T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

AİLE HEKİMLİĞİ BİRİMİNE KAYITLI 30-65 YAŞ ARASI KADINLARDA HPV FARKINDALIĞI VE TARAMA YAPTIRMA DURUMUNA ETKİSİ

Dr. Sibel Akdemir Ciritci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

AİLE HEKİMLİĞİ BİRİMİNE KAYITLI 30-65 YAŞ ARASI KADINLARDA HPV FARKINDALIĞI VE TARAMA YAPTIRMA DURUMUNA ETKİSİ

Dr. Sibel Akdemir Ciritci

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ali Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde bizim gibi kalabalık bir asistan grubuna gösterdiği sabrı ve verdiği emekler için; hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, asistanı olmaktan gurur duyduğum, "İyi ki bu klinikte asistan olmuşum" dememe vesile olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Özdemir'e, ve değerli katkılarından dolayı klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Berrin Telatar'a,

Birlikte çalıştığım tüm pozisyonlardaki tüm arkadaşlarıma, sabırla uzman olmamı bekleyen değerli hastalarıma,

Akademik yazım konusunda bana yol gösteren, istatistik programı kullanmayı da öğreterek araştırmanın ne kadar keyifli olduğunu hatırlatan en değerli can arkadaşlarım Doç. Dr. Yalçın Günal'a ve Prof. Dr. Hava Üsküdar Teke'ye

Eskişehir'de üniversite yıllarından değişmeyen can dostum Zeynep Öresin'e, Ankara'da gurbette başlayan dostluğu ile her daim destek olan can dostum Ayçin Akın ve bana her daim manevi babalık yapan değerli babası Ombudsman Mehmet Nadi Akın'a

Hayatım boyunca eğitimin ömür boyu sürebileceğini öğreten ve bu sayede 1,5 yaşında çocuk sahibi iken 39 yaşında asistanlığa başlayıp 45 yaşında Uzman Doktor olmaya cesaret etmeme, matematik sevmeme sebep; "Erken kalkan yol alır" felsefesini, çalışkan olmayı öğreten değerli Babişkom Yusuf İzzet Akdemir'e ve hayatta en değerlim, (bugünü ona gösteremediğim için olmaması yüreğimin yarası) (nur içinde yatsın) Rahmetli Canım Anneciğim Aysel Akdemir'e

Her zaman yanımda olan, bana güvenen ve beni her daim destekleyen, her daim can dostum ve arkadaşım da olan, canım eşim, kızımın biricik babişkosu Erman Onur Ciritci'ye, kızımı yaz kış demeden okuldan alan , nöbet günlerimde destek olan değerli kayınvalidem Ayşe Berrin Anneciğime, çocukluğunun en güzel zamanlarını asistanlık ve aile hekimliği birimi çalışmaları ile kaçırdığım için üzgün olduğum, çoğu zaman bakacak kimsem olmadığı için akşam eğitimlerine yanımda götürdüğümde akıllı uslu sessizce oturup bana kolaylık sağlayan Biricik Canım Kızım Emine İlayda Ciritci'ye

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel Akdemir Ciritci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….....ii
İÇİNDEKİLER…….....iii-iv
SİMGELER VE KISALTMALAR…… …… ……..….. v-vi
TABLOLAR……..... vii
ŞEKİLLER…… ….....viii
TÜRKÇE ÖZET……..... .ix
ABSTRACT……...…x-xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ……...…....1
2.GENEL BİLGİLER… ……..…….....3
2.1. HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV)…….…….3
2.1.1. Özellikleri……..…3
2.1.2. Sınıflandırması ve Adlandırması……..4
2.1.3. HPV Enfeksiyon Oluşturma Mekanizması, Tespit Edildiği Ortamlar ve Olası Bulaş Yolları ……4
2.1.4. Epidemiyoloji…….…..……...10
2.1.4.1. HPV Enfeksiyonu Risk Grupları…….10
2.1.4.2. Vajinal Flora, Bakteriyel Vajinozis, Diyet ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ile HPV İlişkisi ……..…10
2.1.4.3. Sünnetin Penis Kanserine Karşı Güçlü Koruyucu Etkisi……...12
2.1.4.4. Belirli HPV Tipleriyle İlişkili Hastalıklar……..12
2.1.5. Immünoloji…….……...14
2.1.6. HPV'nin Hastalık Yükü……..……..14
2.1.7. HPV Serviks Kanseri İlişkisi:……..….....15
2.2. SERVİKS KANSERİ…….....…15
2.2.1. Anatomi…….…..16
2.2.2. Patogenez……..…...….16
2.2.3. Risk Faktörleri……..……16
2.2.4. Klinik Özellikleri……..17

2.2.5. Teşhis Yöntemleri:……..17

2.2.5.1. Tarama Seçenekleri…….…….17

2.2.6. Prognoz:……..…17

2.2.6.1. Klinik Evre……..17

2.2.6.2. Prognostik Faktörler……18

2.2.7. Tedavi Sonrası Takip……..19

2.2.8. Serviks Kanseri Sitolojik Sınıflandırması……..20

2.2.9. Yayılımı……..……....20

2.2.10. Serviks Kanseri Evrelemesi ve Tedavi Seçenekleri……..20

2.2.11. Serviks Kanseri Morbilite ve Mortalitesi:……..…24

2.3. HPV'den ve Dolaylı Olarak Serviks Kanseri'nden Korunma Yolları……...24

2.3.1.HPV Birincil Koruma Bileşenleri…….……..…..24

2.3.1.1. Farkındalık……...24

2.3.1.2. Aşılama……25

2.3.2. HPV İkincil Koruma: Tarama Programları:……...27

2.3.2.1. HPV 'nin Psikosoyal Etkisi…….……....29

2.3.2.2.Ülkemizde Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları…….……. ….29

2.3.2.3.DSÖ Küresel Strateji Önerisi:…….……..…31

3.GEREÇ VE YÖNTEM…… … 33

4.BULGULAR……..…… . 36

5.TARTIŞMA……. .51

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER……..…….....57

7.KAYNAKLAR…….…… …59

8.EKLER……..75

EK 1: BEYAN…… .75

EK 2: ETİK KURUL ONAY BELGESİ ÖRNEĞİ……....76

EK 3: ANKET FORMU…….77

EK 4: ÖZGEÇMİŞ…….83

SİMGELER VE KISALTMALAR

HPV	Human Papillomavirus
ACIP	American Community Immunization p
AGC	Atypical Glandular Cells
AHB	Aile Hekimliği Birimi
AHBS	Aile Hekimliği Bilgi Sistemi
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASC-H	Atypical Squamous Cells-cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASM	Aile Sağlığı Merkezi
BV	Bakteriyel Vajinozis
CDC	Center for Disease Control
CIN	Cervical Intraepitelial Neoplasia
CST	Community-State Types
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GammaPV'	Gamma-papillomavirus
GOG	Gynecology Oncology Group
HGSIL	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
Hr-PV	High Risk Papillomavirus
HRQoL	Heath Related Quality of Life
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IPVS	International Papillomavirus Society

KETEM	Kanser Erken Teşhis; Tarama ve Eğitim Merkezleri
LGSIL	Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
Lr-PV	Low Risk Papillomavirus
NHANES	Natıonal Health and Nutrition Examination Survey
OR	Odds Ratio
OSCC	Oral Squamous Cell Cancer
PAA-gümüş	Perasetik asit-gümüş
PaVE	PapillomaVirus Episteme
PPV	Positive Predictive Value
WONCA	World Organization of Family Doctors

TABLOLAR

Tablo 2.1. Serviks kanseri FIGO (2019) sınıflandırması ve tedavi seçeneklerinden örnekler……..…… 21-23

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı……...….36

Tablo 4.2. Katılımcıların medeni durumuna göre dağılımı……..…..…36

Tablo 4.3. Katılımcıları HPV tarama durumuna göre dağılımı…….....…...37

Tablo 4.4. Gruplandırılmış eğitim seviyesine göre HPV tarama durumu dağılımı …….37

Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre HPV tarama yaptırmış olma durumu…….39

Tablo 4.6. Anket-1 güvenilirlik analizi ……..……....39

Tablo 4.7. HPV tarama durumuna göre Anket-1'de doğru yanıt oranlarının ifade bazında dağılımı……..……...40

Tablo 4.8. Anket-1 HPV tarama durumuna göre genel puan ortalaması ve power analizi…….….42

Tablo 4.9. Olası bulaş ortamları maruziyet/alışkanlık anketi değerlendirmesi……..46

Tablo 4.10. HPV tarama durumuna göre kadın hastalıkları ve doğum muayene sıklığı dağılımı…….....49

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. HPV 3 boyutlu illüstrasyonu……..…….…...…3

Şekil 2.2. HPV yaşam döngüsü…….…..…5

Şekil 2.3. HPV enfeksiyonu sonrası invaziv kanser gelişimi……...15

Şekil 4.1. Katılımcıların eğitim seviyelerine göre dağılımı…….…..…37

Şekil 4.2. Medeni duruma göre HPV tarama durumu dağılımı…….…...….38

Şekil 4.3. Medeni duruma göre HPV pozitif/ negatif dağılımı……..…….....38

Şekil 4.4. Katılımcıların yaşı ile farkındalık puanı korelasyonu……...….42

Şekil 4.5. Tüm katılımcıların aşı isteği/önerisi dağılımı……43

Şekil 4.6. HPV tarama durumuna göre HPV aşısı isteği/önerisi dağılımı……..43

Şekil 4.7. Eğitim seviyesine göre aşı isteği/önerisi dağılımı…….…....44

Şekil 4.8. "(A1/19) HPV aşısı vardır" ifadesine verilen yanıt ile aşı isteği önerisi dağılımı…….…..….45

Şekil 4.9. Deri bütünlüğü bozuk iken maruziyet alanları…….…..……47

Şekil 4.10. HPV tarama yaptırmış kişilerin olası bulaş ortamlarına maruziyet /alışkanlık anketi HPV pozitif "Evet" yanıtı ve HPV negatif "Evet" yanıtı dağılımı…….. 48

Şekil 4.11. HPV tarama yaptırmama nedenleri……..……..…50

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma ile HPV farkındalık düzeyini, bu farkındalığın HPV tarama yaptırmaya etkisini, HPV aşısı yaptırma ile ilgili düşünceleri, cinsel yol hariç olası HPV bulaş ortamlarını ve HPV tarama yaptırmamış olma sebeplerini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 15 Haziran-15 Temmuz 2020 tarihleri arasında Aile Hekimliği Birimi'nde 30-65 yaş arası toplam 90 kadın anketimize katılmıştır. Kayıtlı bilgilerini paylaşmaya gönüllü hastaların sosyodemografik verileri ve HPV tarama durumu ile sonuçları Aile Hekimliği Bilgi Sistemi'nden elde edilmiştir.

BULGULAR: Eğitim seviyesi ile HPV tarama yaptırma durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Medeni durum ile HPV tarama yaptırma durumu incelendiğinde "boşanmış" kişilerin daha yüksek oranda HPV tarama yaptırdığı saptandı. HPV tarama yaptırmış kişilerin HPV farkındalığının HPV tarama yaptırmamış kişilerden istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,002$). HPV tarama yaptırmış kişilerin HPV hakkında "sadece" cinsel yol ile bulaştığına dair yanlış algıları olduğu tespit edildi. Olası bulaş ortamlarına göre HPV Pozitif/Negatif olma durumu analizinde "Yabancıların bulunduğu herhangi bir mekânda umumi tuvalet kullanımı", "Havuz", "Epilasyon" ve "Başkasına ait havlu kullanımı" HPV pozitif kişilerde daha yüksek oranda saptanmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı periyodik kontrolü aralığı sorgulandığında HPV tarama yaptırmamış kişilerin rutin kontrolüne gitmediği tespit edilmiştir. HPV tarama yaptırmış kişilerin %20'sinin HPV taraması yaptırdığının farkında olmadığı tespit edilmiştir. HPV tarama yaptırmama sebebi olarak en yüksek "Gerekli olduğunu bilmiyordum" şeklinde belirtildiği tespit edilmiştir.

SONUÇ: HPV Tarama ile HPV farkındalığı istatistiksel anlamda ilişkilidir. HPV tarama yaptırmamış kadınların düzenli Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı kontrolüne de gitmediği tespit edildiğinden aile hekimi olarak birincil koruma hedefimiz HPV farkındalığı, hijyen, HPV tarama gerekliliği hakkında da farkındalık çalışmaları yapılarak ikincil koruma olan HPV tarama katılımını artırmaktır. Böylece dolaylı olarak da serviks kanseri gelişmeden erken tanı ve tedavisi mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Human Papilloma Virus (HPV), kanser, tarama, farkındalık, siğil

ABSTRACT

OBJECTIVE: With this study, we aimed to reveal the level of HPV awareness, the effect of this awareness on HPV screening, thoughts about getting HPV vaccine, possible HPV contamination environments other than sexual intercourse, and the reasons for not participating in HPV screening.

MATERIAL AND METHOD: Between 15 June and 15 July 2020, 90 women aged 30-65 participated in our survey in the Family Medicine Unit. sociodemographic data, HPV screening status and results of patients volunteering to share, were obtained from the Family Medicine Information System where it was already registered.

RESULTS: There was no statistically significant relationship between education level and HPV screening status ($p>0.05$). When the status of HPV screening with marital status was examined, it was found that divorced people had higher HPV screening. HPV awareness of individuals who had undergone HPV screening, were found to be statistically significantly higher than those who did not ($p =0.002$). It was found that people who had HPV screening had false perceptions that HPV was only sexually transmitted. In the analysis of HPV positive / negative status according to possible infectious environment, the use of public toilets in any place also used by tourists, pool, to have had hair removal and using towel belonging to someone else was higher in HPV positive participants. When the Obstetrics and Gynecology periodic control interval was questioned, it was found that people who did not have HPV screening did not undergo their routine control It has been determined that 20% of people who have undergone HPV screening are not aware that they did. As the reason for not attending HPV screening "I did not know it was necessary" was found highest.

CONCLUSION: HPV screening is statistically significantly related to HPV awareness. Since it has been determined that women who have not been screened for HPV do not go to regular Gynecology and Obstetrician control, our primary protection goal as a family doctor is to raise awareness of HPV screening, hygiene, and the necessity of HPV screening, to increase the participation of HPV screening; which is secondary protection. Thus indirectly it will be possible to diagnose early and treat before the development of cervical cancer.

