL, Dr. Sena Buse BEYDİLLİ TOPCU, Dr. Esra DOĞAN ÇETİN, Dr. Nursel YILDIZ ZENGİN, Dr. İdris Çağrı KAYGISIZ, Dr. Elif Dilan DAĞ, Dr. Hakan SAKİN, Dr. Esma ÖKSÜZ'e,

Eksiğimizi biz daha fark etmeden tamamlayan, hep yanı başımızda ve yardıma hazır sevgili Ümran DURAN, Nalan ŞAHİN, Çilem BERİSPEK, Erengül ALTUNEK ve Nevin ATALAYIN ALKAN, Aydın ÇOŞKUNSU, Gülten KILIÇ'a,

İyi bir hekim olmak için önce iyi bir insan olmak gerektiğini bana öğreten, canım babam Yusuf KUZU'ya, melek kalbi, şefkati ve sevgisiyle yolumda ışık olan en iyi dostum canım annem Meral KUZU'ya, hayattaki en büyük şanslarım canım kardeşlerim Hasan Emre KUZU, Ekrem KUZU ve Esma KUZU'ya,

Tezimi yazarken benden desteklerini esirgemeyen, varlıklarına nefes aldığım her saniye şükrettiğim, canımın iki yarısı biricik oğullarım Kerem Arslan SOFUOĞLU ve Emir SOFUOĞLU'na, kalbimin verdiği en doğru karar, beni her rengimle seven ve destekleyen hayat yoldaşım Fuad SOFUOĞLU'na,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Elif SOFUOĞLU

İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....iv
İÇİNDEKİLER.....vii
KISALTMALAR.....ix
TABLO LİSTESİ.....x
ŞEKİL LİSTESİ.....x
ÖZET.....xi
ABSTRACT.....xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....1
2.1. HIV.....1
2.1.1. Genel Özellikleri.....1
2.1.2. Epidemiyoloji.....1
2.1.3. Bulaş Yolları.....2
2.1.4. Patogenez.....2
2.1.5. Klinik.....3
2.1.6. Tedavi.....4
2.1.7. HİV ve HPV birlikteliği.....4
2.2. HPV.....6
2.2.1. Genel Özellikleri.....6
2.2.2. Epidemiyoloji.....9
2.2.3. Bulaş Yolları.....10
2.2.3.1. Cinsel Yolla Bulaş.....10
2.2.3.2. Perinatal Bulaş.....10
2.2.3.3. Nesneler Aracılığıyla Bulaş.....11
2.2.3.4. İnhalasyonla Bulaş.....11
2.2.3.5. Direk Temasla Bulaş.....11
2.2.4. Sınıflandırma.....11
2.2.5. Patogenez.....12
2.2.6. Klinik.....13
2.2.6.1. Deri Siğilleri.....14
2.2.6.2. Anogenital Siğiller.....14
2.2.6.3. Epidermodisplazia Verrusiformis.....15
2.2.6.4. Serviks Malignitesi.....15

2.2.6.5. Anal Malignite....15
2.2.6.6. Penis, Vulva ve Vajina Maligniteleri....16
2.2.6.7. Baş ve Boyun Maligniteleri....16
2.2.7. Tanı....16
2.2.7.1. Tanıda Moleküler Yöntemler....17
a. Doğrudan Hibridizasyon Teknikleri....17
b. Sinyal Amplifikasyon Teknikleri....17
c. Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri....17
2.2.8. Korunma....18
2.2.8.1. Primer Korunma Yöntemleri....18
2.2.8.2. Aşı....19
a. Kullanımda Bulunan HPV Aşıları....19
b. HPV Aşı Uygulamaları....19
c. Hamilelikte HPV Aşısı....20
2.2.9. Tedavi....20
3. GEREÇ VE YÖNTEM....21
4. BULGULAR....21
5. TARTIŞMA....36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER....43
7. KAYNAKLAR....47
8. ÖZGEÇMİŞ....57
9. EKLER....62

KISALTMALAR

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

ART : Anti Retroviral Tedavi

ASCC : Anal Squamous Cell Carcinoma

ASC-H : Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CYBH : Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

E : Early

HAART : Highly Active Anti Retroviral Therapy

HIM : Human Papilloma Virus in Men

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HPV : Human Papilloma Virus

HR-HPV : High Risk Human Papilloma Virus

HSIL : High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

L : Late

LR-HPV : Low Grade Human Papilloma Virus

LSIL : Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion

MSM : Men Sex with Men

MSW : Men Sex with Women

PCR : Polymerase Chain Reaction

Rb : Retinoblastom

SCC : Squamous Cell Carcinoma

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

VCMS : Vial Cap Management System

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye'de 2018 Ocak- 2023 Kasım Tarihleri Arasındaki HIV ve AIDS Verileri....3
Tablo 2. Etkiledikleri Epitelyum Hücresine Göre HPV Genotiplerinin Sınıflandırılması.....14
Tablo 3. Malignite Meydana Getirebilme Riski Potansiyeline Göre HPV Genotiplerinin Sınıflandırılması.....14
Tablo 4. HPV İle İlişkili Olan Hastalıklar.....15
Tablo 5. HPV Tipleri ve Neden Olduğu Klinik Prezantasyonlar.....16
Tablo 6. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....28
Tablo 7. Hastaların Sosyal Özelliklerinin Dağılımı.....29
Tablo 8. Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....31
Tablo 9. Hastaların Anogenital Özgeçmişlerinin Dağılımı.....32
Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....33
Tablo 11. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....34
Tablo 12. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Sosyal Özelliklerinin Dağılımı.....35
Tablo 13. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....36
Tablo 14. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....37
Tablo 15. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Anogenital Özgeçmişlerinin Dağılımı.....38
Tablo 16. Anal Tarama Sonuçları Pozitif Hastaların Cinsel Yönelimlerine Göre HPV Tiplerinin Dağılımı.....39
Tablo 17. Anal Tarama Sonuçları Pozitif Hastaların Anal Sitoloji Sonuçlarına Göre HPV Tiplerinin Dağılımı.....41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Papillomavirus Yapısı.....9
Şekil 2. Anal HR-HPV Pozitiflik Oranlarının Yaşa Göre Dağılım Grafiği.....33
Şekil 3. Hastaların MSM ilişki durumlarına göre HPV tip sonuçlarının dağılımı.....40

ÖZET

Amaç

İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) ve onkojonik bir virüs olan Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu cinsel yolla bulaşmakta, birlikteliği sık görülmektedir. Bu çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerde anal HPV enfeksiyonunun varlığı ve etyolojik faktörlerin ortaya konması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 15.03.2024 ile 15.05.2024 tarihleri arasında başvuran 189 HIV ile yaşayan bireylerde, prospektif olarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi, medeni hal, sigara, alkol, madde kullanımı, kronik hastalıklar, geçirdiği operasyonlar, düzenli kullandığı ilaçlar, cinsel yönelim, anal kanama öyküsü, anogenital patolojiler, son 10 yıl içindeki cinsel partner sayısı, sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), HIV tanı süreleri, anti retroviral tedavi, HPV aşısı sorgulandı. Güncel HIV RNA sonuçları, CD4 lenfosit sayıları kaydedildi. Anal smear örneklerinin HPV tiplendirilmesi için Aptima-Panther™ System ve Anyplex II 28 HPV sistemi kullanıldı. Patolojik değerlendirme, iki bağımsız patolog tarafından yapıldı. Hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programıyla analiz edildi.

Bulgular

Hastaların % 63,5'i men sex with men (MSM) gruptaydı ve %12,2'sinde HR-HPV saptandı. En çok rastlanan HR-HPV Tip 16 (%43,57) 2. sıklıkla tip 68 (%26,1) idi. Multipl HR-HPV oranı %82,6 saptandı. Son on senedeki cinsel partner sayısının 10'dan fazla olması ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı ilişki vardı (p:0.035). En az bir CYBH geçirmiş kişilerin HR-HPV saptanma ihtimali anlamlı yüksek olarak bulundu (p:0,003). Anal siğil ve HR-HPV arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,014). Hastaların %13,04'ünde anal sitoloji pozitifti.

Sonuç

Araştırmamız; son on senedeki partner sayısı 10'dan fazla, CYBH ve anal siğili olan, MSM ilişkisi olan HIV ile yaşayan bireylerin anal HPV taraması yapılmasının büyük önem taşıdığını göstermiştir. Çalışmamızın, HIV ile yaşayan bireylerde HPV ilişkili anal kanser gelişimindeki etyolojik faktörlerin ortaya konması, riskli grupların belirlenmesi ve tarama stratejilerinin geliştirilmesi açısından değerli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Anal Kanser, HIV, HPV, HR-HPV, MSM

ABSTRACT

Aim

Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Human Papilloma Virus (HPV), an oncogonic virus, are transmitted sexually and their coexistence is common. This study aimed to reveal the presence of anal HPV infection and etiological factors in individuals living with HIV.

Materials and Methods

The study was conducted prospectively in 189 individuals living with HIV who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of Sultan Abdulhamid II Han Training and Research Hospital between 15.03.2024 and 15.05.2024. Age, gender, profession, education level, marital status, smoking, alcohol, substance use, chronic diseases, previous operations, medications used regularly, sexual orientation, history of anal bleeding, anogenital pathologies, number of sexual partners in the last 10 years, syphilis and other Sexually transmitted diseases (STDs), HIV diagnosis times, anti-retroviral treatment, and HPV vaccine were questioned. Current HIV RNA results and CD4 lymphocyte counts were recorded. Aptima PantherTM System and Anyplex II 28 HPV system were used for HPV typing of anal smear samples. Pathological evaluation was performed by two independent pathologists. Patient data were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

63.5% of the patients were in the men sex with men (MSM) group and HR HPV was detected in 12.2%. The most common HR HPV type was 16 (43.57%), the second most common was type 68 (26.1%). The multiple HR-HPV rate was detected as 82.6%. There was a significant relationship between the number of sexual partners in the last ten years being more than 10 and HR-HPV positivity (p:0.035). The probability of detecting HR-HPV in people who had at least one STD was found to be significantly higher (p:0.003). A significant relationship was detected between

anal warts and HR-HPV (p:0.014). Anal cytology was positive in 13.04% of the patients.

Conclusion

Our research; It has been shown that anal HPV screening is of great importance for individuals living with HIV who have more than 10 partners in the last decade, have STDs and anal warts, and have MSM relationships. We believe that our study is valuable in terms of revealing the etiological factors in the development of HPV-related anal cancer in individuals living with HIV, identifying risk groups and developing screening strategies.

Keywords: Anal Cancer, HIV, HPV, HR-HPV, MSM

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan immunyetmezlik virüsü (HIV) geçmişten günümüze gelişen tedavi seçenekleri ile mortal seyirli bir hastalık olmaktan, kronik bir rahatsızlık olmaya evrilmiş bir enfeksiyon hastalığıdır. Antiretroviral tedavinin (ART) yaklaşık 30 yıl önce bulunmasından bu yana HIV ile yaşayan bireylerin takip ve tedavisinde yaşanan gelişmeler, bu popülasyonun daha uzun süre hayatta kalmasını sağlamıştır. Bu popülasyondaki başlıca ölüm nedenlerinden olan fırsatçı enfeksiyonlar ART sonrası azalırken, maligniteler daha sık ölüm nedeni olmaya başlamıştır. Kanserlerin artık HIV ile yaşayan bireylerdeki tüm ölümlerin üçte birinden fazlasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1).

Günümüzde birçok enfeksiyon ajanı ve bunlar ile ilişkili kanserler ortaya konulmuştur. HIV ile ilişkili kanserlerin bir kısmına onkojenik virüslerin sebep olduğu bilinmektedir; HPV en yaygın olanlardan biridir. HPV, anal lezyonlardan maligniteye kadar değişken derecede patolojilerin etyolojisinde yer almaktadır. HPV enfeksiyonu, serviks kanserlerinin neredeyse %100'ünden ve anal kanserlerin %88'inden sorumludur ve çoğunluğu tip 16 veya tip 18'den kaynaklanmaktadır (1) (2).

Genel popülasyonda nadir görülse de her yıl dünya çapında teşhis edilen yaklaşık 35.000 HPV ile ilişkili anal kanser vakası bildirilmektedir. Bunlardan MSM ilişkisi olan ve HIV ile yaşayan bireyler gibi yüksek riskli gruplarda önemli ölçüde daha yaygındır. Yapılan çalışmalar, anal yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve anal skuamöz hücre kanseri (ASCC) prevalansının, HIV ile yaşayan bireyler arasında yüksek oranda olduğunu ve ART kullanımına rağmen HPV ilişkili anal kanserlerin insidansının artmaya devam ettiği göstermiştir (3). Modern ART çağında, HIV ile yaşayan bireyler ve HIV negatif bireyler arasında anal kanserin relaps ve mortalite sonuçlarını benzer olduğunu, ancak HIV ile enfekte hastaların tanı ve tedavi aşamasında daha çok toksisite yaşadığını göstermiştir (4). Bu yüzden ART, anal HSIL ve kanser riskinin azaltılması açısından tek başına yeterli olmayabilir. Anal kanserin önlenmesinde tarama programlarının yaygınlığını arttırmak büyük önem arz etmektedir.

Literatürde, HIV ve HPV birlikteliğine dair birçok çalışma olmasına karşın net olarak etyolojik verilerin ortaya konulabilmesi için daha çok çalışmaya gerek duyulduğu görülmektedir. HPV pozitifliğinin anal maligniteye sebep olduğu bilinmekle beraber HPV bulaşını arttıran, anüs epitelinde kalıcı olmasını sağlayan ya da yüksek riskli HPV tiplerinin maligniteye transformasyonunu kolaylaştıran faktörlerin daha fazla ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, HIV ile yaşayan popülasyonda HPV ile ilişkili anal kanserlere ilişkin epidemiyoloji, tarama, tipleme dahil olmak üzere etyolojik faktörlerin araştırılması hedeflenmiştir. HPV virüsünün maligniteye sebep olan alt tiplerinin de taranmasıyla daha net bilgiye ulaşılması hedeflenmektedir. Böylece HIV ile enfekte hastalarda anal kanserin ilk aşamada tespiti sağlanması, HPV negatif bireylere bulaşmasının önüne geçilmesi ve hastaların HPV aşısı hakkında bilgilendirilerek yönlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV

Retroviridae ailesi, Lentivirüs cinsinin bir üyesi olan HIV, immün sistemde bulunan CD4+T lenfositleri hedef alır. HIV, günümüzde milyonlarca kişiye bulaşmış önemli bir virüstür. Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen HIV enfeksiyonu bulunan hastalarda CD4+T lenfosit sayısı anlamlı bir şekilde azalır. Bu da hastayı fırsatçı enfeksiyonlara ve/veya HIV ile ilişkili malignitelere daha yatkın hale getirir. Bu sürecin sonunda ise edinilmiş immün yetermezlik sendromu (AIDS) gelişebilir (5).

2.1.1. Genel Özellikleri

İlk olarak 1981 yılında gösterilen HIV, 1983 yılında bir virüs olarak tanımlanmıştır (5). 1985 yılında yapılmış bir çalışmada ise yeni bir alt tipi izole edilmiştir. Bu yeni alt tip, HIV-2 olarak isimlendirilmiştir. Bunlar arasından HIV-1 daha yaygın olarak görülen ve patojenitesi daha fazla olandır (6).

Viral replikasyon aşamaları sırasında, bir gün içerisinde bir milyar virüs partikülü yapılabilir veya parçalanabilir. Bu işlemler sırasında mutasyon gerçekleşme ihtimali fazladır ve bu yüksek spontan mutasyon hızı sebebiyle ilaç direnci gelişme riski yüksektir (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

San Francisco'da yaşayan eşcinsel erkekler arasında HIV ilk defa gösterilmiştir (5). Tanımlandıktan sonra dünya çapında bir yayılım göstermiş ve kısa sürede milyonlarca insanı enfekte ederek bir pandemi halini almıştır. Tarihsel olarak ise HIV enfeksiyonu, 20. yüzyılın en büyük pandemilerinden birini meydana getirmiştir (8).

Yapılan son çalışmalara göre, 2021 yıl sonu itibariyle dünya genelinde HIV ile yaşayan hasta sayısı, 38,4 milyonu yetişkin, 1,7 milyonu ise çocuk olmak üzere 40,1 milyon kişi şeklindedir (9). 2021 yılında 1,5 milyon yetişkin ve 160.000 çocuğun HIV enfeksiyonu tanısı aldığı tahmin edilmektedir (10). Mortalite sayısı ise 2021 yılı için 552.000 yetişkin ve 98.000 çocuk şeklindedir (9). Dünya genelindeki vakaların büyük kısmı ise sahra altı Afrika'da görülmektedir.

Türkiye'de bilinen ilk HIV vakası 1985 yılına aittir. Ülkemiz sağlık politikaları gereği, 1985 yılından beri HIV, bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer alır (11).

Tablo 1. Türkiye'de 2018 Ocak- 2023 Kasım Tarihleri Arasındaki HIV ve AIDS Verileri *(11)*

Yıllar	HIV (+)	AIDS	Ölüm	Toplam Hasta
2018	3848	131	31	3979
2019	4063	136	40	4199
2020	3025	73	40	4199
2021	3974	100	49	4074
2022	5591	119	67	5710
2023 (Kasım)	1677	51	17	1728

2.1.3. Bulaş Yolları

Dış ortam koşullarında uzun süre canlı kalamayan HIV virüsünün bulaşabilmesi için vücut sıvılarıyla doğrudan temas gerekmektedir. HIV bulaşı üç şekilde gerçekleşebilir; cinsel, paranteral ve perinatal. HIV ile yaşayan bireylerde virüs en çok kanda olmak üzere, genital salgılarda, anne sütünde, tükürükte, balgamda, gözyaşında ve beyin omurilik sıvısında bulunur. Bulaş meydana getirme yönünden en etkili virüs kaynakları kan, genital salgılar ve anne sütüdür. Diğer salgıların ise bulaşa neden olmadığı düşünülmektedir (2).