Keywords: Human Papilloma Virus (HPV), cancer, screening, awareness, wart

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Human Papillomavirus (HPV) 200'den fazla tipi tanımlanmış zarfsız bir virüstür. Yüksek riskli (Hr-PV) ve düşük riskli (Lr-PV) tipleri vardır. HPV'nin bütünlüğü bozulmuş deri ve müköz membranlardan vücuda girmesini sağlayan çeşitli bulaş yolları vardır. Geçmişte sadece serviks kanseri ile ilişkilendirilirken zamanla başka kanserler ile de ilişkilendirilmiştir. Günümüzde sadece kadınları ilgilendiren bir kanser sebebi değil; aynı zamanda erkeklerde de çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Düşük riskliler sıklıkla siğil veya ağızda, boğazda veya genitalde papilloma sebebi olabiliyorken; yüksek riskli HPV tipleri orofarenks ve anogenital (anüs, serviks, vajina, vulva ve penis) kanserlerine yol açabilir [1]. HPV aşı ile önlenebilir kanser sebepleri arasındadır. 2 valanlı ve 4 valanlı aşılar ilk uygulanmaya başlanmış, sonrasında bazı ülkelerde 9 valanlı yeni aşı onaylanıp uygulanmaya başlanmıştır [2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5 Nisan 2020 tarihinde Global Servikal Kanser Eliminasyon Stratejisini yayınladı [3]. 100 yıl içerisinde HPV'nin eliminasyonunun hedeflendiği belirtildi [4]. Bir modelleme çalışmasında bu hedef doğrultusunda en maliyet etkili yöntemin HPV aşılaması olduğu belirtildi. Ve bölgesel servikal kanser yükleri de göz önüne alındığında aşılama programından en fazla fayda görecek bölgeler sıralaması (birçok değişken veri ışığında ele alınarak hesaplandığında) HPV prevalansı en yüksek Afrika'dan başlamış Doğu Akdeniz Bölgesi en sonda yer almıştır [5].

Her ne kadar birçok ülkede aşı uygulanmış olsa da yıllar içerisinde farklı tiplerinin kanser yaptığı ortaya çıkması sebebiyle, ileride ülkemizde aşılama programı uygulansa dahi kişilerin olası bulaş yolları ve tarama gerekliliği konusunda farkındalığının artırılması ile diğer tiplere karşı da primer korunma sağlanmış olacaktır.

Serviks kanseri önlenmesi ve erken tanısı için 3 yılda bir servikal sitoloji yanı sıra 5 yılda bir HPV tarama ile ko-test yaptırılmalıdır [6]. Ülkemizde Ağustos 2014 itibariyle Ulusal Kanser Tarama Programı başlatılmış olup Aile Sağlığı Merkez'lerinde (ASM) ve Kanser Erken Teşhis; Tarama ve Eğitim Merkezleri'nde (KETEM) ve Toplum Sağlığı Merkez'lerinde (TSM) ücretsiz HPV tiplendirme ve smear ko-test tetkikleri yapılmaktadır. İlk 5 yıllık veriler göz önüne alındığında ülkemizde 1 Ocak 2019 verilerine göre HPV pozitif smear prevalansı %4.43'tür [7].

Ekim 2019 verilerine göre ise %4,59; İstanbul'da bu oran %6,18 olarak bildirilmiştir [8]. Ancak ülkemizde Ulusal HPV Tarama Programı başladığı günden bu yana gereklilik konusunda yeterince farkındalık oluşmamıştır. Tarama başlama tarihi itibariyle 6 yıla yakın zaman geçmesine rağmen HPV tarama hedef nüfusu taraması tamamlanamamıştır. HPV tarama hedef nüfusun Aile Hekimliği Bilgi Sistemi'nde (AHBS) halihazırda kaydedilmiş olan sosyodemografik bilgileri, kanser tarama verilerini de gözeterek 'Farkındalık' ile HPV tarama yaptırmama arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. Anket içerisinde aydınlatıcı bilgilere de yer vererek HPV ve HPV aşısı farkındalığını artırarak birincil korunma; HPV tarama katılımını artırarak HPV ilişkili kanser olgularının erken teşhisi ile prevalansının azalmasına katkıda bulunarak ikincil korunma da amaçlanmaktadır. Anket ile HPV taramaya katılmayan kişilerin de yaptırmama gerekçeleri de sorgulanacaktır. Anlamlı sonuç çıkması halinde hastalarla HPV tarama ile ilgili iletişimde ilgili maddelere öncelik verilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sağlam kadın muayenesi, aile hekimi için sağlığı geliştirmek, hastalıkları önlemek ve hekim-kadın hasta ilişkisini güçlendirmek için iyi bir fırsattır [9]. Güvenilir bir ilişki kurmak önemlidir; çünkü kadınlar hassas sorunlarını güvendikleri bir hekimle paylaşmayı tercih ederler. Buna ek olarak, bazı kadınlar pelvik muayene ile ilgili daha önce olumsuz deneyimler yaşamış olabilirler [9]. Aşılar da sağlam kadın takibinin önemli bir parçasıdır. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Aşılama Uygulama Danışma Kurulu (ACIP) tarafından, 50 yaşından büyük yetişkinler için tetanoz, difteri ve boğmaca (Tdap); influenza, herpes zoster; 65 yaşından büyükler için pnömokok aşısı ve 26 yaş ve altındaki kadınlar için human papillomavirus (HPV) aşısı önerilmektedir.

HPV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, son bir yıl içindeki cinsel partner sayısı, ömür boyu edinilen cinsel partner sayısı, ilk ilişki yaşı ve medeni durum sayılmıştır.

PAP smear ile ilgili kanıt düzeyi A olarak tespit edilmiş temel noktalar:

Pap taramaları 21 yaşında başlanmalıdır. Kadınlar her 3 yılda bir Pap smear yaptırmalıdır. 30 yaş ve üzeri kadınlar 5 yılda bir Pap smear ile birlikte HPV testi de yaptırabilir.

Benign hastalık nedeniyle histerektomi olmuş kadınlara Pap smear taraması gerekli değildir.

Hormonal kontrasepsiyona başlamadan önce Pap smear şartı yoktur.

Geçmişteki sonuçlar normal ise 65 yaşından sonra Pap smear yapılmasına gerek yoktur [9].

2.1. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

2.1.1. Özellikleri

HPV küçük zarfsız, çift sarmal DNA yapısına sahip 200'den fazla tanımlanmış çeşidi olan bir virüstür. Papillomaviridae ailesi olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.1. HPV 3 boyutlu illüstrasyonu [10]

2.1.2. Sınıflandırması ve Adlandırması

Sınıflandırılması, L1 açık okuma çerçevesi boyunca çift nükleotid sekans özdeşliğine dayanmaktadır. Papillomaviridae üyeleri öncelikle mukozal ve keratinize epitelyumu enfekte ederler ve balık, sürüngenler, kuşlar ve memelilerden izole edilmişlerdir. Konakçıları ile uzun bir evrimsel tarihe rağmen, bazı papillomavirüsler doğal konakçı türlerinin patojenleridir.

Papillomavirüslerin, her birinin izolatlardan gelen dört kodlama dizisinin (E1, E2, L2 ve L1) sıralı hizalanmasına dayanan filogenetik analizi en az iki farklı alt ailenin varlığını destekler [11].

Amerika Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü öncülüğünde kurulan PapillomaVirus Episteme (PaVE), bilimsel topluluğa yüksek düzeyde organize ve küratörlü papillomavirüs genomik bilgi ve araçları sağlamak amacıyla kurulmuştur. PaVE, bilgi depolama, açıklama, analiz ve bilgi alışverişini destekleyen bir veri tabanı ve web uygulamalarından oluşmaktadır. Verilerin ve analitik araçların kusursuz entegrasyonu, bilimsel ilerlemenin hızlanmasına ve sonuçta papillomavirüslerin neden olduğu hastalıkların anlaşılmasına, saptanmasına, teşhis edilmesine ve tedavisine yardımcı olmak için tasarlanmıştır [12].

HPV'nin Etkileşimli Filogenetik ağacına https://pave.niaid.nih.gov/#explore/phylogenetic_tree adresinden ulaşılabilmektedir [13].

Her yeni tanımlanan virüs **International Committee on Taxonomy of Viruses** (ICTV)''e bildirilip kayıt altına alınmaktadır [14].

2.1.3. HPV Enfeksiyon Oluşturma Mekanizması, Tespit Edildiği Ortamlar ve Olası Bulaş Yolları

Çeşitli çalışmalarda değinilmiş horizontal, (otoinokulasyon ve heteroinokulasyon), fomit ve vertikal (transplasental, anneden doğum sırasında veya anneden bebeğe/ yenidoğana) olası bulaş yolları vardır [15].

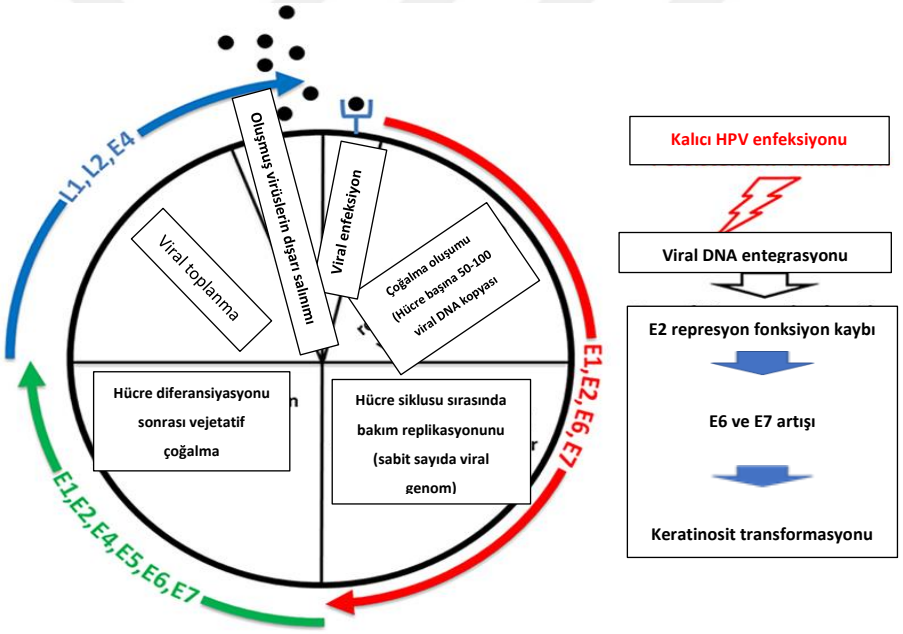
Diğer virüsler gibi, HPV de zorunlu hücre içi organizmadır ve genomlarını ve aksesuar proteinlerini konakçı hücrelere teslim etmelidir ve daha sonra viral replikasyon için biyosentetik hücresel mekanizmaları kullanmalıdır [16, 17]. HPV parçacığının hücre yüzeyinden sitozole ve nükleusa yolculuğu replikasyon bölgesine

daha da yakınlaştıran bir dizi ardışık adımlardan oluşur. Viral kapsid viral enfeksiyonun oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır [16,18].

HPV genomu bir ikozahedral ile çevrilidir, 55 nm çapındadır ve iki kapsid proteinleri, majör L1 ve minör L2 olarak adlandırılır [19].

L1 proteinleri çok iyi korunur ve kapsomer oluştururlar. L2 proteini iç kısımda bulunan çok fonksiyonlu bir proteindir. Genom enkapsidayonunda rolleri vardır [20,21].

HPV gibi zarfsız virüsler için, proteinli kaplama viral nükleik yapıyı kuşatır ve korur. Asidiktir ve viral partikülün konakçı hücre ile ilk etkileşim bölgesine ulaşmasını sağlar. Reseptör angajmanından sonra virüs içselleştirilir ve enkapside genomun hücrelere erişmesine izin verir, transkripsiyon ve replikasyon mekanizmaları başlar.



Şekil 2.2. HPV yaşam döngüsü [22]

Bulaşıcı HPV partiküllerinin girişinin; virionların bozulmuş epitelyumun bazal membranına bağlanmasının hemen ardından spesifik olarak mukozal epitelyumun bazal keratinositlerinde gerçekleştiği görülmektedir [20,23].

HPV replikasyonu ve toplanması virüs bulaşmış bazal keratinositlerin kademeli olarak farklılaştığı epitel programı gerektirmektedir [24,25].

Yakın tarihte HPV'nin çeşitli ortamlarda tespiti amacıyla yapılmış birçok çalışma vardır. [26] Roma İtalya'da Mayıs 2013-Mart 2014 tarihleri arasında hem yerliler hem de turistler tarafından kullanılan 14 havuzdan numuneler toplandı.

Papillomavirüs ve Polyomavirüsler 9/14 numunede tespit edildi. Yedi (%50) numunede Papillomavirüsler tanımlandı: bilinen beş tip Betapapillomavirüs 1 (HPV8, 12, 25), Betapapillomavirüs 2 (HPV23 ve 120) idi. Alphapapillomavirüs, ağırlıklı olarak anogenital lezyonlarda bulunmaktadır ve Betapapillomavirüs ve Gammapapillomavirüs, tipik olarak cilt ve saç folikülü örneklerinden ve ağız boşluğu gibi diğer yerlerde bulunmaktadır. Çalışmada saptanan sınıflandırılmamış iki HPV yeni genotiplerin varlığını gösterdi. İki suş (HPV23 ve sınıflandırılmamış HPV) aynı örnekte tanımlanmıştır. HPV'ler CP ve FAP primerleri ile tespit edildi. FAP primerler pozitif örneklerin büyük çoğunluğunu saptadı; ancak iki suş (HPV25 ve HPV23) sadece CP primerleri ile tespit edildi; böylece viral tespiti en üst düzeye çıkarmak için birden fazla tetkik kullanmanın yararlılığını gösterdi [26].

Bu çalışmada tespit edilen Betapapillomavirüs türleri 1 ve 2 sıklıkla immün sistemi düşkün veya baskılanmış hastalarda Epidermodisplazi verruciformis (EV) ile bağlantılı cilt lezyonlarına neden olduğu bilinmektedir ve immünokompetan hastalarda malign lezyonlarla da ilişkilidir [27].

Papillomavirüs enfeksiyonlarının çoğu yakın temasla bulaşır. Deriden deriye veya mukozanın mukozaya teması ile olduğu düşünülmektedir. Genital hastalık için cinsel ilişki mutlaka şart değildir [28].

Bakireler ve küçük çocuklarda da HPV enfeksiyonu saptanması cinsel ilişki dışındaki bulaşma yollarını düşündürmüştür ve bu nedenle indirekt bulaş yolları tamamen dışlanamamıştır [29,30]. HPV İtalya'da şehirlerin atık sularında da tespit edildi [31]. Kontaminasyon kaynağının cildin ve müköz membranların yıkanması sebebiyle oluştuğu varsayıldı; ancak son zamanlarda dışkı örneklerinde de HPV saptanması dökülme sonucu atık sulara da ulaşabileceğini düşündürmüştür [32].

Bir başka çalışmada kanalizasyon tahliyesi alan suların yüzeyinde de HPV tespit edildi [33]. Su ortamlarındaki stabiliteleri hakkında yeterince veri yoktur. HPV dezenfeksiyona duyarlılığı hakkında çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte hem laboratuvarda ve hem de sağlık merkezlerinde yapılan çalışmalara göre; bu virüslerin yüzeyler yaygın kullanılmakta olan dezenfektanlarla temizlenmiş olsa bile stabil ve enfeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir [30].

Zarfsız virüsler genellikle alkol bazlı dezenfeksiyona karşı hafif veya tamamen dirençlidir ve çalışmalarında organotipik türevli HPV16 ile de bu direnç görülmüştür.

HPV16, daha önce test edilmiş zarfsız diğer virüslerden çok daha fazla dirençli bir virüstür. HPV16 quasiviryonları, izopropanole, üçlü fenolik ve düşük konsantrasyonlu perasetik asit-gümüş (PAA-gümüş) bazlı dezenfektana duyarlı olmaları haricinde, doğal viryonlara benzer direnç göstermiştir. Otantik virüs ve kuasivirüsün, glutaraldehid ve ortoftalaldehite karşı dirençli ve hipoklorite ve yüksek konsantrasyonlu PAA-gümüş bazlı dezenfektana duyarlı olduğu saptanmıştır. Meyers ve ark. yaptıkları çalışma ile, tıbbi ve diş sağlığı tesislerinde sterilizan olarak kullanılanlar da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan klinik dezenfektanların HPV16 enfektivitesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösteren HPV16 doğal viryonları hakkındaki "ilk" dezenfektan duyarlılık verilerini sundular. Dezenfektan kullanımına ilişkin politika değişikliklerine ihtiyaç olduğunu ileri sürdüler. HPV16'nın dezenfeksiyona alışılmadık derecede yüksek direncinin, HPV16'nın fomit veya cinsel olmayan bulaşma olasılığını düşündüren diğer verileri desteklediğini göstermiş oldular [30].

Hr-HPV türlerinin cinsel yolla bulaştığına dair güçlü epidemiyolojik kanıtlar vardır. Bununla birlikte, enfeksiyonun fomitler aracılığı ile dolaylı olarak da bulaşıp bulaşmayacağı belirsizdir [34].

Bu olasılığı değerlendirmek için Meyers ve ark. çalışmasında yüksek riskli genital HPV modeli olan psödotip HPV-16 virionu ve fomitler yoluyla bulaştığı bilinen bir papilloma virüs; sığır (Bovine) papillomavirüs tip 1(BPV-1), kurutma sonrası in vitro enfektivitesi karşılaştırıldı. Hücre ekstraktlarında oda sıcaklığında dehidrate halde 1., 3. ve 7. gün, sırasıyla. %100, %50 ve %30 enfektiviteyi koruyarak her iki virüs de benzer bir dirence sahipti. Hücre ekstrelerinde psödotip HPV-16 ve BPV otoklav işlemiyle tamamen inaktive edildi ve %70 etanole duyarlı idi; ancak EDTA veya 567 ° C'de 1 saat süreyle inkübasyona dirençliydi. Veriler, cinsel olmayan yayılmanın daha fazla çalışılması gerektiğini göstermiştir. Bulgular fomitler yoluyla yüksek riskli genital HPV yayılımı konusunda ileri çalışmalar gerektiğini düşündürmektedir [30].

Nozokomiyal enfeksiyon riski

Strauss ve arkadaşlarının çalışmasında genitoüriner klinik ortamın kontaminasyonu değerlendirildi [35]. Klinik tuvaletlerinde kontaminasyon kaynağının genital bölgeden eller yolluyla çevreye olması olası olduğu, tedavi odalarında ise HPV

DNA’nın çevreye en fazla bulaşma olasılığı doktorun eldivenli ellerinden kaynaklı olacağı düşünüldü. Tedavi odalarında tespit edilen tüm HPV tiplerinin mukozal HPV tipleri olması sebebiyle kutanöz HPV kontaminasyonunu dışladılar. Yatak kontrol paneli, ışık düğmesi ve kolposkopi cihazı doktorun hastayı muayene ettikten sonra eldivenli elleriyle kontaminasyonu daha çok düşündürdüğünü bildirdiler. Muayene masası ve hasta tuvaletleri kontaminasyonunun ise daha çok hastalar kaynaklı olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Erkek tuvaletlerinde kadın tuvaletlerinden daha yüksek oranda HPV DNA tespit edilmişti. Ve kadınlarınkinde 2 tip tespit edilirken erkeklerinkinde 5 tip tespit edilmiştir. Bunun da yine HPV DNA’nın genitalden eller yoluyla çevre yüzeylere taşındığını düşündürdüğünü bildirdiler [35].

Sınırlı verilere dayanmakla birlikte, HPV için cinsel olmayan bulaşma yollarının var olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Smith ve ark.’nın anne ve bebeklerde HPV tespiti üzerine yaptıkları çalışmada HPV DNA pozitif anneler arasında, bebeklerinin küçük bir yüzdesinde de tespit edilebilir HPV DNA'sının bulunduğu saptandı. İlginç bir şekilde, bu çalışmada iki bebeğin HPV DNA pozitif olduğunu, ancak annelerinin saptanabilir HPV DNA'sının olmadığı tespit edildi [36].

Bu bulgular klinik ortamlarda HPV ile düşük nozokomiyal enfeksiyon riski bulunduğunu göstermektedir. Dezenfektan verilerimizle birlikte ele alındığında, şu anda kullanılmakta olan dezenfektanların çoğunun, bulaşıcı HPV'nin hastane kaynaklarını ortadan kaldırmakta etkili olmayabileceği düşünülebilir. Veriler, 'steril' olarak kabul edilen aletlerle bile HPV’nin fomit yolu iletimi, otoenokülasyon ve nozokomiyal iletim olasılığını desteklemektedir. Doğal HPV16'nın kimyasal dezenfektanlara, özellikle el dezenfektanlarında ve cihazlarda rutin olarak kullanılanlara karşı çok dirençli olduğu gösterildiğinden, yeni enfeksiyon kontrol prosedürleri gerekmektedir.

Doğru dezenfeksiyon için hidrojen peroksit, glutaraldehit, perasetik asit veya ultraviyole C bant gibi kimyasal olmayan alternatifler virüsleri ortadan kaldırmak için kullanılmalıdır. Yüksek seviyeli dezenfektanların etkinliği üzerine Ryndock ve arkadaşlarının çalışmasında sonik hidrojen peroksitin HPV - 16 ve HPV - 18'e karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur [37].

Epilasyon HPV ilişkisi

İnsan papilloma virüsü (HPV) yaygın olarak kasık ve perianal kıllarda bulunduğundan, travmaya neden olan vücut epilasyon teknikleri HPV ile ilişkili lezyon riskini artırabilir [38]. Edinilmiş epidermodisplazis verruciformis, HPV ve immünsüpresyon ile sıklıkla ilişkilendirilmiş nadir bir cilt bozukluğudur. İmmünsüpresyonu olan hastalar, vücut tüylerinin alınmasından kaynaklanan enfeksiyon riskinin artması ve travmayı en aza indiren tüy giderme tekniklerinin kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir [38].

İlk çift tropizm bulgusu

Ostrbenk ve arkadaşları 2015'te HPV 199'u, ilk olarak 25 yaşında bağışıklığı sağlam olan bir erkekten elde edilen nazofaringeal sürüntü örneğinde tanımladılar [39]. HPV199 ve en yakın akrabalarının karşılaştırmalı genomik karakterizasyonu, Gammapapillomavirüslerin (Gamma-PV'ler) klasik genomik organizasyonunu gösterdiğini saptadılar.

HPV199 izolatının tam viral genom dizisi, ek olarak başka bir anal kanal swab örneğinden de belirlendi. İki HPV199 tam viral sekans, %99,4 nükleotit kimlik uyumu göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla, bu, iki bağımsız klinik örnekten belirlenen tam nükleotit sekanslarına sahip ilk Gamma-PV üyesidir. Yeni HPV tipinin doku tropizmini değerlendirmek için 916 klinik numune, HPV199 tipine özgü gerçek zamanlı PCR kullanılarak test edildi: HPV199, histolojik olarak doğrulanmış sık rastlanan siğillerin 2/76 doku örneğinde, 2/108 kaş kıl folikülü örneğinde, klinik olarak belirgin anal patolojisi olan bireylerden elde edilen 2/137 anal kanal swabı, 4/184 nazofaringeal swab ve normal servikal sitolojisi olan kadınlardan elde edilen 3/411 servikal swab 'ta HPV199 saptandı. HPV199 sadece kutanöz ve mukozal örneklerin %1,4'ünde bulunmasına rağmen, çift doku tropizmi sergilemektedir. Çalışma ve literatür verilerinin sonuçlarına göre, tüm Gamma-12 üyelerinin çift tropizmi oldukça olasıdır [39].

2.1.4. Epidemiyoloji

2.1.4.1. HPV Enfeksiyonu Risk Grupları

Aile Hekimliği pratiğinde yaygın başvurulan kaynakta HPV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, son bir yıl içindeki cinsel partner

sayısı, ömür boyu edinilen cinsel partner sayısı, ilk ilişki yaşı ve medeni durum sayılmıştır [9].

Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar bu tablonun değiştiğini göstermiştir [40]. Manami ve arkadaşları Amerika'da 2013-2014 yıllarında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES)'ne katılan 20–59 yaş arası 1.822 kadın ve 1.622 erkekten elde edilen verileri ve eşzamanlı HPV testi için biyospesimenleri çalışmalarında değerlendirdi. Tüm kadınlar arasında, herhangi bir HPV tipinin yaygınlığı %40 tespit edildi. Tüm kadınların yaklaşık dörtte birinde (%26) yüksek riskli bir HPV tipi ve yaklaşık %12'sinde aşı ile önlenebilir bir HPV tipi tespit edildi. İki değişkenli analizlerde, herhangi bir HPV enfeksiyonu prevalansı başka ülke doğumlu kadınlarda Amerika Birleşik Devleti doğumlu olanlara kıyasla sırasıyla %32 ve %42 tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Yüksek riskli aşı ile önlenebilir HPV prevalansında ise farklılık yoktu.

Herhangi bir HPV tipi mevcudiyeti analizinde; evlilerde bekarlara göre Odds Ratio OR 2,57; üniversite mezunlarında daha alt eğitim seviyesine göre OR 1,12; kişi başı milli gelirin %100-250'si arası geliri olanlar ile daha düşük geliri olanlar arasında fark olmadığı bulunmuştur. Ömür boyu 5 ve daha az partner olanlar referans alındığında 6 ve daha fazla partneri olanlarda OR 2,43 olarak tespit edilmiştir [40].

2.1.4.2. Vajinal Flora, Bakteriyel Vajinozis, Diyet ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ile HPV İlişkisi

Anita Mitra ve ark. yaptığı çalışmada; başlangıçta baskın mikrobiyomu Lactobacillus olan kadınların, vajinal mikrobiyatanın tedavi edilmemiş HPV ilişkili servikal intraepitelyal neoplazi 2 (CIN2) lezyonlarının 12. ayda gerilemesinin daha olası olduğu saptanmıştır. Lactobacillus spp. dahil olmak üzere spesifik anaerobik taksonların tükenmesi ve Megasphaera, Prevotella timonensis ve Gardnerella vaginalis varlığı, CIN2 kalıcılığı ve daha yavaş regresyon ile ilişkili tespit edilmiştir [41].

Son zamanlarda yapılmış çalışmalar hem bozulmuş mikrobiyata hem de Bakteriyel Vajinozis'li (BV) kadınlarda HPV prevalans ve insidansı ile daha büyük ilişkiler ortaya çıkarmıştır [42]. King ve ark. Nugent skoru yedi veya daha yüksek olan kadınlarda HPV prevalans riskinde önemli artış, HPV insidans olasılığındaki artış ve HPV'nin geç kaybolduğunu bildirmişlerdir [43]. İki farklı çalışmada moleküler tabanlı analiz ile araştırmacılar HPV pozitif olan kadınların HPV negatif tanılı kadınlardan

daha küçük bir fraksiyon laktobasil bulundurduğunu tespit etmişlerdir [44,45]. Ek olarak, vajinal L. gasseri'nin egemen olduğu mikrobiyataya sahip kadınlarda HPV kaybolma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür [45]. Ayrıca, Mitra ve arkadaşları intraepitelyal displazi şiddetinin HPV koşulundan bağımsız olarak vajinadaki mikrobiyal çeşitliliğin artması ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir ve CST IV-B HPV pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir [46]. Dahoud ve ark. 2012-2017 yılları arasında retrospektif bir çalışmada 7081 HPV pozitif olgu incelemesinde BV ile pozitif HPV enfeksiyonu ve skuamöz intraepitelyal lezyonların yüksek skoru ile arasında belirgin ilişki saptamıştır. Bu çalışmada HPV negatif BV pozitif hastalar, BV negatif HPV negatif hastalardan daha fazla yassı anormallik göstermiştir [47]. Servikal sitolojik anormallikleri gösteren kadınlarda HPV genotiplerinin yaygınlığının da arttığı (HPV59, HPV73, HPV52 ve HPV58) yakın zamanda tanımlanmıştır [48].

Diyetin vajinal mikrobiyata bileşimi üzerindeki etkisi de dikkate alınmıştır. Doğuştan gelmediğini göz önüne alarak kadınların laktobasil bazlı mikrobiyata'ya sahip olmak için sağlıklı beslenmeyi tercih etmeleri gerekmektedir. Vitaminler (A, C, D, E), betakaroten ve mineraller (Ca ve Zn gibi) ile zenginleştirilmiş diyetler BV ve HPV prevalansında bir azalma da dahil olmak üzere vajinal sağlık ile olumlu ilişkilidir. Bu arada, bu besin maddelerinden eksik beslenmek ve dolayısıyla şekerler (glisemik yük) veya yağlar açısından zenginleştirilmiş diyetler (yağ asitleri) ile beslenmek homeostazis üzerine negatif etkilerinin yanı sıra BV ile ilişkilidir [49-51]. Servikovajinal mikrobiyom ve HPV ilişkisi üzerine Usyk ve ark. yaptığı bir çalışma, servikovajinal mikrobiyomun özelliklerinin prospektif kohortta Hr-HPV progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [52]. Analizler, Gardnerella ve CIN2 + 'ya ilerlemesinin aslında mikrobiyal çeşitliliğin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Mikrobiyomun özelliklerinin tanımlanmasının Hr-HPV progresyonu ile ilişkili CIN2 + 'yı önlemek için yeni hedef olabileceği bildirilmiştir [52].