2.1.4. Patogenez

Virüsün yaşam döngüsü ve çoğalması sırasında gerçekleşen konak hücre DNA'sına proviral DNA entegrasyonu ve provirüs genetik ekspresyonu, konak hücrede bir aktivite artışına neden olur. İmmün sistemde bulunan monositler, makrofajlar, mikroglial hücreler ve latent olarak enfekte olmuş hareketsiz CD4+ T lenfositlerin DNA'sında entegre HIV provirüs partikülleri yer alır. Bunlar, HIV'in uzun süreli hücre rezervuarları olarak bulunurlar (12).

Bulaş ile birlikte virüs mukoza bariyerini geçtikten yaklaşık iki gün sonra lenf nodlarına virüs infiltrasyonu, yaklaşık beş gün içinde ise vücut geneline HIV yayılımı gerçekleşir. Virüs başlangıçta çok hızlı bir replikasyona sahiptir ancak immün sistem yanıtı devreye girer ve viral replikasyon tamamen olmasa da bir miktar kontrol altına alınır. Bu dönem pencere dönemi olarak adlandırılmaktadır. Hızlı replikasyon sırasında virüsün tüm vücuda yayılması ile viral partiküller lenfoid dokulara yerleşir. Viral replikasyon lenfoid dokularda devam eder ve kronik bir zemine kavuşur. Bu durum CD4+T lenfosit sayısını progresif bir şekilde azaltır ve hücrelerden IL-2 ve diğer sitokinlerin salınımında azalmaya neden olur. Sonuç olarak T hücre fonksiyonunda kayıplar meydana gelmeye başlar. Tüm bunların sonucunda, hücresel ve humoral immün yanıtın ikisi de baskılanır. Yıllarca devam eden bu süreç, HIV ile yaşayan bireyi fırsatçı enfeksiyon ve malignite gelişimi için uygun hale getirir (13). Karşılaşılan bu sonuç, AIDS olarak adlandırılır.

2.1.5. Klinik

Virüsün kuluçka süresi 1-6 haftadır. Sürenin sonunda primer HIV enfeksiyonu gelişir. Akut enfeksiyon veya akut retroviral sendrom olarak da bilinen bu tablo, HIV bulaşı olan hastaların %50-70'inde gelişir. Bu dönemde hastalarda yüksek ateş, farenjit, lenf bezlerinde büyüme, ciltte döküntü, kas-eklem sisteminde yaygın ağrı, ishal, baş ağrısı, bulantı ve kusma, oral pamukçuk gelişebilir. Mononükleoz benzeri bu klinik tablo genellikle 1-2 hafta sürer (14). Semptomlar, tedavi ihtiyacı olmadan 2-4 hafta içerisinde kendiliğinden geriler. Akut enfeksiyon tablosunun ardından virüs latent döneme girer ve kronik HIV enfeksiyon dönemi

başlar. İlk olarak kronik HIV enfeksiyonunun asemptomatik evresi başlar. Bu evre, latent evre olup klinikte semptom görülmez. Genellikle 8-10 yıl sürer. Bir sonraki evre kronik HIV enfeksiyonunun AIDS evresidir. Bu evreye, CD4+T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ veya AIDS'in tanımlayıcı bir hastalık olması ile tanı konur. CD4+ T lenfosit sayısı ciddi anlamda azaldığından hastalarda ağır immünsüpresyon vardır. Hücresel ve humoral immünitenin baskılandığı bu evrede AIDS için karakteristik olan fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler görülebilir. Kronik HIV enfeksiyonunun son evresi ise, ileri evre HIV enfeksiyonudur. CD4+ T lenfosit sayısı <50/mm^3 olması ile tanı konur (15). Bu evrede bulunan ve antiretroviral tedavi verilmeyen hastalarda ortalama sağkalım süresi 12-18 ay arasındadır (16).

2.1.6. Tedavi

HIV enfeksiyonu ortaya çıktığından bu yana tedavi, bağışıklama ve hastalığın gelişmesini önleme üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Zamanında ve etkili bir şekilde başlanan ART sayesinde HIV enfeksiyonu mortalitesi ciddi oranda azalmıştır.

1996 yılında, üç veya daha fazla ilacın kombine olarak kullanıldığı Yüksek Aktif Antiretroviral Tedavi (HAART) tanıtılmıştır (17). HAART prosedürünün kullanıma girmesiyle HIV enfeksiyonu kontrol altına alınabilmiştir (18). Tedavi ile ilgili rehberler ve kılavuzlar, HIV RNA yükü ve CD4+ T lenfosit sayısı kaç olursa olsun tüm hastalara tedavi verilmesini tavsiye etmektedir. Tedavi seçimi yapılırken ise bazı faktörler göz önünde bulundurulur. Bunlar arasında; ko-enfeksiyon varlığı (hepatit B veya C), HLA-B5701 pozitifliği, kronik hastalıklar, ilaç etkileşimleri, HIV RNA yükü ve CD4+ T lenfosit düzeyi yer alır (17).

2.1.7. HİV ve HPV birlikteliği

Kronik evrede fırsatçı enfeksiyon ve malignite gelişimi kolaylaşmıştır. İmmün sistemin baskılanmış olması, fırsatçı enfeksiyon ve malignite gelişimi açısından hastaları daha riskli hale getirmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde anal

kanser gelişimi üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Buna karşın, HIV enfeksiyonunun doğrudan anal kanser gelişimine neden olduğu tespit edilmemiştir (19). HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde, HPV enfeksiyonu bulunma olasılığı normal popülasyona göre daha fazladır. Aynı zamanda, HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde HPV'ye bağlı skuamöz intraepitelyal lezyon gelişme oranı da daha fazladır (20). Burada önemli nokta, cinsel yolla bulaşan bir hastalığı olan bireylerde, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların meydana gelmesi açısından uygun zemin olmasıdır. HIV bulaşı olan hastalarda HPV bulaşı ve displazi dönüşümü sonucu malignite meydana gelme oranı, HIV bulaşı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (21).

Tedavi kullanan hastalara bakıldığında HIV ile ilişkili malignitelerde sıklıkla azalma görülmektedir. Ancak bu durum anal kanserler için geçerli değildir. Bazı çalışmalarda, HIV hastalarında anal kanser insidansı, HAART prosedürünün başlanmasından önce ve sonra değerlendirilmiştir (22). Bu çalışmalara göre, HAART tedavisi sayesinde hastalarda sağkalım süresi uzamıştır ve anal kanser ve displazi gelişimi açısından daha fazla zaman ayrıldığı görülmüştür. Bu çalışmaların yorumuna göre, anal kanser gelişimi HIV ile değil, kalıcı HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Perianal bölgede ve anal kanalda HPV enfeksiyonu sık görülür. Anal HPV görülme ihtimali en fazla HIV ile yaşayan MSM bireylerde görülür. Ayrıca, HIV ile yaşayan MSM ilişkisi olan bireylerin büyük kısmında daha yüksek riskli HPV tipleri görülür (23). Bir bireyde multiple HPV genotipi bulunması ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ve malignite gelişimiyle ilişkilidir. Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon ve anal kanser malignitelerinin yarısından fazlasında HPV-16 tipi görülür. Yüksek riske sahip olan diğer tipler ise 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 şeklinde sıralanabilir. Bu yüksek riske sahip olan HPV tipleri, HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde, HIV enfeksiyonu bulunmayan bireylere göre daha sık görülür (24). Bu nedenle, HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde HPV'ye bağlı malignite gelişme riski daha fazladır.

Kadınlarda da aynı riskin olduğu görülmektedir. HIV enfeksiyonu bulunan kadınlarda anal HPV enfeksiyonu gelişme riski, HIV enfeksiyonu bulunmaya

kadınlara göre daha fazladır (25) (26). Ayrıca, HIV enfeksiyonu bulunan kadınlarda anal HPV gelişme riski, servikal HPV gelişme riskinden daha fazladır (27). Bununla birlikte, bu popülasyonda CD+ hücre sayısının <200 olması, hastada aynı zamanda HPV enfeksiyonu gelişmesi açısından en geçerli faktör olarak tespit edilmiştir (26). HIV ile yaşayan erkeklerle seks yapan kadınlarda anal HPV enfeksiyonu gelişme prevalansı, HIV ile yaşayan erkeklerle seks yapan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (25).

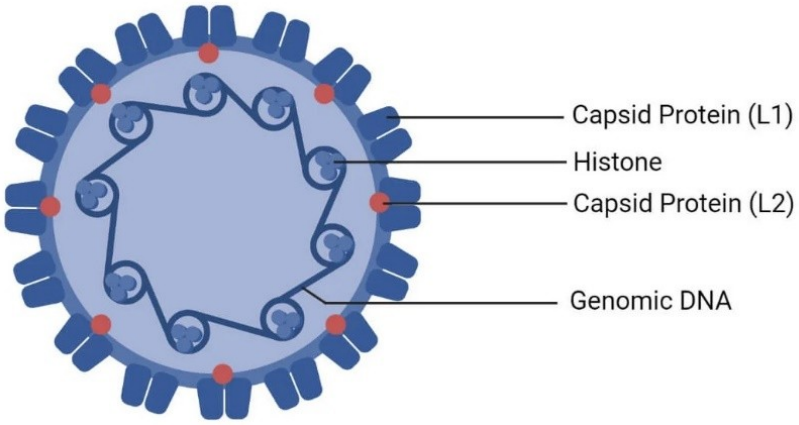
Çalışmalar incelendiğinde görülüyor ki; HIV ile yaşayan tüm bireylerde anal HPV prevalansı, HIV negatif bireylere göre daha yüksektir. Buna benzer şekilde, anal HSIL prevalansı da HIV enfeksiyonu bulunan bireylerde, sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Bir çalışmada, HIV ile yaşayan MSM bireylerde anormal anal sitoloji prevalansı ile CD4+ T hücre sayısı arasındaki ilişki incelenmiş ve anal sitoloji prevalansı CD4+ T hücre sayısı ≥500 hücre/mm^3 olanlarda %38, 350-499 hücre/mm^3 olanlarda %41 ve <350 hücre/mm^3 olanlarda %47 olarak bulunmuştur (28). Bir başka çalışma ise, HIV ile yaşayan MSM bireylerin ART tedavisi sırasında anal HPV enfeksiyonunun doğal seyrini değerlendirmek üzere yapılmış ve bu bireylerde herhangi bir anal HPV enfeksiyon ile onkojenik anal HPV enfeksiyonu insidansı sırayla 21,3/100 ve 13,3/100 kişi/yıl şeklinde bulunmuştur (29). Bir diğer çalışmada ise, HIV ile yaşayan ve CD4+ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 olan erkeklerde, normal veya atipik epitelin ASCC'ye ve L-SIL'den HSIL progresyonu gösterme insidansının üç kattan daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (30). Tedavinin olumlu etkisine dair bir çalışmada ise, ≥24 ay boyunca etkili ve uygun ART tedavisi verilen HIV ile yaşayan MSM bireylerde HPV enfeksiyonu gelişimi ve anal HSIL sayısı daha az bulunmuştur (31).

Görüldüğü üzere, HIV ve HPV birlikteliği, HPV transformasyonu ve malignite gelişimi üzerine literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

2.2. HPV

2.2.1. Genel Özellikleri

Papillomavirüsler, 52-55 nm çapa sahip, zarfsız DNA virüsleridir. DNA'ları dairesel çift sarmallıdır ve yaklaşık olarak 8.000 baz çiftine sahiptir. İkozahedral bir simetriye sahiptirler. Genomları ise 72 kapsomer tarafından çevrilmiş durumdadır. Virüsün dışında bir protein kılıf bulunur. Bu kılıfta ise iki temel bileşen olan majör ve minör proteinler yer alır (32). Papillomavirus yapısı Şekil 1'de yer almaktadır (33).



Şekil 1. Papillomavirus Yapısı

Boyutu küçük olmasına karşı HPV karmaşık bir yapıya sahiptir (34). Papillomavirüsler fonksiyonel olarak 3 bölgeye ayrılarak incelenebilir. Bunlar; erken bölge (E), geç bölge (L) ve uzun kontrol bölgesi (LCR) olarak adlandırılırlar. E bölgesinde E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 proteinleri kodlanır. Bu proteinler, virüs replikasyonunda ve hücre transformasyonunda rol alırlar. Daha sonradan bulunan E3 ve E8 proteinleri de aynı bölgede yer alırlar. Bunların, E2 bölgesinde gerçekleşmiş bir delesyon sonucu meydana geldiği tahmin edilmektedir (35). L bölgesinde ise majör ve minör kapsid proteini bulunur. Bunlardan majör L1 olarak, minör ise L2 olarak kodlanır. Bu proteinlerin tamamı bir takım pleotropik fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında transmembranın uyarılması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesi kontrolü yer alır (34). LCR bölgesinde ise

viral DNA replikasyon ve transkripsiyon sürecinde regülasyon fonksiyonuna sahip olan cis-elementleri yer alır.

E1 ve E2 genlerinin kodladığı proteinler viral epizomu dengelemede, viral replikasyonu başlatmada ve replikasyon sürecinde görev alırlar. E1 proteini, viral DNA replikasyonunu başlatmada ve replikasyon çatalında bulunan helikaz aktivitesi ile ilgili olarak elongasyonda görev alır (36). E2 proteini, bazal hücrelerde viral DNA replikasyonunun başlamasında ve genom açılmasında görev alır (37). E2 proteini, HPV bulaşı bulunan hücrelerde apoptozu ve yaşlanmayı tetikler ve ayrıca E6 ve E7 proteinlerinin transkripsiyonunu bir miktar inhibe eder (38) (39). Malignite oluşumunda E2 bölgesindeki kırılma ve HPV DNA entegrasyonu büyük öneme sahiptir (40). HPV viral entegrasyonu çoğunlukla E1 ve E2 bölgelerinde oluşur fakat genomda rastgele bir yerde de meydana gelebilir (41).

E6 ve E7 proteinleri HPV'nin malignite geliştirme yeteneklerini sağlar. Bunlar, HPV'nin iki temel kanserojenik proteinleridir. Çeşitli çalışmalar, E6 ve E7 genlerinin konak hücrenin tümör baskılayıcı genlerinin fonksiyonlarında supresyon meydana getirdiğini göstermiştir (39) (41). Malignite gelişimi açısından bu önemlidir. Bunlardan E6 proteini, tümör baskılayıcı p53 proteininde bozulmayı tetikleyerek hücre çoğalmasını arttırır (42). E7 proteini ise hücre transformasyonunda rol alan retinoblastom (Rb) ailesi ile bağlantılıdır. Rb proteini, hücre döngüsü sırasında DNA hasarı meydana gelmişse bunu tespit ederek hücre döngüsünü durdurur veya apoptoz sürecini başlatır (43). HPV DNA'sı entegrasyonu, E2 bölgesinde kırılmaya neden olur ve bunun sonucunda E2'nin E6 ve E7 üzerindeki baskısı ortadan kalkar. Bu durum ise E8 bölgesinin meydana gelmesine sebep olur. Bunların sonucunda ise E6 ve E7 proteinlerinde kontrolsüz bir çoğalma meydana gelir (44). Yani E6 geni p53'ü, E7 ise Rb'yi inaktive eder. Özetle, HPV'nin kanserojenik sürecinden sorumlu genleri E6 ve E7'dir. Kanserojenik etkiler sonucunda ise malign transformasyon süreci başlar.

Geç gen bölgesinde, L1 ve L2 olarak da isimlendirilen majör ve minör kapsid proteinleri yer alır. L1, tüm HPV tiplerinde bulunan bir yapıdır. Kapsidin temel bileşeni olup viral proteinin çoğunluk kısmını meydana getirir. L1, epitel hücrelerine bağlanma proteini olup HPV enfeksiyonunun meydana gelmesine ve konak hücre

çekirdeğinde viral replikasyona imkân tanır. L1'e karşı meydana gelen antikorlar, hücresel immün cevabın meydana gelmesinde büyük bir rol oynar. L2 proteini, L1'e kıyasla daha fazla sekans farklılığı içerir. Yani HPV'nin suşları arasında değişir. Dolayısıyla L2 proteini, HPV suşlarına özel antikorların meydana gelmesinde önemlidir (45).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde, HPV en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında yer alır (46). Aktif cinsel hayata sahip olan bireylerin hemen hemen %50'sinin yaşamları süresince en az bir HPV tipiyle karşılaştığı tahmin edilmektedir. Cinsiyet farklılığı göstermeksizin erkek ve kadınlarda aynı oranda görülür. Ancak erkeklere nazaran kadınlarda daha fazla kliniğe ve ciddi hastalık tablosuna neden olmaktadır.

HPV ile bağlantılı bulunan hastalıklar arasında anogenital siğiller, servikal prekanseröz lezyonlar, rekürren respiratuar papillomatozis, orofarengeal kanser, servikal kanser, anal kanser, vajinal kanser, penis kanseri ve vulvar kanser yer alır (47). Bütün malignitelerin yaklaşık olarak %4-5'inde sorumlu etkenin HPV olduğu düşünülmektedir (48). HPV varlığı malignite gelişimi için tek başına yeterli değildir. Malignite gelişimi riskini arttıran faktörler arasında 2 veya daha fazla cinsel partner, yaş, kadın cinsiyet, yüksek parite, sigara, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı, intravenöz uyuşturucu kullanımı, immün supresyon, sosyoekonomik seviyenin düşük olması, ailede servikal kanser öyküsü olması ve etnik köken yer alır (49).

Topluma, coğrafik bölgeye, yaşa ve kullanılan tanı yönteminin sensitivitesine göre HPV prevalansı farklılık gösterir. HPV enfeksiyonlarının büyük kısmı kendiliğinden iyileştiği için prevalansı tam olarak belirlemek zordur (50). Yapılan çalışmalara göre, Avrupa'da ve Amerika'da HPV yaygınlığı %49,1 olarak tespit edilmiştir (51). HPV enfeksiyonu üzerine Amerika'da yapılan geniş çaplı bir çalışmaya göre, Amerika'da HPV tarafından 20 milyon kişinin enfekte olduğu ve bu bireylerin hemen hemen %50'sinin 15-24 yaş arası bireyler olduğu tahmin

edilmektedir (52). Yaşa göre HPV en sık, cinsel olarak daha aktif olunan 25 yaş altı bireylerde, en az ise cinsel yaşamın daha seyrek olduğu 50 yaş sonrası bireylerde görülür. 2019 yılında ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise HPV tip 16 ve 18 yaygınlığı %4,2 ile %67,6 şeklinde görülmüştür (53). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda da HPV ile bağlantılı malignite gelişimi kadınları daha fazla etkilemekte ve HPV enfeksiyonu bakımından kadın erkek oranı yaklaşık olarak 5:1 şeklindedir (54).