HPV enfeksiyonu cinsel olarak aktif kadınlarda çok yaygın olmasına rağmen, enfeksiyonların çoğu geçicidir. Sadece virüs bulaşmış kadınların küçük bir oranı klinik olarak anlamlı pre-invaziv lezyonlar geliştirmeye devam etmekte ve tedavi edilmezse, invaziv malign hastalık geliştirmektedir. HPV enfeksiyonunun kalıcılık mekanizmaları iyi anlaşılmış değildir. Servikal karsinojenez için onkojenik HPV ile

kalıcı enfeksiyon gereklidir. Çalışmalarda mikrobiyom çeşitliliğinin viral kalıcılık ve hastalık ilerlemesinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [53].

2.1.4.3. Sünnetin HPV ilişkili Penis Kanserine Karşı Koruyucu Etkisi

Erkek sünneti; invaziv formu neredeyse tamamen sünnetsiz erkeklerle sınırlı olan yıkıcı bir hastalık olan; penis kanserine karşı korur. Penis kanserinin başlıca etiyolojik risk faktörleri sünnetsiz erkeklerin sünnet derisi ve penil şaftta, glans peniste ve koronal sulkusta daha yaygın olan fimosis, balanit ve Hr-HPV tipleridir. Sünnetli erkekler HPV enfeksiyonlarını daha çabuk temizler. Bulgular genel olarak çalışmalar arasında tutarlıdır. Heterojenite önemsizlik testlerine göre toplamda sünnetin yüksek riskli HPV enfeksiyonunu azaltabileceğini gösterilmiştir. Sünnet, tüm HPV tiplerini yaklaşık %36 ve çoklu yüksek riskli HPV enfeksiyonlarını %57 oranında azaltmıştır [54].

2.1.4.4. Belirli HPV Tipleriyle İlişkili Hastalıklar

HPV tipleri farklı bölgelerde lezyona yol açabilmektedir. Tespit edildikleri lezyonlar bulundukları bölge veya görünümlerine veya sebep olduğu sitolojik değişiklik ile adlandırılmaktadır [55-57].

Nongenital Kutanöz Hastalık HPV Tipi

Yaygın siğiller (verrucae vulgaris) 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 75-78

Plantar siğiller (myrmecias) 1, 2, 4, 60, 63

Düz siğiller (verrucae planae) 3, 10, 27, 28, 38, 41, 49

Kasap siğilleri (et, kümes hayvanları ve balıklarla uğraşan insanların ortak siğilleri) 1-4, 7, 10, 28

Mozaik siğiller 2, 27, 57

Ungual yassı hücreli karsinom 16

Epidermodisplazi verruciformis (iyi huylu) 2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50

Epidermodisplazi verruciformis (malign veya iyi huylu) 5, 8-10, 14, 17, 20-25, 37, 38

Cilt lezyonları 37, 38

Nongenital Mukozal Hastalık HPV Tipi

Solunum papillomatozu 6, 11

Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu 6, 11, 16, 18

Laringeal papilloma (tekrarlayan solunum papillomatozu) [17] 2, 6, 11, 16, 30, 40, 57

Laringeal karsinom 6, 11

Maksiller sinüs papilloması 57

Sinüslerin yassı hücreli karsinomu 16, 18

Konjonktival papillomlar 6, 11

Konjonktival karsinom 16

Oral fokal epitelyal hiperplazi (Heck hastalığı) 13, 32

Oral karsinom 16, 18

Oral lökoplaki 16, 18

Özofagusun skuamöz hücreli karsinomu 16, 18

Anogenital Hastalık HPV Tipi

Condyloma acuminata 1-6, 10, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39-45, 51-59, 70, 83

Bowenoid papillozis 16, 18, 34, 39, 40, 42, 45

Bowen hastalığı 16, 18, 31, 34

Dev kondilom (Buschke-Löwenstein tümörleri) 6, 11, 57, 72, 73

Belirtilmemiş intraepitelyal neoplazi 30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66-69

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL) 6, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 40, 42-45, 51-58, 61, 62, 67-69, 71-74 , 79, 81-84

Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 64, 66, 68, 82

Vulva karsinomu 6, 11, 16, 18

Vajina karsinomu 16

Serviks karsinomu [18, 19] 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82

Anüs karsinomu 16, 31, 32, 33

Queyrat eritroplazisi 16

Penis karsinomu 16, 18

2.1.5. Immünoloji:

Rutinde serolojik testler uygulanmamakla birlikte klinik araştırmalarda Ig seviyeleri ölçümünde kullanılmaktadır [58]. ELISA kullanımı ile ilgili bir çalışmada HPV16 geçmiş maruziyetini gösteren IgG'nin 197 (% 95.6) Oral Skuamöz Hücreli Kanseri (OSCC) hastasında tespit edilebildiğini ve HPV16'ya özgü IgM'nin toplam 42 (% 20.4) OSCC hastasında mevcut maruziyet olduğunu gösterdi [59]. HPV16'ya özgü IgG ve IgM antikorlarının Oral Skuamöz Hücreli Kanseri (OSCC) hastalarında risk faktörlerinin önemli bir göstergesi olabileceğini bildirdiler.

2.1.6. HPV'nin Hastalık Yükü

Global Hastalık yükü başlıklı yazısında James Mitchell Crow Nature dergisinde Ağustos 2012'de yayınlanan yazısında HPV'nin serviks kanseri ile eşanlamlı hale geldiğini, ancak gerçek ayak izinin çok daha büyük olduğunu belirtmiştir [60].

Her yıl 27.000'den fazla kadın ve erkek, HPV'nin neden olduğu bir kanserden etkilenmektedir ve bu her 20 dakikada bir yeni bir vaka demektir.

Kalıcı HPV enfeksiyonu servikal ve diğer kanserlere neden olabilir:

Serviks Kanseri: En yaygın HPV ile ilişkilendirilmiş kanserdir. Hemen hemen tüm serviks kanserinlerine HPV neden olur.

Vulvar kanser: Yaklaşık % 69'u HPV ile bağlantılıdır.

Vajinal kanser: Yaklaşık %75'i HPV ile bağlantılıdır.

Penil kanser: Yaklaşık %63'ü HPV ile bağlantılıdır.

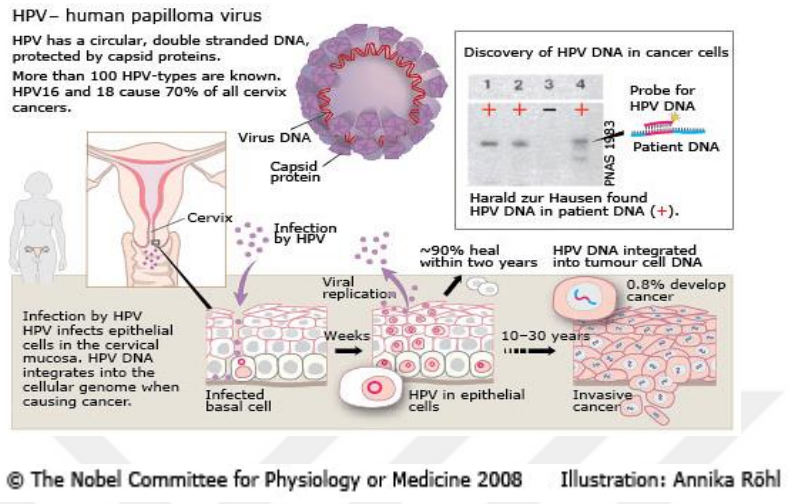
Anal kanser: Yaklaşık %91'i HPV ile bağlantılıdır.

Orofarengeal Kanser: Yaklaşık %72'si HPV'ye bağlıdır. (Not: Bu kanserlerin birçoğu tütün ve alkol kullanımı ile de ilişkili olabilir) [61].

2.1.7. HPV Serviks Kanseri İlişkisi:

HPV enfeksiyonları yaygın olmasına rağmen, servikal enfeksiyonların %90'ı 2 yıl içinde temizlenmektedir. Enfeksiyon varsa ve devam ederse, anormal hücreler görünmeye başlayabilir. Sadece bu servikal hücreler bazal membranı geçip yayılırsa doku serviks kanseri haline gelmektedir. Serviksin yüzeyindeki birkaç anormal

boyutta ve garip şekilli hücreler Servikal İntraepitelyal Neoplazi 1 (CIN1) olarak sınıflandırılır [60].



Şekil 2.3. HPV Enfeksiyonu sonrası invaziv kanser gelişimi: Tümör hücresinde ilk kez HPV-DNA tespit eden Harald zur Hausen 2008'de Nobel Ödülü almıştır [62].

CIN 1 düşük dereceli bir lezyondur ve tipik olarak birkaç ay içinde tedavi olmadan kaybolur. Serviks yüzeyinde çok sayıda normal hücrelerden belirgin şekilde farklı olan prekanseröz hücreler, CIN3 olarak sınıflandırılır. Yüksek dereceli CIN3 lezyonları kendiliğinden veya tedavi yoluyla hala geri dönüşümlüdür. Bazı HPV alt tipleriyle enfeksiyonun diğerlerine göre kansere yol açma olasılığı daha yüksektir. HPV 16 ve 18 türleri ayrı ayrı başlangıçtaki servikal enfeksiyonların %2,7'si ve %1,1'ine, ama birlikte serviks kanseri vakalarının %70'ine sebep olurlar [60].

2.2. SERVİKS KANSERİ

2012 verilerine göre serviks kanseri dünya çapında kadınlarda dördüncü en sık görülen kanser ve kadınlarda kanserler arasında dördüncü en yüksek ölüm oranına sahip idi [63] 2018'de ise serviks kanseri kadın kanserleri arasında 3. sırada 15-44 yaş kadın kanserleri arasında ise 2. Sırada yer almıştır [101]. Vakaların çoğu rutin tarama ve prekanseröz lezyonların tedavisi ile önlenebilir durumdadır. Sonuç olarak, serviks kanseri vakalarının çoğu, tarama protokollerinin yetersiz olduğu bölgelerde yaşayan kadınlarda teşhis edilir [63].

2.2.1. Anatomi

Serviks uterus gövdesi ile bitişiktir ve uterusun gövdesine açılan kısmı görevi görür. Uterin serviks, ortalama 3 ila 4 cm uzunluğunda olan silindirik, lifli bir organdır. Porsiyo, serviksin vajinal muayenede görülebilen kısmıdır. Serviksin dışa bakan kısmı eksternal os olarak adlandırılır. Os, serviksin iç yönünü oluşturan endoservikal kanalın başlangıcıdır. Endoservikal kanalın üst yönünde iç os, endoservikal kanalın daraldığı alandır. Daralma, serviksten uterus gövdesine geçişi işaret eder. İç os'un ötesindeki endoservikal kanal endometrial kanal olarak adlandırılır.

Serviks iki tip epitel hücresi ile kaplıdır: dış taraftaki yassı hücreler ve iç kanal boyunca kolumnar, glandüler hücreler. Skuamöz hücreler ve kolumnar hücreler arasındaki geçiş, squamo-kolumnar bileşke olarak adlandırılan bir alandır. Prekanseröz ve kanseröz değişikliklerin çoğu bu bölgede ortaya çıkar [64].

2.2.2. Patogenez

Servikal karsinomun başlangıcı skuamo-kolumnar bileşkede bulunur; dış skuamöz hücreleri, iç glandüler hücreleri veya her ikisini birden içerebilir. Prekürsör lezyon displazidir: servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya adenokarsinoma insitu, daha sonra invaziv kanser haline gelebilir. Bu süreç oldukça yavaş olabilir. Longitudinal çalışmalar, in situ serviks kanseri tedavi edilmeyen hastaların %30 ila %70'inin 10 ila 12 yıl içerisinde invaziv karsinom geliştireceğini göstermiştir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %10'unda, lezyonlar 1 yıldan az bir sürede in situdan invaziv hale dönüşebilir. İnvaziv hale geldikçe, tümör taban zarından kırılır ve servikal stromaya saldırır. Tümörün servikste uzanması sonucunda ülserasyon, ekzofitik tümör veya mesane veya rektum dahil olmak üzere altta yatan dokunun yoğun infiltrasyonu olarak ortaya çıkabilir [64].

2.2.3. Risk Faktörleri

Artan yaş, çoğu kanser için en önemli risk faktörüdür. Serviks kanseri için birincil risk faktörü HPV enfeksiyonu varlığıdır [65-66].

Serviks kanseri için diğer risk faktörleri: Çok eşlilik ve HPV enfeksiyonu birlikteliği [66,67], oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı ve HPV enfeksiyonu birlikteliği [67,69], bağışıklık sisteminin baskılanması [70,71], genç yaşta ilk cinsel ilişki [72], çok sayıda cinsel partner [72] ve inutero dietilstilbestrol (DES) maruziyetidir [73].

2.2.4. Klinik Özellikleri

Erken evre serviks kanseri belirgin belirtilere veya semptomlara neden olmayabilir [64].

Serviks kanserinin olası **belirti ve semptomları**: Vajinal kanama, olağandışı vajinal akıntı, pelvik ağrı, disparoni ve postkoital kanamadır.

2.2.5. Teşhis Yöntemleri:

Serviks **kanserini teşhis etmek** için: Öykü ve fizik muayene, pelvik muayene, servikal sitoloji (Pap smear), HPV testi, endoservikal küretaj, kolposkopi ve biyopsi kullanılır. Servikal sitoloji (Pap smear), serviks kanseri başlangıcından bu yana taramasının temel dayanağı olmuştur. Bununla birlikte, HPV DNA'nın tanımlanmasına yönelik moleküler teknikler oldukça hassas ve spesifiktir. Bu nedenle güncel tarama tetkikleri farklılaşmıştır.

2.2.5.1. Tarama Seçenekleri:

Sadece sitoloji, sitoloji ve HPV testi ko-test veya sadece HPV testi şeklinde uygulanabilir [64].

2.2.6. Prognoz:

Serviks kanseri olan hastalar için prognoz, tanı anında hastalığın derecesinden belirgin şekilde etkilenir. Vakaların %90'ından fazlası Pap testi ve HPV testi kullanılarak erken tespit edilebilir [74]. Pap ve HPV testi, yapılması uygun kadınların yaklaşık %33'ünde yapılmaz, bu da beklenenden daha yüksek bir ölüm oranıyla sonuçlanır.

2.2.6.1. Klinik Evre

Prognostik bir faktör olarak klinik evre, cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda birkaç makroskopik ve mikroskopik patolojik bulgu ile desteklenmektedir [75].

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) (GOG-49) tarafından bildirilen klinik evre IB hastalığı olan hastaların büyük, suryopatolojik evreleme çalışmasına göre, lenf nodu metastazı hastalıksız sağkalımda azalma ile bağlantılı ve lenfatik boşluk tutulumu, tümör boyutunun artması ve stromal invazyonun derinliğinin artması, tekrarlayabileceğini göstermektedir [75,76].

Radikal cerrahi ile tedavi edilen 1.028 hastayı kapsayan bir çalışmada, sağkalım oranları klinik veya histolojik evreye kıyasla tümör hacmiyle (tümörün kesin volümetrisi ile belirlendiği üzere) daha tutarlı bir şekilde korele idi [77].

2.2.6.2. Prognostik Faktörler:

GOG tarafından incelenen lokal ileri hastalığı olan (esas olarak evre II, III ve IV) 626 hastada prognostik değişkenlerin çok değişkenli bir analizi, progresyonsuz aralık ve sağkalım için anlamlı olan bazı değişkenleri tanımlamıştır [78].

Bunlar; Periaortik ve pelvik lenf nodu durumu, tümör boyutu, hasta yaşı, performans durumu, iki taraflı hastalık ve klinik evrelemedir.

Çalışma, pozitif periaortik düğümlerin önemini teyit etti ve bu düğümlerin lokal ilerlemiş serviks kanserinde daha ileri değerlendirilmesini önerdi. Pelvik düğümlerin durumu sadece periaortik düğümler negatifse önemliydi. Bu tümör boyutu için de geçerlidir [78].

Serviksin adenokarsinomunun serviksin yassı hücreli karsinomundan çok daha kötü bir prognoz taşıyıp taşımadığı tartışmalıdır [79]. Bazı popülasyon temelli ve retrospektif çalışmalar, adenokarsinomlu hastalar için, skuamöz histolojisi olanlarla karşılaştırıldığında, uzak metastaz artışı ile daha kötü bir sonuç olduğunu göstermektedir [80,81].

Görünen skuamöz tümörlerin yaklaşık %25'inin mukus üretimi gösterebildiğini ve saf skuamöz muadillerinden daha agresif davrandığını göstererek adenomatöz farklılaşmanın olumsuz bir prognoz sağlayabileceğini düşündürmektedir [82].

Radyoterapi ile tedavi edilen çok sayıda servikal kanser hastasında, uzak metastaz insidansının (en sık akciğer, karın boşluğu, karaciğer ve gastrointestinal sistem), aşama aşama %3'ten arttıkça arttığı gösterilmiştir. Evre IA'da %3 iken IVA'da %75'tir. Uzak metastaz insidansını etkileyen faktörlerin çok değişkenli bir analizi, evre, tümörün endometriyal genişlemesi ve pelvik tümör kontrolünün uzak metastazın önemli göstergeleri olduğunu göstermiştir [83].

GOG çalışmaları, prognostik faktörlerin klinik veya cerrahi evrelemenin kullanılıp kullanılmamasına ve farklı tedavilere bağlı olarak değiştiğini göstermiştir.

Radyoterapi tamamlanmasındaki gecikme, klinik evreleme kullanıldığında daha düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir [84].

Sonucu etkileyebilecek diğer prognostik faktörler şunları içerir:

HIV durumu: HIV'li kadınlar daha agresif ve ilerlemiş hastalıklara ve daha kötü prognoza sahiptir [85].

C-myc aşırı ekspresyonu: Serviksin bilinen invaziv skuamöz karsinomu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, C-myc onkogeninin aşırı ekspresyonunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [86].

S fazındaki hücre sayısı: S fazındaki hücre sayısı da erken servikal karsinomda prognostik öneme sahip olabilir [87].

HPV-18 DNA: HPV-18 DNA'nın bağımsız bir olumsuz moleküler prognostik faktör olduğu bulunmuştur. İki çalışma, radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi geçiren hastaların servikal kanserlerinde HPV-18 tespit edildiğinde daha kötü bir sonuç olduğunu göstermiştir [88,89].

Gama-glutamil hidrolaz enzimindeki folat metabolizması ile ilişkili bir polimorfizmin sisplatine yanıtı azalttığı ve bunun sonucu olarak daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [90].

2.2.7. Tedavi Sonrası Takip:

Yüksek kaliteli çalışmalar yoktur ve serviks kanseri tedavisinden sonra hastalar için en uygun tedavi takibi bilinmemektedir. Retrospektif çalışmalar, hastalığın ilk 2 yıl içinde tekrarlama olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir [91].

Sonuç olarak, çoğu kılavuz ilk 2 yıl için her 3-4 ayda bir rutin takip ve ardından her 6 ayda bir değerlendirme yapılmasını önermektedir. Çoğu nüks yeni hasta semptom ve bulgularına sekonder olarak teşhis edilir [92,93] ve Pap smear ve göğüs röntgeni de dahil olmak üzere takipte rutin testlerin kullanışlılığı belirgin değildir.

Takip, semptomların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesiyle kapsamlı bir öykü ve fizik muayene etrafında odaklanmalıdır; görüntüleme pozitif bir bulgunun değerlendirilmesi için ayrılmalıdır. Hastalara karın ağrısı, sırt ağrısı, ağrılı veya şişmiş bacak, idrara çıkma sorunları, öksürük ve yorgunluk gibi olası **uyarı işaretleri** sorulmalıdır.

Takip muayenesi, hastaların tedavileri sırasında sıklıkla maruz kaldıkları çoklu yöntemler (cerrahi, kemoterapi ve radyasyon) nedeniyle önceki tedavinin olası komplikasyonlarını da kapsamalıdır [64].

2.2.8. Serviks Kanseri Sitolojik Sınıflandırması

Servikal kanserlerin yaklaşık %90'ı Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom ve yaklaşık %10'u adenokarsinomdur. Adenoskuamöz ve küçük hücreli karsinomlar nispeten nadirdir. Serviksin primer sarkomları ve serviksin primer ve sekonder malign lenfomaları da bildirilmiştir [64].

2.2.9. Yayılımı:

Serviksin karsinomu lokal invazyon, bölgesel lenfatikler veya kan dolaşımı yoluyla yayılabilir. Tümör yayılımı genellikle lokal lezyonun kapsamı ve invazivliğinin bir göstergesidir. Serviks kanseri genellikle düzenli bir şekilde ilerlerken, bazen uzak metastazlı küçük bir tümör saptanmaktadır. Bu nedenle hastalar metastatik hastalık açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

2.2.10. Serviks Kanseri Evrelemesi ve Tedavi Seçenekleri:

Tedavi öncesi cerrahi evreleme, hastalığın kapsamını belirlemek için en doğru yöntemdir. [94] Ancak rutin cerrahi evrelemeyle genel olarak daha iyi sağkalım olduğunu gösteren çok az kanıt vardır; evreleme genellikle sadece klinik araştırmanın bir parçası olarak yapılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya lenfanjiyografi ile anormal lenf nodları tespit edilirse, cerrahi evreleme prosedürü uygulanmadan önce ince iğne aspirasyonu negatif olmalıdır.

Hastalığın **derecesini değerlendirmek** için uygulanan testler ve prosedürler: CT tarama, pozitron emisyon tomografi (PET) taraması, sistoskopi, laparoskopi, akciğer grafisi, ultrason [95] ve manyetik rezonans görüntülemedir [96].

Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi serviks kanserini tanımlamak için evreleme belirlemiştir; FIGO sistemi en yaygın olarak kullanılandır [97,98] (Tablo 2.1).

Rahim Ağzı Kanserinde Tedavi Seçeneklerine Genel Bakış Tablo 2.1.'de yer almaktadır. Tedavi modelleri ile ilgili çalışmalar, artan tümör hacminin ve yayılma paterninin olumsuz prognostik etkisini açıkça göstermektedir. Bu nedenle tedavi her evrede değişebilir [99].

Tablo 2.1: Serviks kanseri FIGO (2019) sınıflandırması [100] ve tedavi seçeneklerinden örnekler [64]

EVRE (FIGO)	TANIM	STANDART TEDAVİ SEÇENEKLERİ
	Serviksin in situ karsinomu (bu aşama FIGO tarafından tanınmıyor)	konizasyon (Postreproduktif) Üreme sonrası hastalar için histerektomi Medikal tedavi alamayan hastalar için radyoterapi
I	Karsinom kesinlikle serviks ile sınırlıdır (korpusa yayılma dikkate alınmaz).	
IA	Maksimum invazyon derinliği ≤5 mm olan, sadece mikroskopi ile teşhis edilebilen invaziv karsinom.	konizasyon Total histerektomi Lenfadenektomi ile modifiye radikal histerektomi Radikal trakelektomi İntrakaviter radyasyon tedavisi
IA1	- Ölçülen stromal invazyon ≤3 mm derinlikte.	
IA2	- Ölçülen stromal invazyon> 3 mm ve ≤5 mm derinlikte.	
IB	Ölçülen en derin invazyon> 5 mm olan invaziv karsinom (evre IA'dan daha büyük); lezyon, maksimum tümör çapı ile ölçülen rahim boynu uteri ile sınırlıdır.	Eşzamanlı kemoterapi ile radyasyon tedavisi Total pelvik radyasyon tedavisi artı kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi Radikal trakelektomi Neoadjuvan kemoterapi Radyasyon tedavisi tek başına Yoğunluk Modülasyonlu Radyasyon Tedavisi (IMRT)
IB1	-İnvaziv karsinom> 5 mm derinliğinde stromal invazyon ve ≤2 cm en büyük boyutta.	
IB2	–Envaziv karsinom> 2 cm ve ≤4 cm en büyük boyutta.	
IB3	–En büyük boyutta invaziv karsinom> 4 cm.	

Tablo 2.1. devamı

EVRE	TANIM	
II	Servikal karsinom uterusun ötesine geçer, ancak vajinanın alt üçte birine veya pelvik duvara uzanmaz.	
IIA	Yayılım, parametrik tutulum olmadan vajinanın üst üçte ikisiyle sınırlıdır.	Eşzamanlı kemoterapi ile radyasyon tedavisi Total pelvik radyasyon tedavisi artı kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi Radikal trakelektomi Neoadjuvan kemoterapi Radyasyon tedavisi tek başına Yoğunluk Modülasyonlu Radyasyon Tedavisi (IMRT)
IIA1	İnvaziv karsinom ≤4 cm en büyük boyutta.	Aynı
IIA2	–En büyük boyutta invaziv karsinom> 4 cm.	Aynı
IIB	Parametrik tutulumla birlikte pelvik duvara kadar değil.	Eşzamanlı kemoterapi ile radyasyon tedavisi İnterstisyel brakiterapi Neoadjuvan kemoterapi

EVRE	TANIM	
III	Karsinom vajinanın alt üçte birini içerir ve / veya pelvik duvara uzanır ve / veya hidronefroz veya işlev görmeyen böbreğe neden olur ve / veya pelvik ve / veya para-aortik lenf düğümlerini içerir.	Eşzamanlı kemoterapi ile radyasyon tedavisi İnterstisyel brakiterapi Neoadjuvan kemoterapi
IIIA	Karsinom, pelvik duvara uzanmaz ve vajinanın alt üçte birini içerir.	Aynı
IIIB	Pelvik duvar ve / veya hidronefroz veya işlev görmeyen böbreğe genişleme (başka bir nedenden dolayı bilinmediği sürece).	Aynı

Tablo 2.1. devamı

IIIC	Pelvik ve / veya para-aortik lenf nodlarının (mikrometastazlar dahil) [a] tutulumu, tümör boyutu ve boyutuna bakılmaksızın (r ve p notasyonları ile).[b]	Aynı
IIIC1	–Pelvik lenf nodu metastazı.	Aynı
IIIC2	-Para-aortik lenf nodu metastazı.	Aynı

a. İzole tümör hücreleri evreyi değiştirmez, ancak varlıkları kaydedilmelidir.

b. Vakayı IIIC evresine ayırmak için kullanılan bulguları göstermek için r (görüntüleme) ve p (patoloji) gösterimi eklenmesi. Örneğin, görüntüleme pelvik lenf nodu metastazı gösteriyorsa, evre tahsisi evre IIIC1r olacaktır; patolojik bulgularla doğrulanırsa, evre IIIC1p olacaktır. Kullanılan görüntüleme yöntemi veya patoloji tekniği daima belgelenmelidir. Şüphe duyduğunuzda, daha düşük evreleme atanmalıdır.

EVRE	**TANIM**	
IV	Karsinom gerçek pelvisin ötesine uzanmış veya mesane veya rektum mukozasını (biyopsi kanıtlanmış) tutmuştur. Büllöz bir ödem, bir vakanın IV. Evreye tahsis edilmesine izin vermez.	
IVA	Büyümenin bitişik organlara yayılması.	Eşzamanlı kemoterapi ile radyasyon tedavisi İnterstisyel brakiterapi Neoadjuvan kemoterapi
IVB	Uzak organlara yayılım vardır.	Palyatif radyasyon tedavisi Palyatif kemoterapi ve diğer sistemik terapi

Tekrarlayan serviks kanseri	Radyasyon tedavisi ve kemoterapi Palyatif kemoterapi ve diğer sistemik terapi Pelvik ekstansiyon

2.2.11. Serviks Kanseri Morbilite ve Mortalitesi:

Yılda yaklaşık 569.847 yeni serviks kanseri vakası teşhis edilmektedir. [101] (Dünya 2018 tahminleri).

Dünyada Serviks kanseri kadın kanserleri arasında 3. Sırada 15-44 yaş kadın kanserleri arasında ise 2. Sırada yer almaktadır. Yılda yaklaşık 311,365 yeni serviks kanseri ölümü meydana gelmektedir. (Dünya 2018 tahminleri).

Serviks kanseri dünyada kadın kanser ölümlerinin 3. önde gelen nedenidir.

15 ila 44 yaşlarında kadınlarda ise 2. en sık görülen kadın kanser ölümlerinin sebebidir.

2.3. HPV'den ve Dolaylı Olarak Serviks Kanseri'nden Koruma Yolları:

Birkaç koruma şekli vardır. Son elli yılda, üç ana koruma kategorisi göz önünde bulundurulmuştur: birincil, ikincil ve üçüncül [102,103].