2.2.3. Bulaş Yolları

2.2.3.1. Cinsel Yolla Bulaş

Genital lezyonlar için en temel bulaş yolu cinsel temastır. HPV en yaygın olarak cinsel yolla bulaşır (55). HPV, deri ve mukozada bulunan epitelyal yüzeylerde enfeksiyon yaparak lezyon oluşumuna neden olur. Bulaş gerçekleşmesi için koitus olması şart değildir. Oral, anal, labial veya skrotal temas sonucunda da HPV bulaşı gerçekleşebilir. Dolayısıyla, HPV bulaşını önlemek açısından kondom kullanımı tek başına yeterli değildir (56). Bir bireyde ilk cinsel deneyimin ardından 3 yıl içerisinde HPV bulaşı gerçekleşme ihtimali yaklaşık %50'dir (57). Cinsel temas aracılığıyla HPV bulaşı meydana gelmesinde erken yaşta cinsel aktiviteye başlanması ve cinsel partner sayısının iki veya daha fazla olması en önemli risk faktörleridir. Ayrıca, cinsel partnerlerin birinde ve/veya ikisinde cinsel yolla bulaşan bir başka enfeksiyon olması, HPV bulaşı gerçekleşme riskini arttırır (58).

2.2.3.2. Perinatal Bulaş

Vajinal doğum anında anneden bebeğe HPV bulaşı gerçekleşebilir. Anneden bebeğe bulaş nedeniyle nadiren de olsa rekürren respiratuar papillomatozis meydana gelebilir (59). Bu bulaş yolunda en sık HPV tip 6 ve 11 bulaşı gerçekleşir. Buna karşın, vajinal doğum anında HPV bulaşı olmaması için rutin sezaryen yapılması tavsiye edilmemektedir. Çünkü, servikste HPV varlığı gösterilen hastalarda amniyon

sıvısında ve plasentada da HPV DNA görülebilir. Bu hastalara sezaryen yapılması sırasında konjenital enfeksiyon da gelişebileceğinden ve plasenta aracılığıyla da bulaş oluşabileceğinden HPV enfeksiyonu bulunan hamilelere rutin olarak sezaryen yapılması tavsiye edilmemektedir (60). Yapay döllenme için kullanılan sperm donörlerinde HPV ön testi yapılmadığından, bu yolla hamile kalan kadınlarda HPV bulaşı gerçekleşebilir (61). Bunlarla birlikte, anne sütünde HPV bulaşı gösterilmediğinden, HPV bulaşı olan annelerin bebeklerini emzirmesinde bir sorun yoktur.

2.2.3.3. Nesneler Aracılığıyla Bulaş

Nesneler aracılığıyla HPV bulaşı gerçekleşebilir. Bu konuda yapılmış bir araştırmada, genital siğil tedavisinde kullanılan ekipmanlar incelenerek sterilizasyon öncesinde ve sonrasında HPV DNA'sı kıyaslanmış ve sterilizasyon sonrasında HPV DNA pozitiflik oranının daha düşük olduğu görülmüştür (62). Bir başka araştırmada ise vajinal ultrason probu aracılığıyla HPV bulaşı gerçekleşebileceği görülmüştür (63). Bu malzemelerin HPV'ye yönelik dezenfeksiyonu büyük önem taşır.

HPV dezenfeksiyonu amacıyla hipoklorit ve perasetik asit kullanılabilir çünkü HPV bunlara karşı duyarlıdır. Gluteraldehit, izopropanol ve etanol gibi alkol bazlı dezenfektanlara karşı ise HPV dirençlidir. HPV, epilasyon bölgeleri olan perianal ve kasık kıllarında da görülebilir. Bu nedenle, bu bölgede travmaya yol açabilen epilasyon veya tıraş yapılması HPV bulaşı gerçekleşme riskini arttırır (64).

2.2.3.4. İnhalasyonla Bulaş

Argon plazma koagülasyon, lazer ve elektrokoter prosedürleri sırasında meydana gelen dumanda HPV DNA'sının var olduğu görülmüştür (65). Siğil tedavisi için elektrokoterizasyon yapıldığı sırada HPV bulaşı oluşabileceği tespit edilmiştir (66). HPV zarfsız bir virüs olduğu için fiziksel ve kimyasal olarak inaktif hale getirilmeleri nispeten zordur. Yani, hücre dışında 7 günden daha fazla canlı kalabilirler ve ısıya dirençlidirler. Bu sebeplerle, bu prosedürler sırasında meydana

gelen dumanı ortamdan uzaklaştıracak sistemlerin kurulması ve prosedür sırasında kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması tavsiye edilmektedir (67).

2.2.3.5. Direk Temasla Bulaş

Genital sistem dışında bulunan kutanöz siğillerle olan temasın HPV bulaşı açısından önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (68). Ayrıca, genital sistemde HPV bulaşı bulunan bireylerin el ve tırnaklarında da HPV bulunabilir ve bu nedenle temas yoluyla bu bireylerden bir başkasına HPV bulaşı gerçekleşebilir.

2.2.4. Sınıflandırma

HPV genotipleri, enfeksiyon meydana getirdikleri epitelyum hücresi tipine göre mukozal ve kutanöz olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenebilirler (Tablo 2). Mukozal tipler, anogenital bölgede malign ve benign lezyonların oluşmasına neden olabilirler. Kutanöz tipler ise, kutanöz ve plantar siğillerin oluşmasına neden olabilirler. Malignite meydana getirebilme yönünden ise HPV genotipleri yüksek riskli, olası yüksek riskli ve düşük riskli şeklinde 3 gruba ayrılarak incelenebilir (69). Malignite meydana gelmesinde etkili bulunan temel faktör ise, daha önce de bahsedildiği üzere, E6-E7 proteinlerinin tümör supresyon proteinleri üzerindeki etkileridir. Düşük riskli HPV genotipleri, genellikle genital bölgede siğil ve yenidoğan hastalarda respiratuar papillomatozis meydana getirebilir. Yüksek riskli HPV genotipleri ise skuamöz hücreli serviks kanseri gelişimine neden olabilirler (44). Yüksek riskli tipler arasında bulunan 16 ve 18 genotipleri, serviks malignitesi meydana gelme riskini 200 kat arttırırlar ve tüm serviks malignitelerinin %71'inde sorumlu etken olarak bulunurlar (70). Tip 16, en kanserojen HPV genotipi olarak kabul edilmektedir. Yüksek riskli HPV genotipleri sadece serviks malignitesine değil, aynı zamanda anogenital bölgede ve baş-boyun bölgesinde de malignite gelişmesine neden olabilirler. Malignite meydana getirebilme riski potansiyeline göre HPV genotipleri Tablo 3'ta sınıflandırılmıştır (71).

Tablo 2. Etkiledikleri Epitelyum Hücresine Göre HPV Genotiplerinin Sınıflandırılması

Grup	HPV Genotipleri
Mukozal tipler	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73
Kutanöz tipler	1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, 65

Tablo 3. Malignite Meydana Getirebilme Riski Potansiyeline Göre HPV Genotiplerinin Sınıflandırılması *(44) (72)*.

Malignite Riski	HPV Genotipi
Yüksek Riskli	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Olası Yüksek Riskli	26, 53, 66
Düşük Riskli	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72

2.2.5. Patogenez

Papillomavirüsler deride ve mukozal membranlarda bulunan çok katlı yassı epitelin bazal hücrelerine tutunurlar ve burada çoğalırlar. HPV çoğalması için epitelin bazal hücre tabakasının tutulması gereklidir. Enfeksiyonun gerçekleşebilmesi için küçük yaralanma ve sıyrık gibi bir epitel hasarı olmalıdır çünkü HPV bulaşı hasarlı epiteller aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca çok katlı yassı epitelin bazal hücreleri dışında diğer hücrelerde HPV çoğalması meydana gelmez (70).

2.2.6. Klinik

HPV enfeksiyonu bulunan hastaların büyük kısmında genellikle bir semptom görülmez. Bu hastalar ancak HPV DNA testi ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, HPV enfeksiyonu birbirinden farklı çok sayıda klinik tablonun meydana gelmesine de neden olabilir. Hastalar bazen asemptomatik olup iyi huylu bir klinik seyre sahiptir, bazense tedaviye direnç gösteren, nüks eden, HPV çoğalmasının olduğu, maligniteye dönüşebilen kötü huylu bir klinik seyre sahiptir. Klinik tablonun hastadan hastaya oldukça farklılık göstermesi hastanın immün sistem durumuna, lezyon lokalizasyonuna, epitel yapısına ve hastaya bulaşan HPV genotipine bağlıdır. HPV enfeksiyonu sonrasında birkaç ay içerisinde genital siğiller gözle görülür duruma ulaşırken, serviks malignitesinin gelişimi yıllarca sürebilir. HPV

enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen hastalıklar arasında en sık karşılaşılan malign hastalık serviks malignitesi, benign hastalık ise anogenital siğildir. Dünya çapında meydana gelen tüm malignitelerin %4-5'inde etken olarak HPV bulunur (1). HPV ile ilişkili bulunan hastalıklar Tablo 4'te yer almaktadır. HPV tipleri ve neden olduğu klinik prezantasyonlar ise Tablo 5'te yer almaktadır.

Tablo 4. HPV İle İlişkili Olan Hastalıklar *(73)*

1	Serviks malignitesi ve servikal intraepitelyal neoplazi
2	Anogenital premalign lezyonlar: (vulvar/vajinal/anal intraepitelyal neoplazi)
3	Anogenital yolun diğer maligniteleri (anüs, vulva, vajina, penis)
4	Genital siğiller
5	Rekürren respiratuar papillomatozis
6	Sino-nazal Papillomatozis
7	Baş-boyun bölgesi maligniteleri
8	Cilt lezyonları

Tablo 5. HPV Tipleri ve Neden Olduğu Klinik Prezantasyonlar *(72) (74)*

Kanser Tipi		**HPV Tipi**
Servikal Kanser	Kuvvetli ilişki	16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
	Orta derece ilişki	26, 53, 66
	Zayıf ilişki	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72
Vajinal Kanser		16,18,74
Vulvar Kanser	Kuvvetli ilişki	16
	Zayıf ilişki	6,11,61,62,64,67,70
Oral Kavite-Baş Boyun		
Oral papilloma		6,7,11,32,34,55,59,69,72,73
Oral, fokal epitelyal hiperplazi		13,32
Dudakta verruka		2,57
Konjonktival papilloma		11
Larengeal papillom		6,11
Larengeal karsinom		30
Özefageal papilloma		45
Özefageal skuamöz hücreli kanser		73
Anogenital		
Bowenoid papülloz		16,34,55
Düz kondilom		6,11,16,18,31,54,70
Ekzofitik kondilom		6,11
Kondiloma akuminata		6,11
Deri		
Epidermodisplazia verrusiformis		5,8,9,12,14,15,17,19,25,36,46,47,50

Verruka plantaris	1,49,60
Verruka plana	3,10,26,29,41
Kutanöz skuamöz hücreli kanser	41,48
Verruka vulgaris	2,4
Butcher's verruka	7

2.2.6.1. Deri Siğilleri

Deri siğilleri iyi huylu lezyonlardır. Ortam şartlarına ve kuruluğa karşı dirençli olduklarından, bulaş sıklıkla eşyalar veya otoinokülasyon yoluyla meydana gelir. Derinin bütün tabakalarında hipertrofi, akantozis, hiperkeratoz ve papillom meydana getirirler. Büyük kısmı kendiliğinden iyileşirler (1).

2.2.6.2. Anogenital Siğiller

Anogenital siğiller papüller olarak meydana gelirler. Anogenital siğiller daha çok cinsel olarak aktif, birden fazla cinsel partneri bulunan bireylerde meydana gelir. Dış genital siğiller ayrıca kondiloma akuminata şeklinde de adlandırılırlar. Bu siğiller oldukça bulaşıcıdır. Kuluçka süresi ortalama 3 hafta ile 8 ay arasındadır. Yassı veya derin plantar büyüme şeklinde ilerlerler. Bazen oldukça büyük boyutlara ulaşarak malign transformasyon geçirirler. Bu durumda, Buschke-Lowenstein malignitesi şeklinde adlandırılan deri malignitesi meydana gelir. Hastaların neredeyse %50'sinde lezyonlar iki veya daha fazla alana yerleşiktir. Genellikle hastalarda semptom meydana gelmez ancak semptomatik olanlarda kaşıntı, yanma, vajinal akıntı, kanama, cinsel ilişki sırasında ağrı meydana gelebilir. Vulvovajinal kondilom bulunan hastalarda nadiren de olsa disparoni gelişebilir ve ayrıca büyük lezyonlar üretra, vajina veya rektumda obstrüksiyona bağlı olarak klinik semptomların gelişmesine sebep olabilir. Perianal siğiller daha çok erkeklerle seks yapan erkeklerde görülür. Penil siğiller genellikle glans penis, penil şaft ve prepisyumda gelişir. Bütün genital siğillerin yaklaşık %90'ı 6 ve 11 genotipleri nedeniyle meydana gelir (1).

2.2.6.3. Epidermodisplazia Verrusiformis

İlk kez 1922 yılında tanımlanmış, nadir görülen genetik kökenli bir hastalıktır. Bu hastalar kutanöz HPV enfeksiyonu gelişimine karşı daha hassastır. Hastaların neredeyse %50'sinde, güneş maruziyeti daha çok olan deri alanlarında Bowen tipi karsinoma in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom meydana gelebilir (72).

2.2.6.4. Serviks Malignitesi

Serviks malignitesi sıklıkla servikal transformasyon zonu olarak isimlendirilen bölgeden köken alır. Bu zon, endoserviks kolumnar epiteli ile ektoserviks skuamöz epiteli arasında bulunur. HPV enfeksiyonunun malign transformasyona sebep olduğu yerler serviks, orofarinks, anüs gibi farklı epitel türlerinin dönüşüm yerleridir. Skuamöz hücreli karsinomlar servikal malignitelerin neredeyse %80'ini meydana getirir. Geriye kalanlar arasında ise en sık adenokarsinom görülür. Yüksek riskli HPV genotipleri, serviks malignitelerinin bütün histolojik tipleri için kuvvetli bir risk faktörüdür. 16 ve 18 genotipleri serviks malignitelerinin büyük kısmında pozitiftir. Skuamöz hücreli karsinom gelişimi için ciddi bir risk faktörü olan sigara, adenokarsinom ile herhangi bir ilişkiye sahip değildir. Pap-smear testini yaptırmış olmak, serviks malignitesinin erken tanısı için çok önemlidir (72).

2.2.6.5. Anal Malignite

Anal kanalda bulunan HPV spektrumu, servikste bulunana benzerdir. Anal malignitelerde en yaygın görülen HPV genotipi 16'dır. Servikste nadiren bulunan ancak anal kanalda sık görülen HPV genotipleri arasında 53, 58, 61 ve 70 yer alır. HPV 32 genotipi çoğunlukla oral mukozda bulunduğundan anal örneklerde tespit edilmesi anal- oral ilişki yoluyla enfeksiyonun gerçekleştiğini düşündürür (75). Anal malignitesi bulunan hastalarda anüste kanama, şişlik hissi, ağrı, akıntı, kaşıntı, defekasyon düzensizliği, dışkıda incelme belirtileri görülebilir. Anal kanama

hemoroid gibi nedenlerle karıştırılarak teşhisin gecikmesine sebep olabileceğinden, bu hastalarda rektal tuşe muayenesi atlanmamalıdır.

2.2.6.6. Penis, Vulva ve Vajina Maligniteleri

Persistan genital siğiller, çoğunlukla HPV 6 ve 11 genotipleri ile oluşur ve nadiren de olsa penis ve vulvada verrüköz karsinom gelişmesine neden olur. Vulva ve penis karsinomlarında HPV DNA pozitif olması, negatif olmasına göre daha iyi bir prognoz yansıtır. Vajinal malignitesi bulunan vakaların %90'ında HPV DNA pozitif olup, %70 ile en sık HPV genotip 16 görülür (76).

2.2.6.7. Baş ve Boyun Maligniteleri

Baş ve boynun skuamöz hücreli karsinomları oral kavite, orofarinks, nazofarenks, larenks ve hipofarenkste bulunur. Bu vakaların %23-35'inde HPV bağlantısı görülür. HPV tespit edilen vakalarda en sık 16 olmak üzere 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 genotipleri görülür. Alkol ve sigara kullanımı, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında yer alırlar (77). Onkojenik HPV genotipi bulunan bireylerde orofarinks ve oral kavite malignitesi meydana gelme riski 2-4 kat daha fazladır.

2.2.7. Tanı

Servikal ve genital bölgelerde bulunan lezyonların bazılarına fizik muayene esnasında tanı konulur. İleri değerlendirme içinse kolposkopik muayene, %3-5 asetik asit uygulamasıyla beyaz alan görüntülenmesi, sitolojik ve histopatolojik araştırma yapılabilir. HPV varlığı, servikovajinal hücrelerdeki değişiklikleri inceleyen ve Papanicolau boyası kullanılan bir teknik olan pap smear tarama testiyle araştırılabilir. Pap smear testi ile nükleer atipi, matürasyon gecikmesi, hiperkeratoz, parakeratoz ve yüksek dereceli sitolojik değişiklikler tespit edilerek serviks malignitelerine erken tanı konabilir. Pap smear testi normal gelmeyen bireylerde, malignite gelişimiyle ilişkili bulunan yüksek riskli HPV genotipi varlığı araştırılmalıdır. HPV

enfeksiyonlarının büyük kısmı latent veya subklinik olarak bulunduğundan, tanıda virolojik teknikler daha sık kullanılır (78).

Standart hücre kültürleri HPV için uygun değildir. Ayrıca serolojik testler tanı için yeterli duyarlılığa sahip değildir. HPV enfeksiyonu bulunan hücrelerde immünhistokimyasal tekniklerle HPV kapsid antijeninin tespit edilmesi yalnızca prodüktif enfeksiyon döneminde faydalıdır ve düşük bir duyarlılığa sahiptir. İmmün yanıt yıllarca devam ettiğinden akut ve geçirilmiş enfeksiyon arasında antikor testleri ile ayrım yapılamaz. Bu sebeplerle, kesin tanı sadece HPV DNA'nın doğrudan tespit edilmesi ile konulabildiğinden, HPV tanısında moleküler yöntemler önemli bir yere sahiptir.

2.2.7.1. Tanıda Moleküler Yöntemler

HPV enfeksiyonu kesin tanısı için viral nükleik asitin saptanması, yani HPV DNA'nın doğrudan tespit edilmesi gereklidir. Bunun için çeşitli teknikler bulunmaktadır (78).

a. Doğrudan Hibridizasyon Teknikleri

Bu teknikler arasında; southern blot hibridizasyon, dot-blot hibridizasyon, in-situ hibridizasyon ve floresans in situ hibridizasyon yer alır. Bu testler ilk HPV çalışmalarında kullanılmıştır. Bu tekniklerin sağladığı bilgi kalitesi iyidir. Dezavantajları arasında ise zaman alması, duyarlılığın düşük olması, saflaştırılmış DNA gereksiniminin fazla olması yer alır.

b. Sinyal Amplifikasyon Teknikleri

Bu tekniklerde hedef DNA veya RNA doğrudan kopyalanmaz. Bunun yerine, bu moleküllerden sağlanan sinyaller arttırılarak ölçülür.

c. Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri

HPV tanısında kullanılan teknikler arasında en duyarlı olan test, Polymerase Chain Reaction (PCR) olarak bilinir ve referans test olarak kullanılır. HPV araştırmasında en sık kullanılan teknikler arasında yer alır. Bu teknik, az miktarda örnekte bile HPV araştırması yapılabilir. Ayrıca çok düşük viral yük dahi tespit edilebilir. Virüs DNA'sında bulunan hedef gen alanlarının replikasyonu temeline

dayanan bir tekniktir. Bu tekniğin sensitivitesi ve spesifitesi bazı faktörlerden etkilenir. Bunlar arasında; kullanılan DNA polimeraz performansı, kullanılan primerler, numune miktarı, reaksiyon şartları ve çalışılan HPV DNA genotipi yer alır. Prosedür sırasında kontaminasyon gerçekleşirse sonuçlar hatalı pozitif gelebilir (78).

2.2.8. Korunma

HPV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik seyreder. Bu da enfeksiyon bulunan kişilerin fark edilememesine ve enfeksiyonun daha da yayılmasına neden olur. Bu nedenle HPV enfeksiyonunun daha fazla yayılmasının önüne geçilebilmesi ve hasta sayısının azaltılabilmesi için enfeksiyondan korunma yöntemleri uygulanmalıdır.

2.2.8.1. Primer Korunma Yöntemleri

Sünnet; Araştırmalara göre sünnet, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklarda olduğu gibi, HPV enfeksiyonu açısından da koruyuculuk sağlayabilir (79).

Cinsel Partner; Cinsel partner sayısı arttıkça, cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşma riski de artar. Cinsel ilişki başlangıcının mümkün olduğu kadar ileri yaşta olması da HPV enfeksiyonu açısından koruyuculuk sağlar. Genital siğili bulunan bireyler, bu durumu cinsel partnerine mutlaka belirtmeli ve partneri de bu nedenle muayeneden ve taramadan geçirilmelidir. Herhangi bir lezyon veya bulgu olmasa dahi, HPV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik seyrettiğinden, partnerlerin birinde HPV varsa diğer partner HPV açısından mutlaka araştırılmalıdır (80).

Kondom; Genital herpes ve siğiller gibi deriden deriye temas aracılığıyla bulaşan hastalıklara karşı düşük, genitoüriner salgılar yoluyla bulaşan enfeksiyonlara karşı ise yüksek bir koruyuculuğa sahiptir, devamlı ve doğru kondom kullanımı ile HPV enfeksiyonu riskinin büyük oranda azaldığı görülmüştür (80).

Genital Alan Tıraşı; Genital alan tıraşının cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşma riskini arttırdığı gösterilmiştir. HPV bulaşı hasarlı epitelden meydana geldiği için, genital alan tıraşı sırasında derinin hasar görmesi hücrelere HPV girişini kolaylaştırabilir (81).

Sigara; Sigara ile HPV enfeksiyonu açısından bazı ilişkiler bulunmaktadır. Sigara kullanan kişilerde HPV enfeksiyonu prevalansı daha fazladır, genital siğil remisyonu daha zor sağlanır ve rekürrens riski daha yüksektir (82).

2.2.8.2. Aşı

a. Kullanımda Bulunan HPV Aşıları

Maligniteye karşı üretilen ilk aşı HPV aşısıdır. HPV aşısı, mortaliteye dahi neden olabilen serviks malignitesi gelişimine sebep olan HPV enfeksiyonunu engellemektedir. Yüksek düzeyde nötralizan antikor gelişmesini ve hücresel immün cevabın uyarılmasını sağlar, aşılarda virüs benzeri partiküller bulunur ancak viral DNA bulunmaz. HPV aşılarında bulunan virüs benzeri partiküller, HPV virüsünde bulunan majör kapsid proteini L1 ile aynıdır. Fakat aşıda bulunan virüs benzeri partiküller bir kişide enfeksiyon yapmak için lazım olan genetik materyallere sahip değildir. Yani aşı sonrasında enfeksiyon meydana gelmez. Virüs benzeri partiküller ve HPV arasında bulunan yapısal benzerlik, bireyde HPV enfeksiyonu gelişmeden immün cevabın meydana gelmesini sağlar (83).

Günümüzde kullanımda bulunan 3 HPV aşısı vardır. Bunlardan Cervarix, 2 valanlıdır. Diğer ikisi ise 4 ve 9 valanlı olan Gardasil aşılarıdır. 2 valanlı Cervarix aşısı 2009 yılında kullanıma girmiştir, servikal kanserlerin %70'inden sorumlu olan HPV 16- 18'e karşı etkilidir. 10-25 yaş arası kadınlara uygulanmaktadır. Dört valanlı Gardasil aşısı 2006 yılında kullanıma girmiştir ve ek olarak genital siğillerin %90'ından sorumlu HPV 6 ve 11'e de etkilidir. 9-26 yaş arası kadınlara ve erkeklere uygulanmaktadır. 9 valanlı Gardasil aşısı ise 2014 yılında kullanıma girmiştir. Ek olarak servikal kanserlerin yüzde 20 sinden sorumlu HPV 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı da koruma sağlar. 9-45 yaş arası kadınlara ve erkeklere kullanılmaktadır (84).

b. HPV Aşı Uygulamaları

Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), rutin aşı uygulamaları üzerine tavsiyeler ve kılavuzlar üreten, Amerikan CDC bünyesinde bulunan bir kuruluştur. HPV aşısı üzerine ACIP'ın son önerileri 2021 yılında yayınlanmıştır (85). Buna göre, HPV aşılarına 9 yaşından itibaren başlanabilir. 26 yaşına kadar HPV aşısı yapılmamış olan herkese aşı yapılması tavsiye edilmektedir. 26 yaşından büyük olan kişilere rutin olarak aşı yapılması tartışmalıdır. Çünkü 27-45 yaş arasında bulunan kişilerin çoğu yüksek ihtimalle HPV'ye maruz kaldığı için aşıdan fayda görme

ihtimalleri azdır. Fakat bu grup hekim kararı ile aşılanabilir. 45 yaşın üzerindeki bireylere ise HPV aşı uygulaması yoktur.

15 yaşından önce HPV aşısına başlanan kişilere 6-12 ay arayla iki doz HPV aşısı yapılır. Eğer iki doz arasında <5 ay olursa üçüncü doz HPV aşısı da yapılır. 15-26 yaş arasındaki kişilere ve immün sistem supresyonu olan kişilere üç doz HPV aşısı yapılır. Aşılar 0, 1-2 ve 6. ayda yapılır. 9-26 yaş arasında immün sistem supresyonu olan kişilere üç doz HPV aşısı yapılır. Aşı programı bir nedenle kesintiye uğrarsa, aşı programına baştan başlanmaz, kaldığı yerden devam edilir (85). HIV ile yaşayan bireylerin de HPV bulaşı açısından büyük risk taşıdıkları dikkate alındığında, aşılama programlarına zamanında alınmaları, olası malignitelerin önüne geçilmesi için büyük önem taşımaktadır. Dünya genelinde, yaklaşık olarak 141 ülkede rutin aşılama programında HPV aşısı yer almaktadır. Ülkemizde ise rutin aşılama programında HPV aşısı yer almamaktadır.

c. Hamilelikte HPV Aşısı

Hamilelikte B kategorisinde kabul edilmesine rağmen, HPV aşısının yapılması tavsiye edilmemektedir. Emziren kadınlara ise HPV aşısı yapılabilir (85). HPV aşısı başlandıktan sonra hamile olduğu tespit edilenlere, ikinci ve/veya üçüncü doz aşılar, hamilelik bittikten sonra yapılmalıdır. Bununla birlikte, HPV aşısı yapıldıktan sonra hamilelik tespit edilirse paniğe kapılmadan hekim ile iletişime geçilmelidir. Böyle bir durumda hamileliğin sonlandırılmasına ihtiyaç yoktur. HPV aşısı yapılmadan önce ise rutin olarak hamilelik testi yapılmasına ihtiyaç yoktur.

2.2.9. Tedavi

Güncel HPV tedavi seçenekleri arasında sitotoksik ve cerrahi tedavi yer almaktadır. Lezyon lokalizasyonu, büyüklüğü ve yapısına göre uygulanacak tedavi yöntemine karar verilir. HPV enfeksiyonu nedeniyle oluşan siğiller estetik şikâyete neden olduğunda veya sayısı arttığında tedavi edilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında; antiviral ajanlar (örneğin, sidofovir), antiproliferatif ajanlar (örneğin, podofilin, podofilotoksin, 5-flourasil, trikloroasetik asit), immün modülatörler (örneğin, sistemik ve lokal interferon alfa, imikuimod), sıvı nitrojenle dondurarak ya

da lazerle çıkarma, fotodinamik terapi ile doku yıkımı, eksizyonel yaklaşımlar (örneğin, elektrocerrahi, küret, makas, bistüri) bulunur. Epitelin bazal katmanlarında viral DNA ya da virüs kalabildiğinden tedavi sonrasında rekürrens sık görülür. Malignite bulunması durumunda ise kemoterapi, radyoterapi ve radikal cerrahi tedaviler gündeme gelmelidir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca incelenmiştir. Araştırmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına 26.02.2024 tarihli toplantıda HNEAH-KAEK 2024/18 – 4321 karar numarasıyla onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

Yapmış olduğumuz çalışmada HIV ile enfekte bireylerin anal bölge HPV enfeksiyonunu ve anal sitolojilerini değerlendirildi. Çalışma, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 15.03.2024 ile 15.05.2024 tarihleri arasında başvuran HIV ile yaşayan bireylerde yapıldı. Çalışmamız tek merkezli, prospektif tanımlayıcı/kesitsel bir araştırmadır. Hastalara taramanın anal bölgeden yapılacağı, anüsten swap yardımıyla sürüntü örneği alınacağı hem sözel olarak anlatılmış hem de bilgilendirilmiş olur formu doldurtularak onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Edinsel immün yetmezlik virüsü ile enfekte olmak
- Akıl sağlığı yerinde olmak
- 18 yaş üzeri kadın ve 18 yaş üzeri erkek olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaş altında olmak
- Akıl sağlığı yerinde olmamak
- Gebe ya da emziren kadın olmak

Çalışmaya kriterlere uyan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 189 HIV ile yaşayan birey dahil edildi. Hastalara çalışma detaylı olarak anlatıldı. Hastaların adı-soyadı, anemnez bilgileri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi, medeni hal, sigara, alkol, madde kullanımı, kronik hastalıklar, geçirdiği operasyonlar, düzenli kullandığı ilaçlar, cinsel yönelim, anal kanama öyküsü, anogenital bölge patolojileri, son 10 yıl içerisindeki cinsel partner sayısı, sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalık anamnezleri, HIV tanı süreleri, ART kullanım durumları, HPV aşılanma durumu) sorgulandı. Hastalarda cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklardan (CYBH) gonore, klamidya, üreoplazma, mikoplazma enfeksiyonları araştırıldı. Hastaların cinsiyetleri kaydedilirken, doğumsal cinsiyetleri dikkate alındı.

Hastane veri sisteminden hastaların güncel HIV RNA sonuçları, CD4 lenfosit sayıları, HIV tanı süreleri, ART kullanım durumları, geçirmiş oldukları sifiliz ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara dair laboratuvar verileri araştırıldı. Kullandıkları ilaçlar ve kronik hastalıklara ulaşılarak çalışmada kullanılmak üzere kayıt altına alındı. Hastaların cinsel partner sayıları geriye dönük 10 seneye kadar sorgulandı ve 3 gruba ayrıldı. Son 1 senede, son 5 senedeki ve son 10 senedeki partner sayıları ayrı ayrı sorgulandı.

3.3. ÖRNEK ALMA YÖNTEMİ

Çalışma, polikliniğe başvuran HIV pozitif bireyler arasında yapıldı ve hastalar poliklinik vizitleri esnasında sedyeye Sims pozisyonunda yatırıldı. Hastaların rektum inspeksiyon muayenesi yapılarak varsa anogenital lezyonları not edildi.

Dacron swab çubuğu yardımıyla anüse, yaklaşık 3-4 cm kadar girildi ve 2 dakika boyunca swab çubuğu 360 derece geniş açıyla tek yönde döndürülerek anal kanal duvarlarından yeterli hücre toplanmaya çalışıldı. Dacron swab anüsten çıkarılarak, Thin Prep® PreservCyt Solution® markalı sıvı solüsyon içine çubuk sokuldu, yavaşça çalkalanarak dairesel hareketlerle toplanan hücrelerin solüsyona daha iyi aktarılması sağlandı.

3.4. HPV PCR ANALİZ YÖNTEMİ

Toplanan ve solüsyon içine alınan hücrelerin HPV PCR tespitinde DNA ekstraksiyonu için birinci aşamada Aptima-Panther™ System kullanılarak yüksek riskli-HPV saptaması yapıldı. Pozitif sonuçların tiplendirmesi için ikinci aşamada Seegene®(Seul,Kore) marka tam otomatize Anyplex II 28 HPV sistemi kullanıldı. Bu sistem birkaç aşamadan oluşan tam otomatize cihazlardan oluşmaktaydı. ThinPrep® PreservCyt Solution® marka solüsyon kabı, VCMS'li (Vial Cap Management System) STARlet IVD cihazına yerleştirildi ve otomatik olarak kapak çıkarma, alikotlama ve yeniden kapaklama gibi ön analiz adımları gerçekleştirildi. Solüsyon içinden alınan sıvı bazlı örnekler ektraksiyon ve PCR analizi için STARlet IVD cihazında otomatize olarak vortekslendi. İşlem sonunda örnekler Real Time PCR yapılmak üzere CFX96 TM thermocycler (Biorad®) cihazına yerleştirildi. Real time PCR analizinin sonuçları bilgisayara entegre program üzerinden görüntülenerek kaydedildi. Anyplex II 28 HPV cihazı, tek bir solüsyondan 28 HPV tipini aynı anda tespit edebilmektedir. Bunların 17 tanesi Yüksek Risk HPV (HR-HPV) tipini (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 69, 73, 82), 3 tanesi Olası Yüksek Risk HPV tipini (HPV 26, 53, 66) ve 8 tanesi Düşük Risk HPV (LR- HPV) tipini (HPV 6, 11, 40, 43, 44, 54, 61, 70) oluşturmaktadır (87). Yaptığımız çalışma tasarımında HPV tipleri sınıflandırılırken bu gruplama dikkate alınarak HR-HPV, olası HR-HPV ve LR-HPV gruplarına ayrılmıştır.

Anyplex cihazı pozitif örneklerden semikantitatif olarak viral yük hakkında bilgi sağlamaktadır. Amplifikasyon seviyesi PCR işlemi sırasında 30, 40 ve 50 döngüde tekrar tekrar ölçüldü. Çalışmada Anyplex yazılımı kullanılarak, PCR veri eğrisi yüksek sayıda (+++), orta sayıda (++) ve düşük sayıda (+) kopya şeklinde veri analizi yapıldı. Bunlar sırasıyla 100.000'den fazla kopya/reaksiyon (mikrolitre başına 20.000 DNA kopyası), 100.000 kopya/reaksiyon ile 100 kopya/reaksiyon (mikrolitre başına 20 DNA kopyası) ve 100 kopya/reaksiyondan düşük olarak semikantite edildi (88). Bu sayede birden fazla HPV tipi tespit edildi. Viral yük ölçümleri PCR veri eğrisi ile değerlendirilerek multipl HPV sonuçları kaydedildi.

3.5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Thin Prep® PreservCyt Solution® markalı sıvı solüsyona alınan materyaller yaymaları yapılarak incelemeye hazır hale getirildi. Numuneler iki uzman patolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Sitolojik sınıflandırması aynı saptanmayan numune numaraları taraflarına bildirilerek tekrar değerlendirme sağlanmış ve uzlaşıya varılan sonuç kaydedilmiştir.