Bu üç ayrı kategori, 2003 yılında Dünya Aile Hekimleri Örgütü (Wonca) Uluslararası Genel / Aile Hekimliği Sözlüğü tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: **Birincil koruma**- 'Bir kişide veya toplumda daha önce bir sağlık sorununun nedenini önlemek veya ortadan kaldırmak için uygulanan işlemdir. **'İkincil koruma'**, bir sağlık problemini bir bireyde veya bir toplumda erken bir aşamada tespit etmek, böylece tedaviyi kolaylaştırmak veya yayılmasını veya uzun vadeli etkileri azaltmak veya önlemek için yapılan işlemdir (örn**e**ğin **tarama**, vaka bulma ve erken teşhis**). Üçüncül koruma** "akut veya kronik sağlık sorununa bağlı fonksiyonel bozukluğu en aza indirerek bir birey veya popülasyondaki bir sağlık sorununun kronik etkilerini azaltmak için yapılan işlemdir" (örneğin diyabet komplikasyonlarını önleme) [104].

Birincil koruma sağlığın teşvikini ve geliştirilmesini ve spesifik koruma (örn. Bağışıklama) içerir ve üçüncül koruma rehabilitasyonu içerir.

Yakın tarihte eklenmiş bir diğer koruma olan "Kuvaterner koruma"nın Wonca International sözlük tanımı ise: Bireyleri (kişileri / hastaları) yarardan çok zarar vermesi muhtemel tıbbi müdahalelerden korumak için alınan önlemlerdir" [105].

2.3.1.HPV Birincil Koruma Bileşenleri:

2.3.1.1. Farkındalık

HPV FARKINDALIK GÜNÜ: 4 Mart 2018'de Uluslararası HPV Farkındalık Günü olarak ilan edildi. Uluslararası Papilloma Derneği (IPVS) dünya farkındalık

gününde herkesi HPV ve HPV ile ilişkili kanser riskinin nasıl yönetileceği hakkında bilgi edinmek için harekete geçmeye teşvik eder. IPVS, 4 Mart'ta ve yıl boyunca HPV'nin farkındalığının artırılmasına yardımcı olmak için birlikte çalışmak üzere büyük bir küresel ortaklık kurmuştur [106].

2.3.1.2. Aşılama

Aşı çeşitleri; 2 valanlı (bivalan), 4 valanlı (quadrivalan) ve 9 valanlı (nonavalan) olmak üzere üç HPV aşısı şu anda dünyanın birçok ülkesinde pazarlanmaktadır. Her üç aşı da küresel olarak serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'inden sorumlu olan 16 ve 18 virüs tipleri ile enfeksiyonu önlemede oldukça etkilidir. Aşılar ayrıca bu virüs tiplerinin neden olduğu prekanseröz servikal lezyonların önlenmesinde de oldukça etkilidir. 4 valanlı aşı ayrıca, hemen hemen her zaman HPV tip 6 ve 11 ile enfeksiyondan kaynaklanan yaygın bir genital hastalık olan anogenital siğillerin önlenmesinde son derece etkilidir. Nonavalan aşı, quadrivalan aşı tiplerine ek, HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı da koruma sağlar. Çeşitli kıtalarda yapılan klinik araştırmalar ve ilk pazarlama sonrası sürveyans çalışmaları, üç aşının da güvenli olduğunu göstermektedir.

HPV aşısı öneren ülkelerin çoğunda birincil hedef grup, 9-14 yaşlarındaki genç ergen kızlardır. Her üç aşı için de aşı takvimi, aşı uygulanan kişinin yaşına bağlıdır.

İlk dozunu 15 yaşından küçükken yaptıranlarda 2 doz aşı programı (0, 6 ay) önerilir. Dozlar arasındaki aralık 5 aydan kısa ise, ilk dozdan en az 6 ay sonra üçüncü bir doz verilmelidir. İlk doz anında 15 yaş veya üstü kadınlara: 3 doz aşı programı (0, 2, 6 ay) önerilir.

Not: İmmün sistemi baskılanmış ve / veya HIV ile enfekte olduğu bilinen kişilere 3 dozluk bir aşı çizelgesi gereklidir [107].

Aralık 2019 itibarıyla 102 ülke (DSÖ'ye Üye Devletlerin %53'ü, hedef nüfusun %36'sına karşılık gelmektedir) HPV'yi ulusal aşı takvimine almıştır, 15 yeni ülke katılımı 2019 yılında gerçekleşmiştir. Hastalık yükünden en büyük payı alan düşük ve orta gelirli ülkelerde HPV aşısı tanıtımlarının hızı oldukça düşüktür. Ülkelerin üçte ikisinden fazlası (%69) HPV aşılarını kendi kendine temin etmektedir. Tahminlere göre, 2019 global talebin yaklaşık %18'i erkeklerde kullanım içindir.

Halihazırda üç HPV aşı alt tipi tescillenmiştir: GSK'nın tescilli AS04 adjuvan kullanan Cervarix (HPV2) ve Merck'in Gardasil4 (HPV4) ve Gardasil 9 (HPV9). Gardasil'de alüminyum içeren adjuvan kullanılmaktadır. Merck'in iki ürünü de iki lisans sahibi tarafından bulundukları ülkelerde; Brezilya'daki Instituto Butantan ve Arjantin'deki Sinergium Biotech Laboratuarları'nda; üretilmektedir. Çeşitli ülkelerde dağıtım anlaşmaları mevcuttur. 2019'daki talep hacmi öncelikli olarak tahmini %60'lık pazar payı ile HPV4'te yoğunlaşmıştır. Ve ardından sırasıyla HPV9 (%30) ve HPV2 (%10) gelmiştir [108].

Ulusal aşılama programına HPV aşısını ilk ekleyen ülkelerde prevalansta değişim: 2007'de Avustralya, Ulusal HPV Aşı Programı'nı finanse eden ve uygulayan ilk ülkelerden biri oldu. Kızlar için 2007'den bu yana devam eden okul temelli aşı programı (12-13 yaş) ve 2009'da eklenen 26 yaşına kadar kadınlar için toplum temelli bir program ile dörtlü HPV aşısı Gardasil (HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruma sağlayan 4vHPV aşısı) uygulandı. 2013 yılında, finanse edilen programa, 12-13 yaşları arasındaki erkek çocuklar dahil edildi (2014'e kadar 14-15 yaş olanlara da yakalayacak şekilde yapıldı). Bu da Avustralya'yı cinsiyet eşitliği uygulayan 22 ülke ve bölgeden biri (Avrupa'daki dokuz ülke, yani Avusturya, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti, Almanya, İtalya, Lihtenştayn, Norveç, İsviçre ve son zamanlarda Birleşik Krallık dahil) haline getirdi. Ocak 2018'den itibaren, 4vHPV tiplerini ve ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefleyen 2 dozluk bir nonavalent HPV aşısı Gardasil 9 (9vHPV aşısı), 4vHPV programının yerini aldı. Genç kadınlar arasında, HPV'nin, özellikle 4vHPV tiplerinin prevalansı, Ulusal HPV Aşılama Programı'nın başlatılmasından bu yana azalmıştır [109-113].

Tabrizi ve ark. tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada Pap testi için kliniklere başvuran 18-24 yaş arası kadınlarda (Nüfusta Aşı Etkisi (VIP) Çalışması), 4vHPV tipi prevalansının aşı programından önce 2005'ten 2007'ye %28,7 iken 2010-2012 yılları arasında aşılanmış kadınlarda %2,3'e düştüğü tespit edildi. ($p < 0.0001$) [111]. Enfeksiyonlar aşılanmamış kadınlarda veya ilk cinsel aktiflikten sonra aşılanmış kadınlarda daha sıktır [112]. 2015 yılında Avustralya'da aile planlaması kliniklerinden elde edilen daha yakın tarihli kanıtlar, 25-35 yaş arası kadınlarda 4vHPV prevalansındaki düşüşleri göstermiştir [114].

Aşılama düzeyi önemli ölçüde düşük olan denizaşırı ülkelerde doğan 18-24 yaş arası kadınlar arasında 4vHPV tipi prevalansında azalma bulunmamıştır [105] [16]. Bu sonuçlar, HPV prevalansı ile ilgili (VIP çalışması dahil) yedi çalışmanın küresel meta-analizinin sonuçlarıyla tutarlıdır ve aşılama kapsamı en az %50 olan ülkelerde HPV 16/18 enfeksiyonunda %68'lik bir düşüş bulunmuştur [115].

HPV'nin ülkeye özgü epidemiyolojisine bağlı olarak, 9vHPV'nin mevcut veya planlanan ulusal aşı programlarına kabul edilmesi düşünülebilir [116].

Avustralya, HPV'nin önlenmesi için halk sağlığı programlarının uygulanmasında önde gelen ülkelerden biri olup, kızlar ve genç kadınlar için bir Ulusal HPV Aşı Programı başlatan ilk ülkeler arasında yer almaktadır ve daha sonra erkek çocukları da uygulamaya dahil eden ilk ülke olmuştur.

Aşılama oranını artırmaya devam eden Avustralya, aşı tiplerine bağlı HPV hastalığının ortadan kaldırılmasına doğru ilerlemektedir [116].

İsveç'te, HPV aşıları 2006'nın sonlarında ruhsatlandırıldı ve Mayıs 2007'den itibaren, HPV aşısı 13-17 yaş kızlar için sübvanse edildi (doğum kohortları 1989-1993). 2012'de ücretsiz 13-18 yaş arası kızlar için yakalama (Catch-up) HPV aşılama programı (doğum kohortları 1993-1998) ve okul temelli HPV aşısı 10-12 yaş arası kızlar için bir program (doğum kohortları 1999) uygulandı. [117] İsveç nüfusunda HPV aşısının genital siğiller ve servikal intraepitelyal neoplazi derece 2 (CIN2) veya daha kötü durumlardaki [118-120] etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır [121]. En güçlü etkililik için aşılamaya kızlarda 17 yaşından önce başlanması gerektiği ve aşıya dahil olmayan bazı HPV tiplerine karşı çapraz koruma ile CIN2 'e karşı %64 etkililik sağladığı belirtilmiştir [121-125].

2.3.2. HPV İkincil Koruma: Tarama Programları:

TARAMA, ERKEN TANI, ERKEN TEDAVİ

Avrupa Birliği tarama yönergelerine göre, 30 yaşın altındaki kadınlar bu yaş grubunda yüksek HPV prevalansı nedeniyle sitoloji ile taranmalıdır [126]. İsveç'te sitolojik tarama 23-29 yaş arası kadınlar için önerilir ve 30 yaş üstü kadınlar için primer HPV taraması önerilir. Sitolojinin pozitif prediktif değeri (PPV) servikal lezyonların yaygınlığına bağlıdır ve aşılanmış popülasyonlarda azalması beklenmektedir [127]. Yüksek PPV olduğu için sağlık kazanımları arasında olumlu bir

denge sağlamak için gerekli dereceli servikal lezyonların ve yan sonuçların saptanmasında gereksiz yönlendirmeler gibi, PPV'nin böyle bir düşüşü genç kadınlar için tarama politikalarında göz önüne alınmalıdır.

HPV ile 17 yaşından önce aşılanan kadınlarda aşılanmamış kadınlara kıyasla CIN2 + için sitolojinin PPV azalmıştır. CIN2 + için sitolojinin PPV'si ayrıca 17-22 yaşlarında aşılamaya başlayan kadınlar arasında daha güçlü bir düşüş göstermiştir. Yüksek aşılama oranına sahip ülkelerde optimal tarama stratejileri için sitoloji tabanlı taramanın yerini HPV genotiplemenin alacağı öngörülmüştür [125].

İkincil Koruma; Erken Tespit ve Tarama yöntemleri

Yüksek riskli insan papilloma virüsü (Hr-HPV) testi nispeten yeni, makul derecede doğru serviks kanseri ikincil koruma yöntemidir.

Yeni bulgular nelerdir?

►► Meta-analiz servikal kanser taraması amaçlı HPV için kendi kendine örneklemenin (kitler doğrudan kadınların evlerine gönderilerek veya bir sağlık çalışanı tarafından kapıdan kapıya teklif edilerek) testin popülasyon tarafından alımını artırabileceğini göstermiştir.

►► Bununla birlikte, takip testi ve HPV kendi kendine örneklemeden sonra tedavisine uyum ve düzenli taramadan sonraki hizmetler netleştirilmelidir.

Yeni bulgular ne ifade ediyor?

►► Bir DSÖ önerisi olarak “HPV için kendi kendine örnekleme” tarama kapsamını artırabilir (pozitif test sonuçları sonrası tedaviye bağlantıyı geliştirmek için stratejiler gerekmektedir) ve serviks kanseri hastalık yükünü azaltır.

Çalışmalardan elde edilen bulgular risk altındaki Hr-HPV pozitif kadınlara bir triyaj testi olarak immunositokimyasal boyama teknolojisinin uygulanmasının önemini göstermiştir [128].

Birincil HPV stratejisi olarak 5 yılda bir immunositokimyasal boyama ile genotipleme testi en maliyet etkili tarama yöntemi olarak tespit edildi ve gelecekteki uygulamalarda ve kılavuzlarda dikkate alınacaktır [129].

Sias ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aynı preparatlara farklı primer kullanarak yapılan HPV testlerinde farklı tipler tespit edilebildiği gösterilmiştir [130]

bu sebeple HPV tiplendirme veya tespiti için tek yöntem kullanılıp tespit edilmediğinde orada HPV var olmadığı söylenememektedir.

Almanya'daki yıllık papanicolaou sitolojisine kıyasla HPV taramasının maliyetlerini ve klinik etkinliğini değerlendiren bir modelde en büyük klinik etki birincil HPV taraması (genotipleme ile) ve ardından HPV 16/18-pozitif kadınlar için kolposkopi veya diğer HPV alt tipleri için pozitif kadınlar için p16 / Ki-67 immunositokimyasal boyalı sitoloji ile elde edilmiştir [131].

2.3.2.1. HPV 'nin Psikosoyal Etkisi

Lee ve ark. tarafından Güney Kore'de genital siğil bulunan hastalara psikososyal yükü (genel sağlık, cinsel aktivite, serviks kanseri tarama davranışı, psikososyal etki, genital siğil (GW) deneyimi, sosyodemografik bilgi) değerlendirmek için anket çalışması uygulanmıştır. Erkeklerde genital siğil ve kadınlarda HPV ile ilişkili hastalıkların hastanın refahını ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) skorlarını olumsuz etkilediği saptanmıştır. Kadınlar arasında, genital siğil varlığının HPV ile ilişkili diğer seçilmiş hastalıklardan daha fazla psikososyal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [132].