Anal kanser taramalarında kullanılan 2014 Bethesda Sistemi'ne göre sitolojik değerlendirme yapıldı (89);

- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif
- Skuamöz hücre anomalileri
    - Atipik skuamöz hücreler
        - Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US)
        - HSIL açısından şüpheli atipik skuamöz hücreler (ASC-H)
    - Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
    - Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
    - Skuamöz hücreli karsinom (SCC)

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, %25 çeyreklik ve %75 çeyreklik tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda "Mann Whitney U-Testi", kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da "Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 189 HIV ile yaşayan birey dahil edildi. Anal taramalarında HR-HPV sonucu pozitif çıkan 23 kişi (%12,2) tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 20-78 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaşın 40 ±13 olduğu belirlendi. Hastaların %92,6'sı (175 kişi) erkek, %7,4'ü (14 kişi) kadındı. Hastaların %65,6'sı bekar (124 kişi) ve %34,4'ü (65 kişi) evli idi. Eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde lisans mezunlarının %42,3 (80 kişi) ile ağırlıkta olduğu belirlendi. Çalışma durumuna bakıldığında ise hastaların %79,4'ü (150 kişi) bir meslek grubunda çalışıyordu. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 6. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)		**Hasta sayısı**
Cinsiyet, n(%)		
Erkek		175 (92,6)
Kadın		14 (7,4)
HR-HPV, n (%)		
Pozitif		23 (12,2)
Negatif		166 (87,8)
Yaş (yıl)		
	Ortalama ± SS	40±13
	Medyan (Q25-Q75)	38 (30-51)
18-24 yaş		17 (9)
25-34 yaş		60 (31,7)
35-44 yaş		48 (25,4)
45-54 yaş		30 (15,9)
55-64 yaş		27 (14,3)
65-74 yaş		5 (2,6)
75-84 yaş		2 (1,1)
Eğitim düzeyi, n(%)		
İlkokul		21 (11,1)
Ortaokul		30 (15,9)
Lise		32 (16,9)
Ön lisans		15 (7,9)
Lisans		80 (42,3)
Yüksek lisans		11 (5,8)
Meslek, n(%)		
Çalışmıyor		23 (12,2)
Çalışıyor		150 (79,4)
Öğrenci		16 (8,5)
Medeni durum, n(%)		
Bekar		124 (65,6)

Evli	65 (34,4)

Hastaların %58,2'sinin (110 kişi) sigara kullandığı, %2,6'sının (5 kişi) bıraktığı ve %39,2'sinin (74 kişi) sigara kullanmadığı tespit edildi. Alkol kullanım oranı %52,4 (99 kişi) iken madde kullanım oranı %18,5 (35 kişi) idi. Cinsel davranışlara bakıldığında ise hastaların %63,5'inde (120 kişi) MSM ilişki mevcuttu, %36,5'inde (69 kişi) MSM ilişki yoktu. MSM ilişki olan grup ayrıca incelendiğinde; katılımcıların %22,2'sinin (42 kişi) biseksüel, %40,2'sinin (76 kişi) homoseksüel, %1,1'inin ise (2 kişi) transseksüel olduğu belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Sosyal Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	**Hasta sayısı**
Sigara, n(%)	
İçmiyor	74 (39,2)
İçiyor	110 (58,2)
Bırakmış	5 (2,6)
Alkol, n(%)	
Kullanmıyor	90 (47,6)
Kullanıyor	99 (52,4)
Madde kullanımı, n(%)	
Kullanmıyor	154 (81,5)
Kullanıyor	35 (18,5)
MSM, n(%)	
MSM ilişki yok	69 (36,5)
MSM ilişki var	120 (63,5)
Cinsel yönelim, n(%)	
Biseksüel	42 (22,2)
Heteroseksüel	69 (36,5)
Homoseksüel	76 (40,2)
Transseksüel	2 (1,1)
Son 1 senedeki partner sayısı, n(%)	
Yok	12 (6,3)
1-5	115 (60,8)
6-10	28 (14,8)
10 üzeri	34 (18)
Son 5 senedeki partner sayısı, n(%)	
Yok	5 (2,6)
1-5	74 (39,2)
6-10	37 (19,6)
10 üzeri	73 (38,6)
Son 10 senedeki partner sayısı, n(%)	
Yok	1 (0,5)
1-5	41 (21,7)
6-10	35 (18,5)
10 üzeri	112 (59,3)

Partner sayıları incelendiğinde ise son bir senede partneri olmayan 12 (%6,3), son beş senede partneri olmayan 5 (%2,6) ve son on senede ise partneri olmayan bir (%0,5) hasta olduğu belirlendi. Son bir senedeki partner sayısı 1-5 arasında olan hastalar büyük çoğunluktaydı ve %60,8 (115 kişi) idi. Son on senedeki partner sayısı 10 üzerinde olan hastalar büyük çoğunluktaydı ve %59,3 (112 kişi) idi. Hastaların sosyal özelliklerinin dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır.

Hastaların HIV tanı süreleri ortalama 3,7 yıldı. Hastaların %6,9'unun (13 kişi) ART kullanmadığı belirlendi. Bu grubunun verileri incelendiğinde, hepsinin yeni tanı almış ve henüz ART başlanmamış hastalar olduğu tespit edildi. ART tedavisi altında olanların oranı %93,1 (176 kişi) idi. ART dışında düzenli ilaç kullananların oranı %27 (51 kişi) olarak belirlendi (Tablo 8).

Hastaların %74,1'inde (140 kişi) HIV hariç herhangi bir kronik rahatsızlık görülmezken, %18,5'inde (35 kişi) bir, %5,3'ünde (10 kişi) iki ve %2,1'inde (4 kişi) üç kronik hastalık olduğu belirlendi (Tablo 8).

Hastaların %37,6'sının (71 kişi) sifiliz anamnezi olduğu, %62,4'ünün (118 kişi) sifiliz geçirmediği tespit edildi. Çalışmadaki hastaların %21,7'sinin (41 kişi) CYBH geçirdiği görüldü (Tablo 8).

Çalışmaya alınan tüm hastaların yalnızca %2,6'sının (5 kişi) HPV aşısı olduğu görüldü. Bu hastalar ayrıca incelendiğinde tümünün 9 valanlı HPV aşısı olduğu ve hepsinin tüm dozları tamamladığı tespit edildi. Klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8. Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	**Hasta sayısı**
HIV tanı süresi (yıl)	
Ortalama ± SS	3,7±2,6
Medyan (Q25-Q75)	3 (2-5)
	n (%)
1 yıldan az	45 (23,8)
1-5 yıl	97 (51,3)
5 yıldan fazla	47 (24,9)
ART, n(%)	
Kullanmıyor	13 (6,9)
Kullanıyor	176 (93,1)
ART hariç düzenli ilaç, n(%)	
Yok	138 (73)
1 adet	29 (15,3)
2 adet	14 (7,4)
3 adet	4 (2,1)
3'ten fazla	4 (2,1)
HIV hariç kronik hastalık, n(%)	
Yok	140 (74,1)
1 hastalık	35 (18,5)
2 hastalık	10 (5,3)
3 hastalık	4 (2,1)
Sifiliz, n(%)	
Negatif	118 (62,4)
Pozitif	71 (37,6)
HPV aşısı, n(%)	
Olmamış	184 (97,4)
Olmuş	5 (2,6)
CYBH, n(%)	
Yok	148 (78,3)
Geçirmiş	41 (21,7)

Hastaların 1. derece akrabalarında kolon kanseri görülme oranı %14,3 (27 kişi) idi. Hastaların %36'sında (68 kişi) anal kanama öyküsü vardı. Hastaların %15,9'unun (30 kişi) anal siğil, %38,1'inin (72 kişi) anal bölgede hemaroid, fissür, fistül, apse vb. patoloji, %23,8'inin (45 kişi) peniste siğil var ya da geçirmiş olduğu tespit edildi. Anorektal operasyon geçiren hasta oranı ise %11,1(21 kişi) idi. Hastaların anogenital özgeçmişlerin dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. Hastaların Anogenital Özgeçmişlerinin Dağılımı

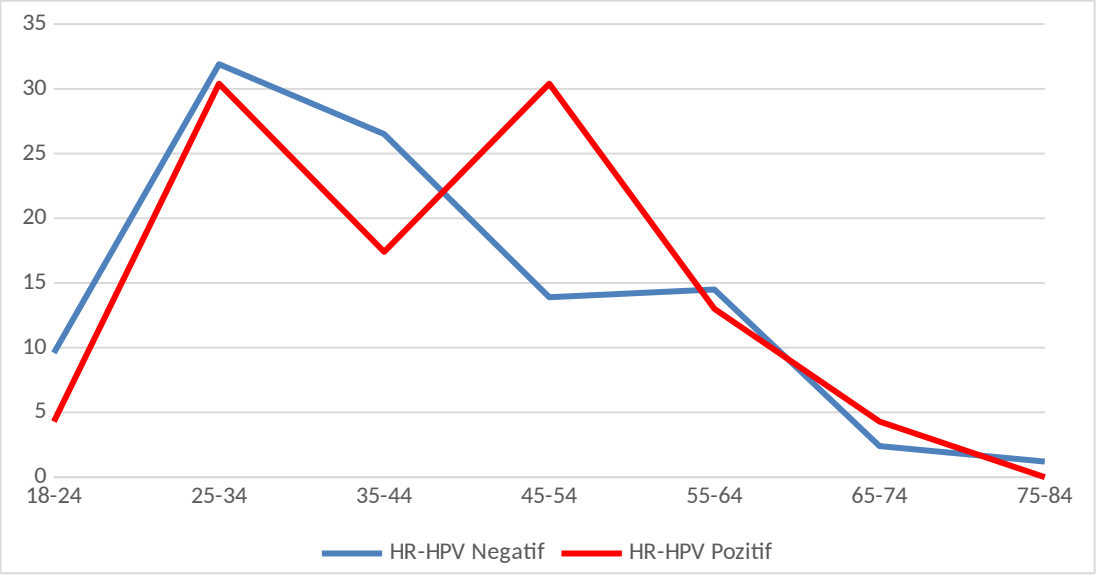
Değişkenler (N=189)	**Hasta sayısı**
1.derrece akrabada kolon CA, n(%)	
Yok	162 (85,7)
Var	27 (14,3)
Anal kanama öyküsü, n(%)	
Yok	121 (64)
Var	68 (36)
Anal siğil	
Yok	159 (84,1)
Var ya da geçirmiş	30 (15,9)
Anal bölgede Hemaroid, Fissür, Fistül, Apse vb Patoloji, n(%)	
Yok	117 (61,9)
Var ya da geçirmiş	72 (38,1)
Peniste siğil, n(%)	
Yok	144 (76,2)
Var ya da geçirmiş	45 (23,8)
Anorektal operasyon, n(%)	
Geçirmemiş	168 (88,9)
Geçirmiş	21 (11,1)

Hastalardan CD4 sayısı >200 hücre /mm^3 olanların oranı %92,6 (175 kişi), CD4 sayısı <100 hücre /mm^3 olanların oranı %3,7 (7 kişi) olarak saptandı. Ortalama CD4 sayısı ise 729,1 hücre /mm^3 olarak belirlendi. HIV-RNA sayısı <20 kopya/mL olanların oranı %82,5 (156 kişi) olduğu görüldü. HIV-RNA >20 kopya/mL olanların oranı %17,5 (33 kişi) idi, bu 33 kişiden 13 tanesi ART kullanmıyordu. Hastaların CD4 ve HIV-RNA değerlerinin dağılımı Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler (N=189)		**Hasta sayısı**
CD4 sayısı (hücre /mm^3)		
	Ortalama ± SS	729,1±382,5
	Medyan (Q25-Q75)	692 (487-968)
		n(%)
<100		7 (3,7)
100-200		7 (3,7)
>200		175 (92,6)
HIV-RNA (kopya/mL)		
	Ortalama ± SS	81200±169501,9
	Medyan (Q25-Q75)	197 (89-23743)
		n(%)
<20		156 (82,5)
>20		33 (17,5)

Çalışma sonuçlarına göre HR-HPV pozitif saptanan hastaların tümü erkek, %56,5'i bekar ve %39,1'i lisans mezunuydu. HR-HPV pozitif olan bireylerin yaş ortalaması 43±14 olarak bulundu ve 25-34 ve 45-54 yaş olmak üzere iki kez pik yaptığı belirlendi (Şekil 2). HR-HPV gruplarına göre demografik özelliklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. Çalışma kapsamındaki hastaların anal HR-HPV tarama sonuçlarına göre demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 11'de yer almaktadır.



Şekil 2. Anal HR-HPV Pozitiflik Oranlarının Yaşa Göre Dağılım Grafiği

Tablo 11. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	HR-HPV Negatif (n=166)	HR-HPV Pozitif (n=23)	p-değeri
Cinsiyet, n(%)			0,224
Erkek	152 (91,6)	23 (100)	
Kadın	14 (8,4)	0 (0)	
Yaş			0,358
Ortalama ± SS	40±13	43±14	
Medyan (Q25-Q75)	37 (30-50)	43 (29-52)	
18-24 yaş	16 (9,6)	1 (4,3)	
25-34 yaş	53 (31,9)	7 (30,4)	
35-44 yaş	44 (26,5)	4 (17,4)	0,494
45-54 yaş	23 (13,9)	7 (30,4)	
55-64 yaş	24 (14,5)	3 (13)	
65-74 yaş	4 (2,4)	1 (4,3)	
75-84 yaş	2 (1,2)	0 (0)	
Eğitim düzeyi, n(%)			0,371
İlkokul	18 (10,8)	3 (13)	
Ortaokul	25 (15,1)	5 (21,7)	
Lise	29 (17,5)	3 (13)	
Ön lisans	15 (9)	0 (0)	
Lisans	71 (42,8)	9 (39,1)	
Yüksek lisans	8 (4,8)	3 (13)	
Meslek, n(%)			0,989
Çalışmıyor	20 (12)	3 (13)	
Çalışıyor	132 (79,5)	18 (78,3)	
Öğrenci	14 (8,4)	2 (8,7)	
Medeni durum, n(%)			0,456
Bekar	111 (66,9)	13 (56,5)	
Evli	55 (33,1)	10 (43,5)	

HR-HPV pozitif olan hastalardan sigara içenlerin oranı %78,3 içmeyenlerin oranı %21,7 olarak belirlendi. Aralarında yaklaşık 4 kat fark olduğu görüldü. Cinsel yönelime bakıldığında HR-HPV pozitif olan 23 kişiden 19'unda (%82,6) MSM ilişki mevcuttu ve yaş ortalamaları 42,7 idi. Bu sonuç ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. MSM grupta, MSM olmayan gruba göre 5 kat daha fazla HR-HPV pozitifliği tespit edildi. Transseksüel hastalarda (2 kişi) HR-HPV

pozitifliğine rastlanmadı. Tarama sonucu pozitif hastaların %56,5'i homoseksüeldi. HR-HPV gruplarına göre son 10 senedeki partner sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0,05$). Diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. Anal HR-HPV tarama sonuçlarına göre sosyal özelliklerinin dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 12. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Sosyal Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	**HR-HPV Negatif (n=166)**	**HR-HPV Pozitif (n=23)**	**p-değeri**
Sigara, n(%)			0,104
İçmiyor	69 (41,6)	5 (21,7)	
İçiyor	92 (55,4)	18 (78,3)	
Bırakmış	5 (3)	0 (0)	
Alkol, n(%)			0,491
Kullanmıyor	77 (46,4)	13 (56,5)	
Kullanıyor	89 (53,6)	10 (43,5)	
Madde kullanımı, n(%)			0,149
Kullanmıyor	138 (83,1)	16 (69,6)	
Kullanıyor	28 (16,9)	7 (30,4)	
MSM, n(%)			0,080
MSM ilişki yok	64 (38,6)	4 (17,4)	
MSM ilişki var	102 (61,4)	19 (82,6)	
Cinsel yönelim, n(%)			0,187
Biseksüel	36 (21,7)	6 (26,1)	
Heteroseksüel	65 (39,2)	4 (17,4)	
Homoseksüel	63 (38)	13 (56,5)	
Transseksüel	2 (1,2)	0 (0)	
Son 1 senedeki partner sayısı, n(%)			0,571
Yok	10 (6)	2 (8,7)	
1-5	104 (62,7)	11 (47,8)	
6-10	23 (13,9)	5 (21,7)	
10 üzeri	29 (17,5)	5 (21,7)	
Son 5 senedeki partner sayısı, n(%)			0,797
Yok	4 (2,4)	1 (4,3)	
1-5	67 (40,4)	7 (30,4)	
6-10	32 (19,3)	5 (21,7)	
10 üzeri	63 (38)	10 (43,5)	
Son 10 senedeki partner sayısı, n(%)			**0,008**
Yok	**0 (0)**	**1 (4,3)**	
1-5	**40 (24,1)**	**1 (4,3)**	
6-10	**31 (18,7)**	**4 (17,4)**	
10 üzeri	**95 (57,2)**	**17 (73,9)**	

HIV tanı süresi, ART kullanımı, ART hariç ilaç kullanımı, kronik hastalıkların eşlik etmesi ve sifiliz varlığı ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. CYBH ve HR-HPV pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0,05$). HR-HPV pozitif hastanın %56,5'inin HIV tanı süresi 1-5 yıl arasındaydı. HPV aşısı olan iki kişinin HR-HPV sonucu pozitifti. Bu hastalardan birinin hekim önerisiyle anal kondilom tespit edildikten sonra aşılandığı diğerinin ise herhangi bir şikâyeti olmadan kendi isteğiyle aşılandığı tespit edildi. Hastaların anal HR-HPV tarama sonuçlarına göre klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 13'te yer almaktadır.