DSÖ bir halk sağlığı sorunu olarak serviks kanserini ortadan kaldırmaya yönelik küresel strateji önermiştir [133]. 05 Nisan 2020'de yayınlanan taslak raporda uygun maliyetli, kanıta dayalı müdahaleler yoluyla, kızların HPV aşılaması, tarama ve prekanseröz lezyonların tedavisi ile tanı ve tedaviye erişimin iyileştirilmesi sayesinde invaziv kanserleri de, halk sağlığı sorunu olarak serviks kanserini de ortadan kaldırılabileceği; böylece geçmişin bir sorunu olacağını öne sürmüştür.

2.3.2.2. Ülkemizde Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü sayfasında serviks kanseri tarama konusunda vatandaş bilgilendirme platformu ve hekimler için açık kaynaklar da bulunmaktadır. KETEM'ler ve Birinci Basamak Sağlık Kuruluşları tarafından Ağustos 2014'ten bu yana 30-65 yaş arası tüm kadınlara ücretsiz HPV tarama yapılmaktadır.

Bilindiği üzere "Tarama" semptom olmayan kişilere yapılmaktadır. Semptom olan kişiler zaten ilgili uzmana yönlendirilmektedir. Ülkemizde hem vatandaş hem personel açısından en maliyet etkin yöntem olan HPV triyaj sistemi kullanılmaktadır.

HPV numunesi yanı sıra eşzamanlı smear alınmaktadır. Asemptomatik HPV negatif olgular beş yıl sonra yeniden davet edilmektedir [134].

HPV tarama sonuç sayfasında vatandaş için de bilgilendirme yer almaktadır. [135]**.** Halka açık sonuca göre yönlendirme bilgilendirmesi şu şekildedir:

HPV (- Negatif)

5 yılda bir taramanızı yaptırmayı ihmal etmeyiniz. Herhangi bir şikâyetiniz olması durumunda (akıntı, anormal kapama vs) ve test sonucunuzun durumuna göre uzman hekiminizin önerilerini dikkate alarak tedavi ve kontrollerinizi yaptırınız. Herhangi bir şikâyetiniz olması durumunda (akıntı, anormal kanama gibi) uzman bir hekime başvurunuz.

HPV (+ Pozitif) → (16-18) → Sitoloji Anormal

Teşhis merkezine müracaat ediniz. Test sonucunuzun durumuna göre uzman hekiminizin önerilerini dikkate alarak tedavi ve kontrollerinizi yaptırınız.5 yılda bir taramanızı yaptırmayı ihmal etmeyiniz

HPV (+ Pozitif) → (16-18) → Sitoloji Normal

Teşhis merkezine müracaat ediniz. Test sonucunuzun durumuna göre uzman hekiminizin önerilerini dikkate alarak tedavi ve kontrollerinizi yaptırınız.5 yılda bir taramanızı yaptırmayı ihmal etmeyiniz

HPV (+ Pozitif) → Diğer Tip → Sitoloji Normal

1 yıl sonra testinizi tekrar ettirmeyi ihmal etmeyiniz. Test sonucunuzun durumuna göre uzman hekiminizin önerilerini dikkate alarak tedavi ve kontrollerinizi yaptırınız.5 yılda bir taramanızı yaptırmayı ihmal etmeyiniz

HPV (+ Pozitif) → Diğer Tip → Sitoloji Anormal

Teşhis merkezine müracaat ediniz. Test sonucunuzun durumuna göre uzman hekiminizin önerilerini dikkate alarak tedavi ve kontrollerinizi yaptırınız.5 yılda bir taramanızı yaptırmayı ihmal etmeyiniz

HPV Yetersiz

3 ay sonra testinizi tekrar ettiriniz.

Türkiye Ulusal HPV Tarama Programında Test edilenler; Hr-HPV testi (13 yüksek risk türleri HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68) [136]

Refleks sitoloji ve genotipleme için (+) olan sonuçlar, örneklerin laboratuvara ulaşmasından sonra 7 gün içinde alınır. Yılda milyon tarama; 5 yılda yaklaşık 5 milyon tarama yapılmıştır. 1 Ağustos 2014 tarihinde başlayan tarama programına göre ülkemizde 30-65 yaş arası kadınlarda Ekim 2019 tarihli verilere göre HPV prevalansı %4.59 olup diğer birçok ülkeden daha düşüktür. HPV pozitifler içerisinde Normal %39,99; Yetersiz Numune %16,20; harici Anormal sitoloji prevalansı ise %43,81 bulunmuştur. Tüm numunelere göre değerlendirildirildiğinde Anormal sitoloji %1,97 olarak tespit edilmiştir. Şehir bazında prevalans incelendiğinde prevalansın en yüksek olduğu iller Antalya %6,47 İstanbul %6,18 Muğla %5,9 İzmir %5,89 Yalova %5,75 Mersin %5,42 Eskişehir %5,27 Ankara %5,26 Artvin %5,24 Kocaeli %5,23 Rize %5,18 Ordu %5,06 Iğdır %5,05 şeklinde sıralanmıştır [136].

Anormal Servikal Sitoloji Tanımları:

ASC-H: Yüksek riskli (yüksek grade'li CIN 2 ve CIN 3) lezyonların dışlanamadığı atipik hücrelerin varlığı

ASC-US: Önemi bilinmeyen atipik hücreler

LGSIL: Düşük dereceli lezyon

HGSIL: Yüksek dereceli lezyon

AIS: Adenokarsinoma in situ

AGC: Atipik glandüler hücre

2.3.2.3.DSÖ Küresel Strateji Önerisi:

Bir halk sağlığı sorunu olarak serviks kanserini ortadan kaldırmak için kanıtlanmış müdahalelerin (HPV aşısı, serviks kanseri taraması, tespit edilen hastalığın yönetimi) uygulanmasını ölçeklendirmek ve sürdürmek için acil ve cesur bir eyleme ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu eylemin stratejik olması gerekmektedir. Serviks kanserini ortadan kaldırmak için bu küresel strateji şunları önermektedir [133]:

• Bir halk sağlığı sorunu olan servikal kanserin ortadan kaldırıldığı bir dünya vizyonu

• Bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırmak için yılda her 100.000 kadında 4 kadın eşiktir.

• Serviks kanseri eliminasyonu yolunda ilerlemek için ülkelerin 2030'a kadar ulaşması gereken aşağıdaki **90–70-90** hedefleri

- 15 yaşına kadar kızların %90'ının HPV aşısı ile tamamen aşılanması

- Kadınların %70'inin yüksek performanslı bir testle 35 yaşına kadar ve tekrar 45 yaşında taranması.

- Serviks hastalığı olan kadınların %90'ının tedavi görmüş olması (prekanseröz lezyon ve serviks kanseri olgularının %90'ı).

• düşük ve düşük-orta gelirli ülkelerde 2030 yılına kadar 90–70-90 hedeflerine ulaşmanın geçici faydalarını gösteren bir matematiksel model uygulanmıştır.

- medyan serviks kanseri insidans oranının 2030'a kadar %10, 2045'e kadar %70 ve 2120'ye kadar %90'dan fazla düşeceği ve 70 milyondan fazla yeni serviks kanseri vakasının önleneceği tahmin edilmektedir.

- önlenmekte olan kümülatif serviks kanseri ölümlerinin sayısı 2040 yılına kadar yaklaşık 2 milyon, 2050 yılına kadar 4,5 milyon, 2100'e göre 39 milyon ve 2120'ye kadar 62 milyon olacaktır.

Serviks kanserinin ortadan kaldırılması için 2030'a kadar 90-70-90 hedeflerine ulaşmak, tüm ülkeleri eliminasyon yoluna sokacaktır.

HPV aşısına ek olarak, kapsamlı bir önleme stratejisinin içermesi gerekenler tütün kullanımının kesilmesi, cinsel ve üreme sağlığı ile ilgili yaşa uygun bilgilendirme, cinsel aktivite başlangıcını geciktirmek, cinsel partner sayısını azaltmak, prezervatif kullanımını yaygınlaştırmak, uygun olduğunda erkek sünneti gibi daha güvenli cinsel uygulamaları içermelidir. Ergenler (erkekler ve kızlar) arasında sağlıklı yaşam tarzlarını teşvik etmek için gösterilmiş çabalar, sürdürülebilir kalkınma için daha sağlıklı bir nüfus için kritik öneme sahiptir [133].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız tek merkezli, anket ve kayıt taraması içeren tanımlayıcı bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız etik kurul onayı aldıktan sonra 15 gün İstanbul Kadıköy 3 No'lu Aile Sağlığı Merkezi 34.23.024 No'lu Aile Hekimliği Birimi (AHB)'ne kayıtlı HPV tarama hedef nüfus olan 30-65 yaş aralığındaki 90 kadının HPV farkındalık durumunun, HPV tarama yaptırmaya etkisinin olup olmadığının, olası cinsel yol harici bulaş ortamlarının araştırılması, HPV taraması yaptırmamış olanların neden yaptırmadığının değerlendirildiği tanımlayıcı bir çalışmadır. Dışlama kriterlerine sahip olmayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan hedef nüfus dahil edilmiştir.

3.1. Araştırma Popülasyonu

Araştırma evrenimizi AHB'mize kayıtlı 30-65 yaş kadınlar oluşturmaktadır.

3.2. Araştırmanın Yeri

İstanbul Kadıköy 3 No'lu Aile Sağlığı Merkezi 34.23.024 No'lu Aile Hekimliği Birimi'dir.

3.3. Araştırmanın Zamanı

Araştırma 15 Haziran-15 Temmuz 2020 tarihleri arasında 1 aylık sürede gerçekleştirilmiştir.

3.4. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdadır.

3.4.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 30-65 yaş aralığında olmak. (Birimimizde tarama yaptırmış olup şimdi bu yaş aralığı dışında kalan kişilerin ilgili tarihteki yaşı dikkate alınacaktır.)
- Kadın Olmak
- Onam vermiş olmak

3.4.2. Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- 30 yaşın altında ve 65 yaş üstünde olmak (Birimimizde HPV tarama yaptırmış kişiler hariç)
- Erkek olmak
- Onam vermemiş olmak olarak belirlenmiştir.

3.5. Verilerin toplanması

34.23.024 nolu Aile Hekimliği Birimi (AHB)'ne müracaat eden 30-65 yaş kadınlardan anketimize (Ek-4) 58 kişi yüz yüze katıldı. Kişilerin talebi ve izni doğrultusunda Covid-19 önlemleri gözetilerek 1 kişi elektronik posta ile, 14 kişi whatsapp uygulaması ile ve 17 kişi de telefon ile anketimize katılmıştır. 15 günde toplam 90 kişiye anket uygulandı. Katılımcılara istemedikleri bilgileri paylaşmama serbestliği tanındı. 1.HPV ile ilgili güncel bilgileri içeren 24 sorudan oluşan 'Farkındalık Anketi" uygulandı. Devam etmek isteyen katılımcılar için 1. Anketin doğru yanıtları paylaşıldı daha sonra HPV aşısı isteği/önerisi olup olmadığı, 19 soruluk "2.Teorikte belirtilen olası bulaş yollarının pratikte anlamlı olup olmadığı araştırması anketi", Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı rutin kontrol muayene sıklığı soruldu ve 12 soruluk 3. Sadece HPV tarama yaptırmamış kişilere "Yaptırmama nedeni/nedenleri araştırması" anket soruları iletildi. Anket uygulanan kişilerin onamı ile AHBS'de kayıtlı yaş, medeni durum, eğitim durumu ve HPV tarama yaptırıp yaptırmadığı bilgisi Excel programında kaydedildi.

3.6. Verilerin Analizi

Anket verilerinin Excel programına kaydı yapıldı. Anket 1'de doğru cevaplar (kısmen/kesinlikle) "1", yanlış cevaplar "0" kodlanarak kaydedildi. İstatistiksel analizler Jamovi Project (2020) (Version 1.2.22) programı kullanılarak yapıldı. Önce tanımlayıcı istatistikler ve frekans dağılımı tablolaştırıldı. HPV Farkındalık Anketi tarafımızca geliştirildiği için Güvenilirlik Analizi uygulandı. Cronbach alfa değeri (0,867) kabul edilebilir düzeyde saptandı. Anket 1'de sınıflandırılmış verilerin dağılımını değerlendirmede ki-kare testi uygulandı. HPV tarama durumu belgelenemeyen katılımcılar ilgili analizlere dahil edilmedi. HPV Farkındalık Anketi genel değerlendirme puanı hesaplaması için katılımcıların 24 soru üzerinden

maksimum toplam 100 puan alacak şekilde puanları Excel programında hesaplandı. Daha sonra HPV tarama yaptırmış ve yaptırmamış katılımcıların farkındalık ortalama puanı ± standart sapma, p değeri ve etki gücü bağımsız örneklem t-testi ile hesaplandı. Çalışmanın gücü G Power programı kullanılarak %85,60 olarak belirlendi.

Gönüllü devam edilen 2. Anket'te kişilerin maruz kaldıkları olası bulaş ortamlarının tespiti ve Anket 3 HPV tarama yaptırmama nedenleri yüzde ifade ile derlendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma veya sayı ve yüzde olarak verildi. Sonuçlar %95 güven aralığında ve P <0.05 değeri anlamlı olarak verildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11 Haziran 2020 tarihinde FSMEAH-KAEK 2020/23 kod ile ve İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Araştırma, Basılı Yayım, Duyuru İçeriği Değerlendirme Komisyonu 25/08/2020 tarih ve 2020/29 sayılı kararınca onay almıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.'de görüldüğü üzere anket çalışmamıza katılan 90 kişiden yaş bilgisi mevcut olan 84 kişinin yaş ortalaması 46 ± 10,2 yıl idi. 83 kişinin medeni durumu, 81 kişinin eğitim durumu ve HPV taraması yaptırmış olup olmadığı bilgisine ulaşılabildi.