Tablo 13. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	**HR-HPV Negatif (n=166)**	**HR-HPV Pozitif (n=23)**	**p-değeri**
HIV tanı süresi (yıl)			0,298
Ortalama ± SS	3,5±2,3	4,6±4,2	
Medyan (Q25-Q75)	3 (2-5)	3 (2-6)	
n(%)			
1 yıldan az	41 (24,7)	4 (17,4)	
1-5 yıl	84 (50,6)	13 (56,5)	0,738
5 yıldan fazla	41 (24,7)	6 (26,1)	
ART, n(%)			1,000
Kullanıyor	12 (7,2)	1 (4,3)	
Kullanmıyor	154 (92,8)	22 (95,7)	
ART hariç düzenli ilaç, n(%)			0,691
Yok	122 (73,5)	16 (69,6)	
1 adet	24 (14,5)	5 (21,7)	
2 adet	13 (7,8)	1 (4,3)	
3 adet	3 (1,8)	1 (4,3)	
3'ten fazla	4 (2,4)	0 (0)	
HIV hariç kronik hastalık, n(%)			0,831
Yok	124 (74,7)	16 (69,6)	
1 hastalık	30 (18,1)	5 (21,7)	
2 hastalık	9 (5,4)	1 (4,3)	
3 hastalık	3 (1,8)	1 (4,3)	
Sifiliz, n(%)			0,076
Negatif	108 (65,1)	10 (43,5)	
Pozitif	58 (34,9)	13 (56,5)	
HPV aşısı, n(%)			0,113
Olmamış	163 (98,2)	21 (91,3)	
Olmuş	3 (1,8)	2 (8,7)	
CYBH, n(%)			**0,003**
Negatif	**136 (81,9)**	**12 (52,2)**	
Pozitif	**30 (18,1)**	**11 (47,8)**	

CD4 sayısı, HIV-RNA sonucu ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. HR-HPV pozitif %87 (20 kişi) hastanın HIV-RNA sonucu 20 kopya/ml'nin altındaydı ve CD4 sayısı 100 hücre /mm^3 altında olan bir hasta saptandı. Hastaların anal HR-HPV tarama sonuçlarına göre CD4 ve HIV RNA sayılarının dağılımı Tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 14. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler (N=189)	**HR-HPV Negatif (n=166)**	**HR-HPV Pozitif (n=23)**	**p-değeri**
CD4 sayısı (hücre /mm^3)			0,759
Ortalama ± SS	733±381,9	701,7±394,4	
Medyan (Q25-Q75)	693 (499-970)	680 (452-910)	
n(%)			
<100	6 (3,6)	1 (4,3)	
100-200	5 (3)	2 (8,7)	0,390
>200	155 (93,4)	20 (87)	
HIV RNA sayısı (kopya/ml)			0,761
Ortalama ± SS	89783,3±177277,6	6811,3±11510,1	
Medyan (Q25-Q75)	166 (81-64629)	197 (135-20102)	
n(%)			
<20	136 (81,9)	20 (87)	0,771
>20	30 (18,1)	3 (13)	

Hastaların anogenital özgeçmişlerine bakıldığında anal siğil görülme ve HR-HPV pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülürken ($p<0,05$), diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. Anal siğil mevcut olan 30 hastadan 8'inde (%26,6) HR-HPV pozitif saptandı. Çalışma kapsamındaki hastaların anal HR-HPV tarama sonuçlarına göre anogenital özgeçmişlerinin dağılımı Tablo 15'te yer almaktadır.

Tablo 15. Hastaların Anal HR-HPV Tarama Sonuçlarına Göre Anogenital Özgeçmişlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=189)	HR-HPV Negatif (n=166)	HR-HPV Pozitif (n=23)	p-değeri
Ailede Kolon CA, n(%)			0,539
Yok	141 (84,9)	21 (91,3)	
Var	25 (15,1)	2 (8,7)	
Anal kanama, n(%)			0,917
Yok	107 (64,5)	14 (60,9)	
Var	59 (35,5)	9 (39,1)	
Anal siğil			**0,014**
Yok	**144 (86,7)**	**15 (65,2)**	
Var ya da geçirmiş	**22 (13,3)**	**8 (34,8)**	
Anal bölgede Hemaroid, Fissür, Fistül, Apse vb Patoloji, n(%)			0,210
Yok	106 (63,9)	11 (47,8)	
Var ya da geçirmiş	60 (36,1)	12 (52,2)	
Peniste siğil, n(%)			1,000
Yok	126 (75,9)	18 (78,3)	
Var ya da geçirmiş	40 (24,1)	5 (21,7)	
Anorektal operasyon, n(%)			0,295
Geçirmemiş	149 (89,8)	19 (82,6)	
Geçirmiş	17 (10,2)	4 (17,4)	

Anal HR-HPV pozitif olan 23 kişi mevcuttu. Saptanan HR-HPV tipleri HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59, 68, 69, 73, 82 şeklindeydi. HR-HPV pozitif hastalarda ek olarak Olası HR-HPV saptanma oranı %8,7 ve tipler HPV 53 ve 66 idi. HR-HPV pozitif hastalarda ek olarak LR-HPV saptanma oranı %60,9 ve saptanan tipler HPV 6, 11, 40, 54, 61, 70 idi (Tablo 16).

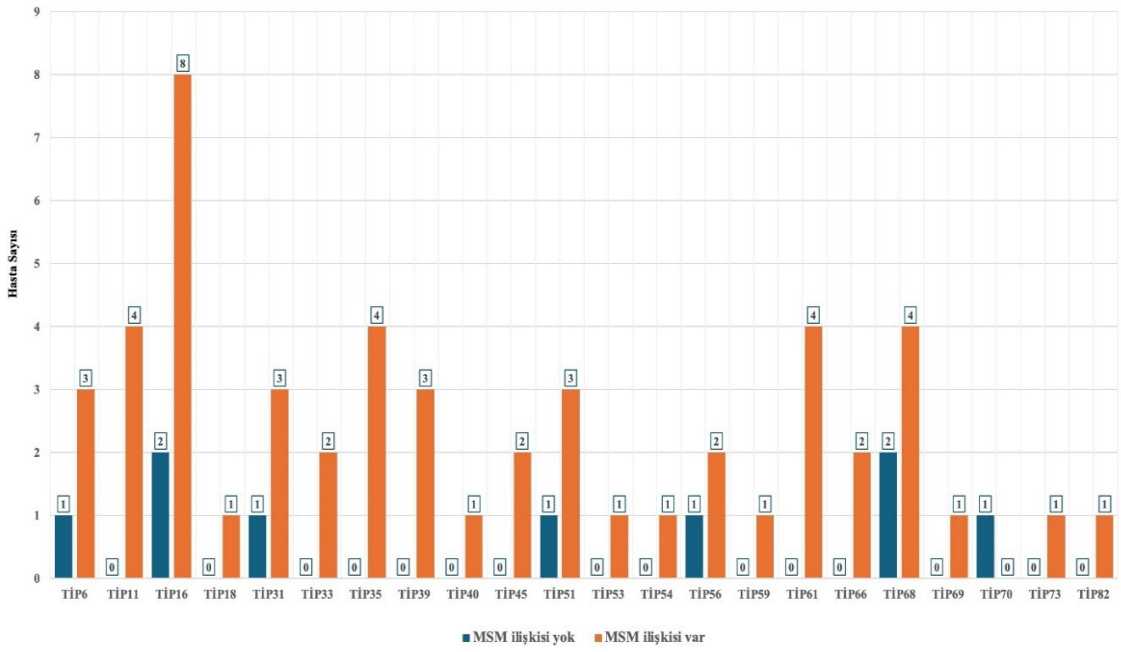
Hastaların %82,6'sı (19 kişi) multipl HR-HPV pozitifti. Multipl HR-HPV pozitif 19 kişiden 16'sının (%84,2) MSM olduğu tespit edildi ve MSM olmayan hastalarla arasında yaklaşık 6 kat fark vardı. Olası HR-HPV pozitif hastaların tamamı MSM, LR-HPV pozitif hastaların %87,7'si MSM'di (Tablo 16).

Tablo 16. Anal Tarama Sonuçları Pozitif Hastaların Cinsel Yönelimlerine Göre HPV Tiplerinin Dağılımı

HPV Tipleri	Toplam	Cinsel yönelim			MSM ilişkisi	
		Biseksüel	Heteroseksüel	Homoseksüel	MSM ilişkisi yok	MSM ilişkisi var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HR-HPV	23 (100)	6 (100)	4 (100)	13 (100)	4 (100)	19 (100)
Olası HR-HPV	2 (8,7)	1 (16,7)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	2 (10,5)
LR-HPV	14 (60,9)	5 (83,3)	2 (50)	7 (53,8)	2 (50)	12 (63,2)
Multiple HR-HPV	19 (82,6)	5 (83,3)	3 (75)	11 (84,6)	3 (75)	16 (84,2)
HPV 16-18	11 (47,8)	3 (50)	2 (50)	6 (46,2)	2 (50)	9 (47,4)
HPV 16-18-31-33	14 (60,9)	3 (50)	3 (75)	8 (61,5)	3 (75)	11 (57,9)
HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58	16 (69,6)	4 (66,7)	3 (75)	9 (69,2)	3 (75)	13 (68,4)
HR-HPV;						
TİP16	10 (43,5)	3 (50)	2 (50)	5 (38,5)	2 (50)	8 (42,1)
TİP18	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
TİP31	4 (17,4)	0 (0)	1 (25)	3 (23,1)	1 (25)	3 (15,8)
TİP33	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (10,5)
TİP35	4 (17,4)	1 (16,7)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	4 (21,1)
TİP39	3 (13)	2 (33,3)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	3 (15,8)
TİP45	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	2 (10,5)
TİP51	4 (17,4)	1 (16,7)	1 (25)	2 (15,4)	1 (25)	3 (15,8)
TİP56	3 (13)	0 (0)	1 (25)	2 (15,4)	1 (25)	2 (10,5)
TİP59	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
TİP68	6 (26,1)	1 (16,7)	2 (50)	3 (23,1)	2 (50)	4 (21,1)
TİP69	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
TİP73	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
TİP82	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
Olası HR-HPV;						
TİP53	1 (4,3)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
TİP66	2 (8,7)	1 (16,7)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	2 (10,5)
LR-HPV						
TİP6	4 (17,4)	3 (50)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	3 (15,8)
TİP11	4 (17,4)	1 (16,7)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	4 (21,1)
TİP40	1 (4,3)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
TİP54	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,3)
TİP61	4 (17,4)	1 (16,7)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	4 (21,1)
TİP70	1 (4,3)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)

En sık görülen HPV tipi %43,5 (10 kişi) ile Tip 16 idi, ikinci sıklıkta %26,1 (6 kişi) ile Tip 68 tespit edildi. MSM ilişkisi olmayanlarda en sık görülen HPV tipleri Tip 16 ve Tip 68 idi. MSM ilişki olanlarda en sık görülen Tip 16 idi. HPV Tip 16 tespit edilen kişilerin %80'i MSM grupta yer almaktaydı. Cinsel yönelimlerine göre inceldiğinde ise, biseksüel olanlarda en sık %50 (3 kişi) Tip 16, heteroseksüel olanlarda %50 (2 kişi) Tip 16 ve Tip 68 ve homoseksüel olanlarda ise en sık %38,5 (5 kişi) Tip 16 görülmüştür. HPV Tip 16 ve18'in tespit edilme oranı %47,8 (11 kişi) olarak bulundu. HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58' den herhangi birinin tespit edilme oranı %69,6 (16 kişi) olarak bulundu ve %81,25'i MSM gruptaydı. HR-HPV pozitif olan hastaların cinsel yönelimlerine göre HPV tiplerinin dağılımı Tablo 16'da yer almaktadır.

Hastaların anal HPV tip sonuçları ve MSM ilişki durumlarına göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların MSM ilişki durumlarına göre HPV tip sonuçlarının dağılımı

Çalışma kapsamındaki HR-HPV pozitif hastaların %13,04'ünde anal sitoloji pozitif olarak sonuçlandı. Anal sitoloji negatif olan hastalardan %35 (7 kişi) tip 16, LSIL olan hastalarda Tip 11, Tip 16 ve Tip 39 ve LSIL+ASC-H olan hastalarda ise en sık Tip 16 görüldü. Anal sitoloji sonucu pozitif saptanan üç hastadan birincisinde Tip 16, 39, 11, ikincisinde Tip 16, 31, 59, 69 ve üçüncüsünde Tip15, 56, 51 saptanmıştır. Bu hastaların hepsinde multipl HR-HPV pozitifti ve hepsinde Tip 16 tespit edildi. Tarama sonuçları pozitif olan hastaların anal sitoloji sonuçlarına göre HPV tiplerinin dağılımı Tablo 17'de yer almaktadır.

Tablo 17. Anal Tarama Sonuçları Pozitif Hastaların Anal Sitoloji Sonuçlarına Göre HPV Tiplerinin Dağılımı

HPV Tipleri	**Toplam**	**Anal sitolojisi**		
		Negatif	**LSIL**	**LSIL+ASC-H**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TİP6	4 (17,4)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
TİP11	4 (17,4)	3 (15)	1 (100)	0 (0)
TİP16	10 (43,5)	7 (35)	1 (100)	2 (100)
TİP18	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP31	4 (17,4)	3 (15)	0 (0)	1 (50)
TİP33	2 (8,7)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
TİP35	4 (17,4)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
TİP39	3 (13)	2 (10)	1 (100)	0 (0)
TİP40	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP45	2 (8,7)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
TİP51	4 (17,4)	3 (15)	0 (0)	1 (50)
TİP53	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP54	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP56	3 (13)	2 (10)	0 (0)	1 (50)
TİP59	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
TİP61	4 (17,4)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
TİP66	2 (8,7)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
TİP68	6 (26,1)	6 (30)	0 (0)	0 (0)
TİP69	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
TİP70	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP73	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
TİP82	1 (4,3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

5. TARTIŞMA

HPV, özellikle son yıllarca sıkça gündeme gelen ve ciddiyeti giderek artan bir enfeksiyondur. Malignitelerle direkt bağlantısının olması ve uzunca yıllar bulgu vermemesi nedeniyle yapılacak tarama testleri önem arz etmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının yayınladığı HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberinde anal kanser taraması için, HIV ile enfekte MSM popülasyonun 1-3 yılda bir, rektal dijital muayene ± anal sitoloji ile taranması önerilmektedir (90). HIV pozitif MSM bireylerin tarama önerileri benzer şekilde birçok rehberde mevcuttur.

Çalışmamızda, HIV ile yaşayan bireylerde, anal HPV enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. HPV enfeksiyonu için HIV ile enfekte olmak, belli başlı bir risk faktörüdür (20) (91). Moscicki AB ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; HPV pozitif bireyler içinden HIV ile enfekte olanlar %12 ve HIV ile enfekte olmayanlar %5 olarak saptanmıştır (92). Ping-Feng Wu ve arkadaşları ise çalışmalarında daha yüksek bir oran tespit etmiş, anal HPV enfeksiyonu prevalansı HIV pozitiflerde %85,2, HIV negatiflerde %39,7 şeklinde bulmuştur (94). Her bölgede farklıoranlar mevcut olduğu bizde de oran %12,2 bulmuştur (94).

Hessol NA'nın kadınlarda yaptığı çalışmada anal HPV yaygınlığının HIV ile enfekte olanlarda, HIV negatif olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (93). Nyitray AG. ve meslektaşlarının yaptığı epidemiyolojik inceleme, HIV ile enfekte erkeklerde anal HPV yaygınlığının HIV negatif olanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (91). Ping-Feng Wu ve arkadaşları ise çalışmalarında daha yüksek bir oran tespit etmiş, anal HPV enfeksiyonu prevalansı HIV pozitiflerde %85,2, HIV negatiflerde %39,7 şeklinde bulmuştur (94).Çalışmamıza toplam 189 HIV pozitif birey dahil edildi ve bunların %12,2'sinin (23 kişi) anal sürüntü örneğinde en az bir HR-HPV tipi pozitif saptandı. Chi-Chao Wang'in Tayvan'da yaptığı bir çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerin %59,7'sinde anal HR-HPV tespit edilmiş (96). Naoyoshi Nagata'nın 421 HIV ile yaşayan bireylerde yaptığı bir çalışmada HR-HPV enfeksiyon oranı %69,4 olarak bulunmuş (97). Alexsandra Hernandez, HIV ile yaşayan 493 MSM bireyde anal HPV enfeksiyonunun doğal seyrini izlemiş ve

herhangi bir anal HPV tipi ile enfeksiyon insidansını 21,3/100, onkojenik anal HPV enfeksiyonu insidansını 13,3/100 kişi/yıl şeklinde bulmuştur (29).

Hpv yaygınlığı %12 ile %90 arasında değişmiş bizde çalışmamızda lu kadar bulduk bazı literatürlerin yüksek çıktığını gördük burdan yola çıkarak her merkein kendi verisini çıkarmasına gerek yok gibi yorumlanabilir. Yaş ortalamalarına veya cinsel riskli davraış ya da madde kullanım oranımıza baglı olabileceği düşünüldü.

HIV ile yaşayan bireylerdeki anal HPV enfeksiyonlarının yaygınlığının HIV ile ilişkili immün yetmezlikten mi yoksa daha fazla HPV edinimine yol açan artan cinsel riskli davranışlardan mı kaynaklandığı tam olarak tespit edilmemiştir. Bu soruyu cevaplamak kolay değildir, çünkü HIV ve HPV her ikisi de cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardır. Cinsel davranışları inceleyen bir metaanalizde, HIV'in immünosüpresif etkisinin HR-HPV'nin riskini arttırdığına dair sonuçlar elde edilmiş fakat kesin ilişkinin ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (95).

Çalışmamızda HR-HPV pozitif tüm bireyler erkekti. HR-HPV pozitif erkeklerin %82,6'sı MSM'di. HPV epidemiyolojisini araştıran 29.900 erkeğin incelendiği 64 çalışma içeren bir meta analizde, HIV negatif heteroseksüel erkeklerde HR-HPV prevalansı %6,9 idi; HIV pozitif heteroseksüel erkeklerde HR-HPV %26,9 idi; HIV negatif MSM grupta HR-HPV %41,2 idi. HIV pozitif MSM grupta HR-HPV %74,3 idi (98). Çalışmamızda, metaanaliz sonuçlarına kıyasla daha düşük HR-HPV pozitifliği bulundu. Fakat HR-HPV pozitif MSM hastalar MSM olmayanlara göre yaklaşık 5 kat daha fazlaydı, sırasıyla %82,6 (19 kişi) ve %17,4 (4 kişi) şeklindeydi. Bu da metaanalizle paralel bir sonuçtu. Alan G. Nyitray'ın MSM ve MSW (men sex with women) grupları dahil edilerek yaptığı çalışmada da benzer fark mevcuttu. Nyitray'ın, Meksika, Brezilya ve ABD'den 2589 erkek arasında yürüttüğü HIM (HPV in Men) çalışmasında katılımcıların yaklaşık %16'sında anal kanalda HPV tespit edildi. MSM gruptaki anal HPV enfeksiyonu yaygınlığı, MSW'deki yaygınlıktan 4-10 kat daha yüksekti (99). Çalışmamızdaki HIV pozitif MSM grupta MSM olmayan gruba göre daha fazla saptanan HR-HPV pozitifliği

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HR-HPV negatif gruptaki yığılmanın, bu sonucu etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca HPV tip dağılımı incelenmiştir. En sık %43,5 (10 kişi) oranla Tip 16 saptandı. Çalışmalarda benzer şekilde HIV ile yaşayan bireylerdeki anal HPV taramalarında en sık Tip 16 tespit edildiği görülmüştür (98) (100). Son yıllarda HIV ile yaşayan bireylerde özellikle MSM popülasyonda farklı HPV tiplerinin saptandığı görülmüştür. Michela Lucia Sammarco, İtalyan HIV ile yaşayan bireylerde yaptığı çalışmada anal bölgede en çok saptadığı tip çoğu çalışmadan farklı olarak tip 58 idi, ikinci sırada tip 16 geliyordu (sırasıyla %47 ve %31) (101). Çalışmamıza bakıldığında ikinci sıklıkta %26,1 (6 kişi) tip 68 tespit edildi. Bu durum, yapılan diğer çalışmalarla paralel bir sonuç olmadığından dikkat çekiciydi. HIV ile yaşayan bireylerdeki anal malignite risklerini değerlendiren bir metaanalizde en sık HPV 16, ikinci sıklıkta HPV 58 saptanmış (100). HIM çalışmasında ise MSW'deki en yaygın HPV tipleri 16, 6 ve 51'di, MSM'de en yaygın tipler 6 ve 84, 53 ve 16 olarak belirlenmişti (99). Meksika'daki 665 HIV negatif erkekten, 100 kişide (%15) anal HPV enfeksiyonu tespit edilmiş ve HR-HPV enfeksiyonunun yaygınlığı %8,4 bulunmuş, bunlardan anal kanalda en yüksek yaygınlığa sahip tip olarak HPV-16 (%1,4) ve HPV-6 (%2,3) tespit edilmiş (102). Çalışmamızda ikinci sıklıkta tespit edilen Tip 68 yüksek riskli-HPV grubu içinde yer almaktadır (103) fakat dokuz valanlı aşı kapsamı dışındadır. Mevcut HPV aşılarının tip 68'e karşı bir koruyuculuğunun olmadığı düşünüldüğünde aşılarda yer alan tiplerin arttırılması daha yüksek bir koruyuculuk sağlayacaktır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tarama sonucu HR-HPV pozitif sonuçlanan hastaların %82,6'sı (19 kişi) multipl HR-HPV pozitifti. Multipl HR-HPV pozitif 19 kişiden 16'sının (%84,2) MSM olduğu tespit edildi. Yapılan geniş çaplı bir metaanalizde HIV ile yaşayan MSM bireylerde multipl HR-HPV tespit edilme oranı ortalama %61,5 olarak bulunmuş (98).

Yaş grupları incelendiğinde; 29.900 erkeğin incelendiği meta analizde, HIV pozitif bireylerin HR-HPV yaygınlığı için yaşa özgü bir örüntü gözlemlenmiş. 23-24

yaş aralığında pik yapıp sonra azaldığı görülmüş (98). Çalışmamızda da benzer şekilde HR-HPV pozitifliği 25-34 yaş arasında ve 45-54 yaş arasında %30,4 e 2 defa pik yaptığı görüldü. Aşılama erken başlanma öneriliyor fakat bizim ilerleyen yaşlardaki hpv pozitifliği İlerleyen yaşlarda ise oran giderek düştü. Bu durumda çalışmamızda HR-HPV pozitifliğinin 25-34 ve 45-54 yaş olmak üzere iki kez pik yaptığını görülmüş oldu.

Sigaranın HPV enfeksiyonu ve HPV ilişkili maligniteyi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82) (104). 105 i de ekleHaluk Damgacıoğlu'nun Amerika'da yaptığı bir çalışmada, premenopozal kadınlarda anal kanser riskinin arttığını saptamış. Sigara kullanımının paket/yıl olarak her artışında anal kanser riskinin %6,7 oranda arttığını tespit etmiş. Çalışmamızda HR-HPV pozitif, sigara içen hastaların oranı %78,3 içmeyenlerin oranı %21,7 olarak belirlendi.

Özellikle cinsel yolla bulaşan HIV ve HPV enfeksiyonları için ciddi bir risk faktörü olduğunu düşündüğümüz cinsel partner sayısı incelendiğinde, on sene içerisindeki partner sayısının 10'dan fazla olmasıyla HR-HPV pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç görüldü (p: 0,008). Bu nedenle HIV ile yaşayan bireylerde partner sayısının HPV enfeksiyonunda etkisini araştırırken, sadece son bir senedeki partner sayısını değil daha geriye dönük bir sorgulama yapmamız gerekebilir. HIM çalışmasında MSW grupta, yaşam boyu >10 kadın seks partneri olanlarda bir anal HPV tespit edilme oranı anlamlı olarak yüksekti, MSM grupta ise, erkek seks partner sayısı yıllara göre arttıkça anal HPV tespiti anlamlı yüksek bulunmuştu (99).

Dikkat çeken bir diğer konu ise HIV pozitif bireylerdeki CD4 sayısının ve HIV RNA sonuçlarının, anal HR-HPV sonuçlarıyla bir ilişkisinin bulunmuyor oluşuydu. Çoğu HPV ve anal malignite etyolojisini araştıran çalışmada CD4 sayısının düşük olmasıyla anal kanser arasında ilişki saptanmaktadır. Bunlardan birinde Nancy A. Hessol ve arkadaşları CD4 sayısının 200'ün altına inmesi ile HPV enfeksiyonu arasında güçlü bir ilişki bulmuştur (93). Çalışmamıza katılan 189 kişiden 14'ünde CD4 sayısı 200'ün altındaydı ve bunlardan üç kişide HR-HPV pozitifti. Çalışmamızla benzer şekilde CD4 sayısıyla HPV arasındaki ilişki tespit etmeyen

çalışmalar da mevcuttur. Güney Afrika'da yapılan büyük bir çalışmada Mbulawa ve meslektaşları, CD4 sayısının erkeklerde ve kadınlarda anal HR-HPV enfeksiyonlarının edinilmesi üzerindeki etkisini incelemişler ve CD4 sayısının erkeklerde veya kadınlarda insidans üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuşlar (106). HIV ile yaşayan MSM'lerden oluşan bir İspanyol kohortunda yapılan bir çalışmada, Del Amo ve meslektaşları, CD4 sayısının tespit edilen anal HPV enfeksiyonu üzerine etkisi olmadığını gözlemlediler (107).

Modern ART çağında düzenli tedavi kullanımı ile birlikte HIV RNA sayısı hızlıca düşmektedir. Bu sayede HIV pozitif bireylerdeki fırsatçı enfeksiyonlarda azalma ve beklenen yaşam süresinde artma gözlenir. Fakat yapılan çalışmalara bakıldığında ART'nin bu koruyucu etkisi, anal HPV enfeksiyonunda ve HPV'nin sebep olduğu anal malignitelerde mevcutmuş gibi görünmüyor. Çalışmamızda HIV tanı süresi ile ve ART kullanım süresi ile HPV pozitifliği arasında istatistiki anlamlı bir sonuç bulunamadı (sırasıyla p: 0,298 ve p: 1,000). HIV pozitif ART tedavisi altındaki immunkompetan bireylerde yapılan bir çalışmada MSM grupta yüksek bir ASIL prevalansı ve insidansı olduğunu tespit edilmiş. Bu veriler, etkili ART almalarına rağmen HIV pozitif MSM'lerin anal skuamöz intraepitelyal lezyonlar açısından yüksek risk altında olmaya devam ettiğini vurgulamaktadır (3). Bu konuda daha çok çalışmaya ve veriye ihtiyaç duyulmakla birlikte ART altında bile olsa HIV pozitif bireylerin tarama çalışmalarının büyük önem arz ettiği görülmektedir.

Çalışmamızda büyük oranda cinsel yolla bulaşan sifiliz enfeksiyonunun, HIV ile yaşayan bireylerdeki HPV birlikteliği değerlendirildi. Sifiliz anamnezi olan kişilerdeki anal HR-HPV pozitiflik oranı %56,5 iken negatiflik %34,9 olarak bulundu, bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Sifiliz hariç diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde ise herhangi bir CYBH geçirme öyküsü olan kişilerde HPV pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,003). Rogrigues ve arkadaşları, Tapajós, Amazon bölgesinde 153 kadın arasında yaptığı çalışmada HPV pozitif olanlardan HIV ile enfekte olanların HIV negatif olanlara göre CYBH taşıma oranının daha yüksek olduğu gösterdi (108).

Eğitim düzeyi, meslek ve medeni durumun HPV pozitifliği ile arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Evli olan HIV pozitif bireylere göre bekarlarda HPV pozitiflik oranı daha fazlaydı (%43,5 ve %56,5) fakat istatistiksel anlamsızdı. HPV pozitif bireylerin en büyük yüzdesini (%39,1) lisans mezunları oluşturmaktaydı. HPV önlemleri ya da HPV aşıları hakkında bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğunu düşündüğümüz bu grupta HPV pozitifliğinin daha sık olması şaşırtıcı bir sonuçtu. Bu konudaki eğitimin gerekliliği ve neler yapılabileceği hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır.

Araştırılan bir diğer konu ise çalışmaya katılan HIV ile yaşayan bireylerdeki anogenital patolojilerdi. Hastalardaki anal siğil anamnezi ile HR-HPV varlığı arasında anlamlı bir ilişki vardı (p: 0.014). Anal siğili olan hastalardan %26,6'sında (8 kişi) HR-HPV pozitifti. Kristian Kofoed, CYBH kliniğinde yaptığı bir çalışmada anal siğili olan bireylerde HR-HPV pozitiflik oranını %12,1 olarak tespit etmiş (109).

Çalışmamızda incelenen anal sitoloji örneklerinden yalnızca 3 kişide anormal sitoloji bulguları görülmüştür. Sonuçlara bakıldığında benzer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da anormal sitolojiye sahip en sık tip, Tip 16 olarak bulunmuştur. Maarten F. Schim van der Loeff ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede bahsedildiği gibi HPV ile ilişkili anal SCC'nin yaklaşık %80'ine HPV-16 neden olmaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda tek bir HR-HPV tipinin varlığındansa, yüksek riskli HPV sayısının artmasıyla SCC gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (110) (111). HIV ile yaşayan 163 MSM bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada HR-HPV enfeksiyonu olanlar arasında, anormal anal sitolojinin şiddeti arttıkça tespit edilen HR- HPV tiplerinin sayısı da artmıştır (94). Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde tüm anormal sitoloji mevcut kişilerin hepsinde multipl HR-HPV mevcuttu. Meta analizler ve derlemeler incelendiğinde görülüyor ki artık sadece tek bir tip HR-HPV varlığının araştırılması anal SCC araştırırken yeterli olmayıp HR-HPV tiplerinin sayısını da bilmek önem kazanmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Hastaların %2,6'sı (5 kişi) HPV aşısını olmuş dozlarını tamamlamıştı. Bunlardasn 2 kişi de hr hpv pozitifti. Bu hastalardan bir tanesi daha önce anal siğil

tespit edilmesi nedeniyle doktoru tarafından aşıya yönlendirilmişti. HPV aşısı olmayan kişilerin oranı %97,4 (184 kişi) olarak bulundu. Tüm bu hastalar aşı konusunda bilgilendirildi. Çalışmamızda 9 valanlı HPV aşısındaki HPV tiplerden herhangi birinin tespit edilme oranı %69,6 (16 kişi) 4 valanlı ve 2 valanlı HPV aşılarındaki HR-HPV tiplerinden HPV16,18 tespit edilme oranı ise %47,8 (11 kişi) olarak bulundu. Bu da güncel çalışmalarla korele bir şekilde 9 valanlı aşının hasta yakalama ve koruyuculuk ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösterir bir veriydi. Bu nedenle hastalara HR-HPV tiplerine karşı %90 kadar koruyuculuğu mevcut olan 9 valanlı HPV aşısı olmaları tavsiye edildi (84).

HR-HPV tespit edilen, anal muayenesinde siğil vb. patoloji saptanan ve anal sitolojik incelemesinde pozitiflik olan hastalar genel cerrahiye yönlendirilerek yakın takibe alınmaları sağlandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmada kapsamında anal tarama yapılan 189 hastanın, HR-HPV pozitiflik oranı %12,2 (23 kişi) olarak tespit edildi. HR-HPV pozitif olan tüm hastalar erkekti.
2. HIV ile yaşayan ve HR-HPV pozitif olan bireylerin yaş ortalaması 43±14 olarak bulundu ve 25-34 ve 45-54 yaş olmak üzere iki kez pik yaptığı belirlendi.
3. Eğitim düzeylerinden en çok lisans mezunlarında (%39,1) HR-HPV pozitif saptandı.
4. Hastaların demografik özelliklerinden cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, meslek ve medeni durumları incelendiğinde anal HR-HPV pozitifliğiyle arasında bir ilişki saptanmadı.
5. Hastaların sigara, alkol ve madde kullanımı ile anal HR-HPV pozitifliği arasında ilişki saptanmadı.
6. Sigara içen hastalarda HR-HPV pozitifliği 4 kat daha fazla olduğu görüldü.
7. HR-HPV pozitif olan 23 kişiden 19'unda (%82,6) MSM ilişki mevcuttu. Bu sonuç ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. MSM grupta, MSM olmayan gruba göre 5 kat daha fazla HR-HPV pozitifliği tespit edildi.
8. HIV ile yaşayan bireylerin son on sene içindeki partner sayısının 10 üzeri olması ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.
9. HIV tanı süresi, ART kullanımı, ART hariç ilaç kullanımı, kronik hastalıkların eşlik etmesi ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

10. CD4 sayısı, HIV-RNA sonucu ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
11. Sifiliz ile HR-HPV arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı fakat CYBH olan ya da geçirmiş hastalar ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.
12. Anal siğil anamnezi olanlarda anal HR-HPV pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
13. Çalışmamızda multipl HR-HPV oranı %82,6 (19 kişi) olarak belirlendi.
14. Multipl HR-HPV pozitif 19 kişiden 16'sının (%84,2) MSM olduğu belirlendi. MSM olmayan grupla arasında yaklaşık 6 kat fark vardı.
15. HPV Tip 16 ve18' in tespit edilme oranı %47,8 (11 kişi) olarak bulundu.
16. HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58'in tespit edilme oranı %69,6 (16 kişi) olarak bulundu. Bu 16 kişiden 13'ü MSM'di.
17. Çalışmada en çok rastlanan HPV tipi %43,5 (10 kişi) ile Tip 16 idi. İkinci sırada ise Tip 68 tespit edildi.
18. Tip 16 tespit edilen kişilerin %80'inin (8 kişi) MSM olduğu saptandı. Tip 68 ise MSM grupta, MSM olmayan gruba göre 2 kat daha fazla saptandı.
19. Çalışmada kapsamındaki HR-HPV pozitif hastaların %13,04'ünde anal sitoloji pozitif olarak sonuçlandı. Bu hastaların hepsinde multipl HR-HPV pozitifti ve hepsinde Tip 16 tespit edildi.
20. HPV aşısı olmayan kişilerin oranı %97,4 (184 kişi) olarak bulundu.

Günümüzde HIV enfeksiyonu, tüm dünyada yaygınlığa ulaşmakla birlikte yeni tedavi seçenekleri ile kontrol altına alınabilmektedir. Sağkalım arttıkça, hastalığa eşlik eden maligniteler ortaya çıkmaktadır. Anal kanser insidansı HIV ile yaşayan bireylerde, özellikle de MSM popülasyonda çok yüksektir. Anal kanserlerin büyük çoğunluğu HPV ile oluşan kalıcı anal enfeksiyonlardan kaynaklanır. Riskli grupların HPV varlığı açısından taranması, etkin bir aşılama ile enfeksiyonun önüne geçilmesi büyük önem arz eder. Etyolojik faktörlerin de araştırılarak ortaya konmasıyla anal HPV enfeksiyonu açısından riskli gruplar belirlenmiş olur.

Çalışma sonuçlarımıza göre hastaların son bir senedeki cinsel partner sayısındansa son 10 sene içerisindeki sayının daha anlamlı çıkması, latent enfeksiyon süresi çok uzun olabilen HPV için anlamlı olabilir. Bu sebeple anamnez alınırken sadece son bir yıldaki partner sayısı değil geriye dönük en az 5-10 yıldaki partner sayısının kabaca sorgulanması önem teşkil edecektir.

Sıklıkla cinsel yolla bulaştığını bildiğimiz HIV ve HPV enfeksiyonu ile CYBH birlikteliğinin anlamlı çıkması ön görülebilir bir sonuçtu. Fakat enfeksiyonların aynı anda mı bulaştığı ya da bir diğer enfeksiyon için kolaylaştırıcı zemin mi oluşturduğu net olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Düşük riskli HPV tipleri, daha çok siğil vb. lezyonlara sebep olmaktadır. Buna karşın çalışmamızda anal siğil varlığı ile HR-HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Bu sebeple HIV ile yaşayan bireylerde anal siğil öyküsü olduğunda ya da saptandığında, HR-HPV ve buna bağlı anal maligniteler açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünüldü.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da MSM gruptaki HR-HPV pozitifliği MSM olmayan gruba göre 5 kat daha yüksekti. Bu nedenle HIV ile yaşayan bireylerde anal HPV taraması yapılırken MSM ilişkisi olanların daha büyük risk altında olduğu bilinmelidir. MSM ilişkisi olan bu grupta HPV tarama stratejilerinin geliştirilmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu grupta cinsel riskli davranışın devam edeceği ön görülerek aşılama ile HPV yayılımının önüne geçilmesi hedeflenmelidir.

Çalışmamızda HR-HPV pozitif hastaların %47'si iki valanlı aşıdaki tipleri içeren HPV tipleri ile enfekteydi. Hastaların 16'sı (%69,6) dokuz valanlı aşıdaki tipleri içeren HPV tipleri ile enfekteydi ve bunların 13 tanesi ise MSM'di. Bu sonuç gösteriyor ki, HR-HPV tiplerinin yaklaşık %47'si iki valanlı aşının, %70'i ise dokuz valanlı aşının kapsayıcılığı içinde tespit edilmiştir. Özellikle MSM grubun dokuz valanlı aşı ile aşılanmasının gerekliliği ortadadır.

Yüksek riskli grup içinde olan ve çalışmamızda ikinci sıklıkta tespit edilen HPV tip 68 dokuz valanlı aşı kapsamı dışındadır. Mevcut HPV aşılarının Tip 68'e

karşı bir koruyuculuğunun olmadığı düşünüldüğünde aşılarda yer alan tiplerin arttırılması daha yüksek bir koruyuculuk sağlayacaktır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; yüksek riskli tek bir HPV tipinin tespit edilmesine kıyasla, HR-HPV tip sayısı arttıkça anal sitolojinin şiddetinin arttığını gösterir niteliktedir. Çalışmamızda multipl HR-HPV pozitifliğinin %82 oranında saptanması tek ya da az sayıda HR-HPV tipinin taramasının yeterli olmadığını gösterdi. Bu nedenle anal HPV taramasında kullanılan tarama testlerinin tüm HPV tiplerini sayısal olarak tespit edebilecek şekilde yapılması büyük önem arz edecektir. MSM grupta hem multipl HR-HPV'nin hem de HPV Tip 16'nın daha çok tespit edilmesi (sırasıyla %84,2 ve %80) bu grubun anal malignite açısından daha yüksek risk altında olduğunu gösterir nitelikteydi.

HR-HPV tespit edilen hastaların yaşları incelendiğinde 25-34 ve 45-54 yaş olmak üzere iki kez pik yaptığı görüldü. Elde ettiğimiz bu sonuç ülkemizde HPV aşısının ileri yaşlarda da yapılmasının önemini ortaya koymaktadır.

HPV önlemleri ya da HPV aşıları hakkında bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğunu düşündüğümüz lisans mezunlarında HPV pozitifliğinin daha çok olması şaşırtıcı bir sonuçtu. Belki de bu konudaki eğitimin gerekliliği ve neler yapılabileceği hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır.

Sigara içen hastalardaki HR-HPV oranının 4 kat yüksek olarak sonuçlanması sigaranın HPV etyolojisindeki yeri hakkında yol göstericidir. Sigara kullanımının azaltılması, HPV enfeksiyonunun önüne geçilmesinde bir adım olabilir.

Yüksek riskli HPV pozitifliği ile HIV tanı süresi, ART kullanım durumu, CD4 düzeyi, HIV-RNA sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır. Bu durum HIV hastalığının kontrol altında olması ile HPV enfeksiyonunun bir bağlantısı olmadığını gösteriyor olabilir. Bu nedenle HIV ile yaşayan bireyler, hastalığın hangi evresinde olursa olsun HPV enfeksiyonu için risk altında olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda HPV aşısı olan bireylerin sayısının çok düşük olduğunun görülmesi, bu konuda yeterli bilgilendirmenin ve daha etkin aşı kampanyaları yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012 Jun;13(6):607-15. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al.

2. Undetectable equals untransmittable (U = U): awareness and associations with health outcomes among people living with HIV in 25 countries. Sex Transm Infect 2021 Feb;97(1):18-26. Okoli C, Velde NV, Richman B, Allan B, Castellanos E, Young B, et al.

3. Lack of regression of anal squamous intraepithelial lesions despite immune restoration under cART. Christophe Piketty, et al.

4. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. Curr Opin Oncol 19(5):446–451. Silverberg MJ, Abrams DI. 2007.

5. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983 May 20;220(4599):868-71. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey M, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al.

6. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233:343. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al.

7. HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits different relationships with viral load and the immune response. AIDS [Internet]. 2009 Mar 13 [cited 2022 Jan 12];23(5):579. Available from: /pmc/articles/PMC2727980. Piantadosi A, Chohan B, Panteleeff D, Baeten JM, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, et al.

8. World Health Organization Global Health Observatory Data https://www.who.int/gho/hiv/en/ (Accessed on July 29, 2022).

9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS Global AIDS Update 2022. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids- update_en.pdf. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 09 September 2022.]

10. Foci of Endemic Simian Immunodeficiency Virus Infection in Wild-Living Eastern Chimpanzees (Pan troglodytes schweinfurthii). J Virol [Internet]. 2003 Jul [cited 2022 Jan 10];77(13):7545. Available from: /pmc/articles/PMC164799/. Santiago ML, Lukasik M, Kamenya S, Li Y, Bibollet-Ruche F, Bailes E, et al.

11. HIV-AIDSİstatistik. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids-2023.pdf. [Çevrimiçi]

12. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997;387:183-188. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, Di Giuseppe JA, Taylor H, et al.

13. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita 2010;46(1):5-14. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S.

14. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv- infection-in-adults-and-adolescents. [Çevrimiçi]

15. Paiardini M, Pandrea I, Apetrei C, Silvestri G. Lessons learned from the natural hosts of HIV-related viruses. Annu Rev Med. 2009;60:485–95.
16. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. Annals of internal medicine 1991, 115 (3), 184-189. Yarchoan R, Venzon D J, Pluda J M, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. Annals of internal medicine 1991, 115 (3), 184-189.
17. HIV Treatment. UCSF Health. https://www.ucsfhealth.org/conditions/hiv/treatment. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 14 November 2022.]
18. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005; 366:78.34. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al.
19. American Cancer Society Atlas of ClinicalOncology: Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract, Anal cancer. . D Ryan, C.G Willett, et al. 2001.
20. Anal cancer: an overview. Oncologist 12 (5), 524–534. H.E. Uronis, J.C. Bendell. 2007.
21. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. Journal of virology. 2003:77(19), 10186-201. Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al.
22. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 40 (4), 451–455. Lois J Conley , Timothy J Bush, et al. 2005.
23. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 13(5):487–500. Machalek DA., et al. 2012.
24. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA 283(8):1031–1037. Ellerbrock TV, et al. 2000.
25. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. J Infect Dis 202(10):1567–1576. Conley L., et al. 2010.
26. Concomitant anal and cervical human papillomavirus infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. AIDS 27(11):1743–51. Hessol NA., et al. 2013.
27. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. Obstet Gynecol 83(2):205–211. Williams AB., et al. 1994.
28. Anal cancer screening in men who have sex with men in the multicenter AIDS Cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr 71(5):570–576. D'Souza G, et al. 2016.
29. Incidence of and risk factors for type-specific anal human papillomavirus infection among HIV-positive MSM. AIDS 28(9):1341–1349. Hernandez AL, et al. 2014.
30. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 17(4):314–319. Palefsky JM, et al. 1998.

31. Prolonged antiretroviral therapy is associated with fewer anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM in a cross-sectional study. Sex Transm Infect 93(1):15–17. Libois A, et al. 2017.

32. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci 2004; 50: 9-19. Motoyama S, Ladınes-Llave, Luis Villanueva S , et al.

33. Sagar Aryal. Human Papillomavirus (HPV)- An Overview. https://microbenotes.com/human-papillomavirus-hpv. . [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 25 June 2022.]

34. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Frontiers in Bioscience. 2006;11(1):2286. Zheng, ZM.

35. Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. ACTA Med Lituanica 2004; 11: 1-7. Ramael M, Gudleviciene Z, Didziapetriene J.

36. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. Hum Pathol 2008; 39(2): 154-66. Thomison J 3rd, Thomas LK, Shroyer KR.

37. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond) 2006; 110(5): 525-41. Doorbar J., et al.

38. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol 2006; 16(2): 83-97. Hebner CM, Laimins LA.

39. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. PLoS Pathog 2009; 5(4): e1000397. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, Ustav E, Ustav M.

40. Role of DNA methylation in HPV associated lesions. Papillomavirus Research. 2019 Jun;7:180–3. von Knebel Doeberitz M, Prigge ES.

41. Human Papillomavirus. Kafkas Journal of Medical Sciences. 2013;3(3):136–44. Alp Avci G, Bozdayi G.

42. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene 2003; 22(33): 5201-7. Fehrmann F, Laimins LA.

43. Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. Nature 1998; 396(6706): 84-8. Kiyono T, Foster SA, Koop JI, et al.

44. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003; 16(1): 1-17. Burd EM., et al.

45. Papillomaviruses: Viral Evolution, Cancer and Evolutionary Medicine. Evol. Med. Public Heal. 2015 Jan; vol. 2015, no. 1, pp. 32–51. Bravo I. G, Félez-Sánchez M.

46. Genital, oral, and anal human papillomavirus infection in men who have sex with men. Journal of Osteopathic Medicine, 111(s32), 19-25. Dietz, C. A.,& Nyberg, C. R. (2011). .

47. Heather A. . Diseases associated with human papillomavirus infection . Cubie HPV Research Group, University of Edinburgh MRC Centre for Reproductive Health, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, . Scotland, UK : yazarı bilinmiyor.

48. Human papillomavirüs ile ilişkili hastalıklar. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2012; 17(1): 22-33. Köse MF, Turan T, ve Naki MM.

49. Human papillomavirüs aşıları. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2012; 17(1): 18-21. Arman D, Özdemir K.

50. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. The American journal of medicine, 102(5), 3-8. L. Koutsky, et al. 1997.

51. Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. BMC Infect Dis. 2019;19(1):2-11. Skoulakis A, Fountas S, Mantzana-Peteinelli, M. Pantelidi K. Petinaki E.

52. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sexually transmitted diseases, 26(4 Suppl), S2-7. W. Cates Jr, et al. 1999.

53. Validity and reliability of a Turkish version of the human papillomavirus knowledge scale: a methodological study. J Turk Ger Gynecol Assoc. 24:177-186. Demir Bozkurt, F. Özdemir. 2023.

54. Türkiye Kanser İstatistikleri. https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf. [Çevrimiçi] 2017.

55. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res. 2006 Dec;4(4):273-93. Lipke MM, et al.

56. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. Sex Health. 2016;13(1):10. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG.

57. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG. 2002;109:96-8. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al.

58. Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. Vaccine. 2021 Apr;39(17):2344–50. Wierzbicka M, Klussmann JP, San Giorgi MR, Wuerdemann N, Dikkers FG.

59. Recurrent Respiratory Papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am. 2012 Jun;45(3):671–94. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP.

60. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010 Jan;74(1):7–14. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN.

61. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014 Apr; 29(4):640-51. Laprise C, Trottier H, Monnier P, et al.

62. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. Obstet Gynecol. 1989 Dec;74(6):9504. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM.

63. Transvaginal ultrasound probe contamination by the human papillomavirus in the emergency department. Emerg Med J. 2013 Jun;30(6):472-5. Ma ST, Yeung AC, Chan PK, et al.

64. Brazilian waxing and human papillomavirus: a case of acquired epidermodysplasia verruciformis. CMAJ. 2015;187(2):126-128. Kirchhof MG, and Au S.

65. Low risk of contamination with human papilloma virus during treatment of condylomata acuminata with multilayer argon plasma coaglasyon and CO2 laser ablation. Arch Dermatol Res. 2011 Mar;303(2):141-4. Weyandt GH, Tollmann F, Kristen P, et al.

66. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: A systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2021 Jan;192:110437. Palma S, Gnambs T, Crevenna R, Jordakieva G.

67. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 Nov;269(11):2367-71. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, et al.

68. Warts Transmitted in Families and Schools: A Prospective Cohort. Pediatrics. 2013 May 1;131(5):928–34. Bruggink SC, Eekhof JAH, Egberts PF, van Blijswijk SCE, Assendelft WJJ, Gussekloo J.

69. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664–70. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S.

70. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. International journal of cancer, 2007; 121(3): 621-32. Smith JS., et al.

71. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. British journal of cancer, 2003; 89(1): 101-2. G. Clifford, et al.,.

72. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology, 2009;384(2):260–265. Harald zur Hausen.

73. http://bilheal.bilkent.edu.tr/aykonu/ay2008/mart08/humanpapilloma.htm. [Çevrimiçi]

74. Ustaçelebi ŞM, Abacıoğlu H BS. Klinik ve Tanısal Viroloji. Güneş Kitabevi, Ankara. 2004;246-7.

75. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. J Infect Dis 1998; 177:361. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, and Jay N.

76. Position paper-HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. Eur J Pediatr, 2011; 170(3):309-321. Ramet J, Esso D, and Meszner Z.

77. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. Ca Cancer J Clin, 2013; 63(1):57-81. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, and Cullen KJ.

78. Sitolojik atipi izlenen servikal örneklerde insan papilloma virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ve hibridizasyon yöntemleriyle saptanması ve tiplendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni, 42(2), 273-282. Ergünay, K., MISIRLIOĞLU, M., FIRAT, P., TUNCER, Z. S., Tuncer, S., YILDIZ, I., & Ustaçelebi, Ş. 2008.

79. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N Engl J Med 2009;360:1298–309. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al.

80. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR03):1-137. Workowski KA, Bolan GA.

81. Prevention and Treatment of Injuries and Infections Related to Pubic Hair Removal. Nurs Womens Health. 2017 Aug - Sep;21(4):313-317. Hodges AL, Holland AC.
82. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. Int J Colorectal Dis 2014; 29: 899–908. Kaderli R, Schnuriger B, Brugger LE. .
83. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report, 65(49), 1405-1408. Meites, E., Kempe, A., & Markowitz, L. E. 2016.
84. Food and Drug Administration. Prescribing information [package insert]. ,Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. https:// www.fda.gov/media/90064/download. [Çevrimiçi] FDA.
85. Human Papillomavirus (HPV) ACIP Vaccine Recommendations. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html. [Çevrimiçi] 16 November 2021.
86. Ryan K, Ahmad N, Alspaugh J. . Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji. (ÇEVİRİ: Us A, Başustaoğlu A. pp.355-363. Ankara : Hipokrat Yayınevi, 2019.
87. Comparison of Seegene Anyplex II HPV28 assay with BD Onclarity HPV assay for human papillomavirus genotyping. Moonsik Kim, Jinhee Kim, Nora Jee-Young Park, Ji Young Park.
88. Anyplex II HPV test in detection and follow-up after surgical treatment of CIN2+ lesions. Fabio Bottari, Anna Daniela Iacobone, et al.
89. The Pap Test and Bethesda 2014. Ritu Nayar, David C. Wilbur. 2014.
90. Turkey Ministry of Health. HIV/AIDS Diagnostic and Treatment Guide, Turkey; 2019. https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/169028/0/hivaidstanitedavirehberi2019pdf.pdf. 2019.
91. The epidemiology of anal human papillomavirus infection among women and men having sex with women. Sex Health. 2012;9:538–46. Nyitray AG. .
92. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. AIDS. 2003;17:311–20. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, et al.
93. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. AIDS. 2009;23:59–70. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, et al. .
94. Anal human papillomavirus and its associations with abnormal anal cytology among men who have sex with men. Ping-Feng Wu, Jen-Fan Hang, Carol Strong, Su-Jung Chen, Li-Ya Lin, Shu-Sheng Chen,Chiung-Ru Lai, Stephane Wen-Wei Ku,Mei-Hsuan Lee.
95. Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus Infection in 16 164 Individuals, According to Human Immunodeficiency Virus Status, Sex, and Male Sexuality:An International Pooled Analysis of 34 Longitudinal Studies. Feixue Wei, et al.
96. Human papillomavirus infection and anal cytology in Taiwanese homosexual men with and without HIV infectionDepartment of Surgery, Taoyuan General Hospital, Ministry. Chi-Chao Wang, Shih-Lung Chang, Fang-Yeh Chu, Chien-Yu Cheng, Shu-Hsing Cheng.

97. Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan. Naoyoshi Nagata, Kazuhiro Watanabe, Takeshi Nishijima, et al. Tokyo, Japan : yazarı bilinmiyor.
98. Epidemiology of Anal Human Papillomavirus Infection and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in 29,900 Men According to HIV Status, Sexuality, and Age: A Collaborative Pooled Analysis of 64 Studies. Lancet HIV 2021, 8, 531–543. F. Wei, M.M. Gaisa, G. D'Souza, N. Xia, A.R. Giuliano, S.E. Hawes, L. Gao, et al.
99. Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study. Alan G. Nyitray, Roberto J. Carvalho da Silva, Maria Luiza Baggio, Beibei Lu, Dane´lle Smith,Martha Abrahamsen, Mary Papenfuss, Luisa L. Villa, Eduardo Lazcano-Ponce,and Anna R. Giuliano.
100. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. Chunqing Lin, Silvia Franceschi, and Gary M Clifford.
101. High Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in HIV Infected Men Who Have Sex With Men: A Preliminary Report in Central Italy . Michela Lucia Sammarco,Claudio Ucciferri,Manuela Tamburro,Katia Falasca, Giancarlo Ripabelli, and Jacopo Vecchiet.
102. Prevalence and incidence of anal human papillomavirus infection in Mexican men: Need for universal prevention policies. Hector Posso, Leith León-Maldonado, Betania Allen-Leigh, Jorge Salmerón, Manuel Quiterio, Anna Giuliano, Staci Sudenga, Alan Nyitray, Mary Pathenbaiguer, Martha Abrahamsen, Eduardo Lazcano-Ponce.
103. Comparative quantitative analysis of 14 types of human papillomavirus by real-time polymerase chain reaction monitoring Invader reaction (Q-Invader assay). Kenichi Tadokoro, Yuki Akutsu, Kazuya Tanaka, Tsuyoshi Saito, Toshikazu Yamaguchi, Toru Egashira, Isamu Ishiwata, Takashi Hara.
104. State Variation in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality, and Association With HIV/AIDS and Smoking in the United States. Haluk Damgacioglu, et al.
105. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies. Ran Zhao, Preethiya Sekar, Sarah L Bennis, Shalini Kulasingam.
106. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. J Infect Dis. 2012;206:15–27. Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, et al. .
107. What drives the number of high-risk human papillomavirus types in the anal canal in HIV-positive men who have sex with men? Julia del Amo, et al.
108. Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. clinician-collected samples. PLoS ONE. 2019;14:e0215001. doi: 10.1371/journal.pone.0215001. Rodrigues L.L.S., Hardick J., Nicol A.F., Morgado M.G., Martinelli K.G., de Paula V.S., Pilotto J.H., Gaydos C.A.

109. Prevalence of Human Papillomavirus in Anal and Oral Sites Among Patients with Genital Warts . Kofoed, Kristian; Sand, Carsten; Forslund, Ola; Madsen, Klaus.
110. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. Maarten F. Schim van der Loeff & Sofie H. Mooij & Oliver Richel & Henry J. C. de Vries & Jan M. Prins.
111. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. AIDS. 1998;12:495–503. doi: 10.1097/00002030-199805000-00011. Palefsky JM, et al.
112. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. J Infect Dis 208(3):454–462. Blitz S, et al. 2013.
113. Prevalence, incidence and predictors of anal high-risk HPV infections and cytological abnormalities in HIV-infected individuals. Alberto Borghetti, et al.