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

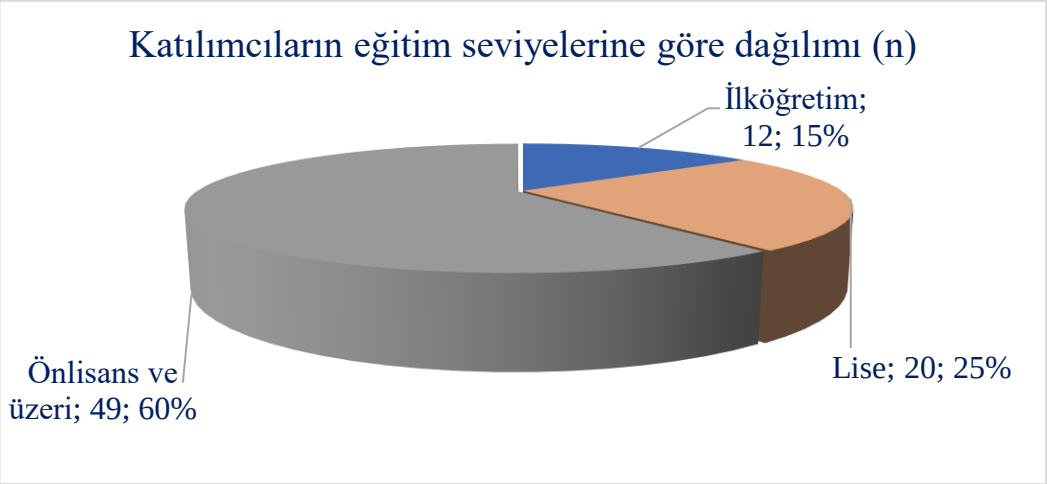
	Yaş	**Medeni Hal**	**Eğitim**	**HPV Tarama Yok/ Pozitif/ Negatif**
N	84	83	81	81
Bilinmeyen	6	7	9	9
Ortalama	46,0			
Standart Sapma	10,2			

Katılımcıların yarıdan fazlası evli (n=56; %67,5) idi. Katılımcıların medeni durumuna göre dağılımı Tablo 4.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.2. Katılımcıların medeni durumuna göre dağılımı

Medeni Durum	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Bekar	12	14,50
Boşanmış	13	16,00
Dul	2	2,40
Evli	56	67,50

Katılımcıların eğitim seviyelerine göre dağılımı Şekil 4.1'te yer almaktadır. En yüksek oranda katılımcı ön lisans ve üzeri mezunu idi. (n=49, %60,5).



Şekil 4.1. Katılımcıların eğitim seviyelerine göre dağılımı

Tablo 4.3.'te görüldüğü üzere HPV tarama bilgisine ulaşılabilen katılımcıların %49,4'ü HPV tarama yaptırmamış; %38,3'ü negatif tespit edilmiş. Tarama yaptırmış 41 kişiden 10'u HPV pozitif tespit edilmiş.

Tablo 4.3. Katılımcıların HPV tarama durumuna göre dağılımı

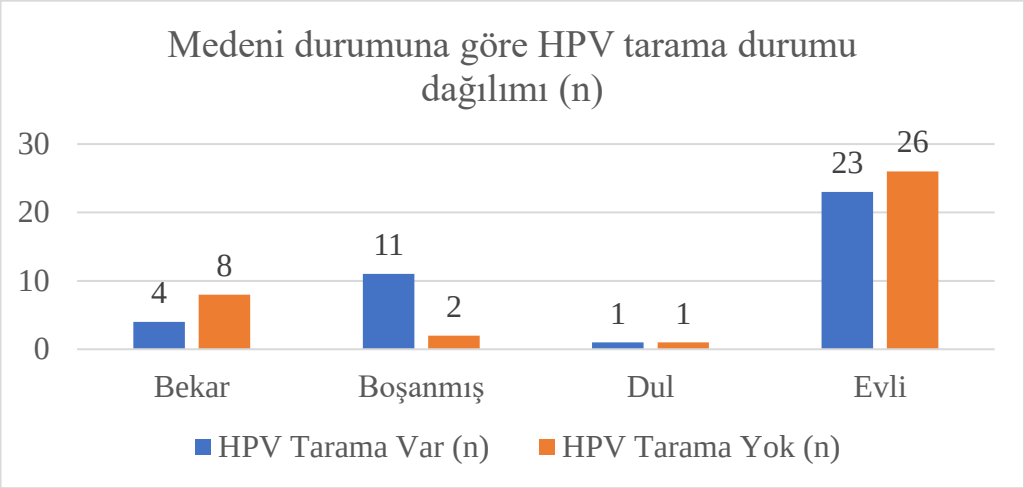
HPV Tarama Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	31	38,27
Pozitif	10	12,35
Tarama Yaptırmamış	40	49,38

Eğitim seviyesine göre HPV tarama durumu dağılımı Tablo 4.4'te yer almaktadır. İstatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.4. Gruplandırılmış eğitim seviyesine göre HPV tarama durumu

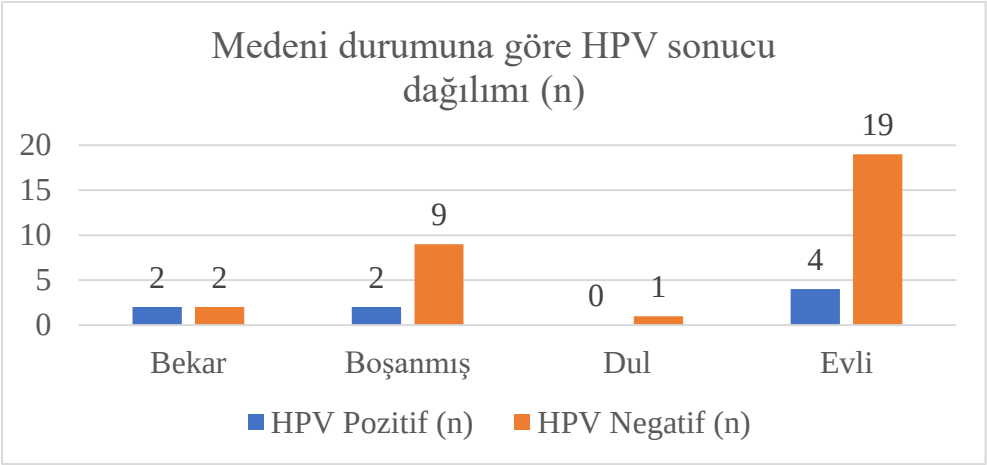
	HPV Tarama yaptırmış kişi sayısı (%)	**HPV Tarama yaptırmamış kişi sayısı (%)**
İlköğretim ve altı	5 (12,8)	5 (14,3)
Lise	11 (28,2)	8 (22,9)
Ön lisans ve üzeri	23 (59)	22 (62,9)
p=0,869		

Şekil 4.2'da görüldüğü üzere medeni durumun HPV tarama üzerine etkisi incelendiğinde "Boşanmış" kişilerin tarama yaptırma oranı 13 kişide 11 (%84,62) olarak daha yüksek saptandı; ancak "dul" katılımcı sayısı az olduğundan istatistiksel değer taşımamaktadır.



Şekil 4.2. Medeni durumuna göre HPV tarama durumu dağılımı

Medeni Durum HPV pozitif/negatif olma durumu dağılımı Şekil 4.3'te görülmektedir. HPV pozitif katılımcılar arasında en yüksek oran %50 ile evlilerdi; ancak "HPV pozitif" anket katılımcı sayısı az olduğundan istatistiksel değer taşımamaktadır.



Şekil 4.3. Medeni duruma göre HPV pozitif/ negatif dağılımı

Katılımcılar yaş gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde yaş gruplarına göre en düşük HPV tarama yaptırma oranı 30-39 yaş grubunda olup %32,3 (n=10) olarak tespit edildi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre HPV tarama yaptırmış olma durumu

Yaş Grupları	30-39 yaş (n=31)		40-49 yaş (n=17)		50-59 yaş (n=19)		60-65 yaş (n=10)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
HPV Tarama Var	10	32,3	10	58,8	12	63,2	8	80
HPV Tarama Yok	21	67,7	7	41,2	7	36,8	2	20

p=0,026

Anket1 (HPV Farkındalık Anketi) Likert-tipi ölçek şeklinde tasarlanmış olup HPV tarama yaptırmış olanlar ile HPV tarama yaptırmamış olanların karşılaştırılması için doğru cevaplar (kısmen/ kesinlikle) “1” yanlış cevaplar “0” olarak kodlanarak güvenilirlik analizi uygulandı. Cronbach's α değeri 0,867 olarak saptandı (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Anket 1 güvenilirlik analizi

Ortalama	Standart Sapma	Cronbach's α
0,408	0.234	0.867

Anket-1 HPV hakkında farkındalık ifadeleri x^2 testi ile değerlendirildiğinde HPV tarama yaptırmış kişilerde en yüksek farkındalık oranı "A1/21. Ülkemizde HPV tiplendirme içeren tarama programı ücretsizdir**."** ifadesinde %82,5 (n=33) olarak tespit edildi. 24 ifadeden 21'inde (%87,5) HPV tarama yaptırmış kişilerin farkındalık oranı tarama yaptırmamış katılımcılardan daha yüksek saptandı. Bunlardan 10'unda HPV tarama yaptırmış kişilerin farkındalık oranı tarama yaptırmamış katılımcılardan istatistiksel anlamlı daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

24 ifadeden üçünde HPV tarama yaptırmamış kişilerin farkındalık oranı daha yüksek saptandı. Bunlardan, "A1/5. HPV **sadece** cinsel yolla bulaşır. (y)" ve "A1/12. Anüste HPV **sadece** cinsel ilişki ile bulaşır. (y)" ifadelerinde HPV tarama yaptırmamış katılımcıların farkındalık oranı istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). HPV tarama yaptırmış olanların %30'unun (n=12) negatif sonuç alınması halinde 5 yıl sonra HPV taramanın tekrarlanması gerektiğini bilmediği saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. HPV tarama durumuna göre anket-1'de doğru yanıt oranlarının ifade bazında dağılımı

	HPV tarama yaptırmış (n=40)		**HPV tarama yaptırmamış (n=41)**		**P (x^2)**
	Doğru yanıt	**%**	**Doğru yanıt**	**%**	
A1/1. HPV siğil virüsüdür.	34	**85**	23	56,1	**0,004**
A1/2. 200'den fazla çeşidi vardır.	21	52,5	14	34,2	0,095
A1/3. Sağlam deriden girebilir. (y)	9	22,5	7	17,1	0,540
A1/4. Bütünlüğü bozulmuş (tahriş olmuş, yaralı veya sıyrık) deriden girebilir.	27	67,5	25	60,1	0,540
A1/5. Sadece cinsel yolla bulaşır. (y)	8	20	20	**48,8**	**0,006**
A1/6. Kanser sebebiyle rahimi alınmış kişinin HPV tarama yaptırmasına gerek yoktur. (y)	25	62,5	18	43,9	**0,094**
A1/7 Anal kanser yapabilir.	22	**55**	13	31,7	**0,034**
A1/8. Hem erkekte hem de kadında ağız veya boğazda kanser yapabilir.	23	**57,5**	13	31,7	**0,020**
A1/9. Annede HPV varsa çocuğun altını silerken eliyle çocuğa bulaştırabilir.	12	30	8	19,5	0,274

A1/10. %80'e yakını kendiliğinden yok olur.	12	30	8	19,5	0,274
A1/11. Sünnetli erkeklerde daha az görülür.	13	**32,5**	3	7,3	**0,004**
A1/12. Anüste HPV sadece cinsel ilişki ile bulaşır. (y)	5	12,5	16	**39**	**0,006**
A1/13. Alkollü dezenfektanlar HPV'yi öldürür. (y)	20	50	12	29,3	0,056
A1/14. Rahim ağzı kanseri olanlarda cinsel ilişki sonrası ağrı/ kanama şikayeti olabilir.	23	57,5	17	41,5	0,149
A1/15. Hasta kişinin dökülen hücrelerindeki virüs dış ortamda uzun süre yaşayamaz. (y)	5	12,5	8	19,5	0,390
A1/16. Kadınların büyük bir kısmı yaşamları boyunca en az 1 kez HPV ile enfekte olurlar.	17	**42,5**	9	22	**0,048**
A1/17. HPV vajinada kanser yapmaz. (y)	20	50	13	31,7	0,094
A1/18. Erkek cinsel organında kanser yapmaz. (y)	16	**40**	7	17	**0,022**
A1/19. HPV aşısı mevcuttur.	28	**70**	19	46,3	**0,031**
A1/20. HPV testi negatifse 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.	28	**70**	18	44	**0,018**
A1/21. Ülkemizde HPV tiplendirme içeren tarama programı ücretsizdir**.**	33	**82,5**	15	36,6	**<0,001**
A1/22. HPV pozitif annelerin gebeliğinde amniyon sıvısında HPV olabilir ve çocukta papillomatozis hastalığına sebep olabilir.	16	40	12	29,3	0,310
A1/23. HPV tarama yaptırmak için epilasyonlu olmak gerekir. (y)	25	**62,5**	14	34,2	**0,011**
A1/24. HPV tarama programına katılanların kadın doğum uzmanına gitmesine gerek yoktur. (y)	21	52,5	15	36,6	0,150

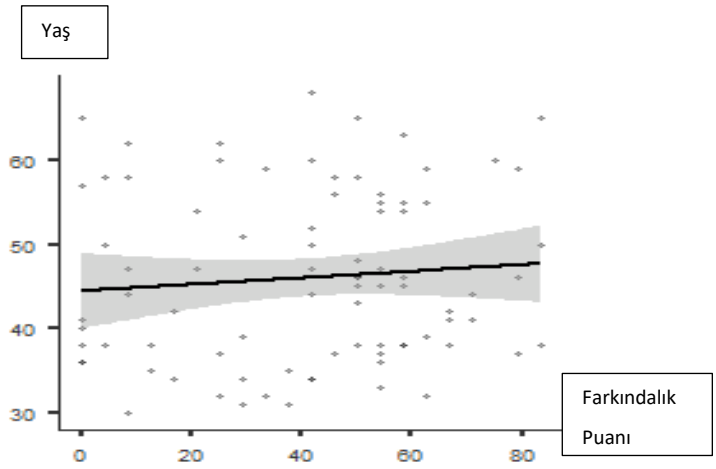
Anket 1'de HPV aşısı farkındalığı (A1/19), ulusal HPV tarama programı farkındalığı (A1/21) HPV tarama bilgisine ulaşılamayan anket katılımcıları da dahil edilerek (n=90) verdikleri doğru yanıt oranları ayrıca değerlendirildi. Tüm katılımcıların %56,67'si (n=51) HPV aşısının varlığından haberdardı, %60'ı (n=54) Ülkemizde HPV tiplendirme içeren tarama programının ücretsiz olduğunu biliyordu.

HPV genel farkındalık puanı hesaplamak amacıyla 24 soru üzerinden katılımcıların yanıtlarıyla aldıkları puanlar yüzlük sisteme dönüştürüldü. HPV tarama yaptırmış kişilerin farkındalığı istatistiksel anlamlı daha yüksek tespit edildi (p=0,002). Tarama yaptırmış ve yaptırmamış grupların aldıkları puanların ortalamaları ve çalışmanın güç analiz sonucu Tablo 4.8'da yer almaktadır.

Tablo 4.8. Anket 1 HPV tarama durumuna göre genel puan ortalaması ve power analizi

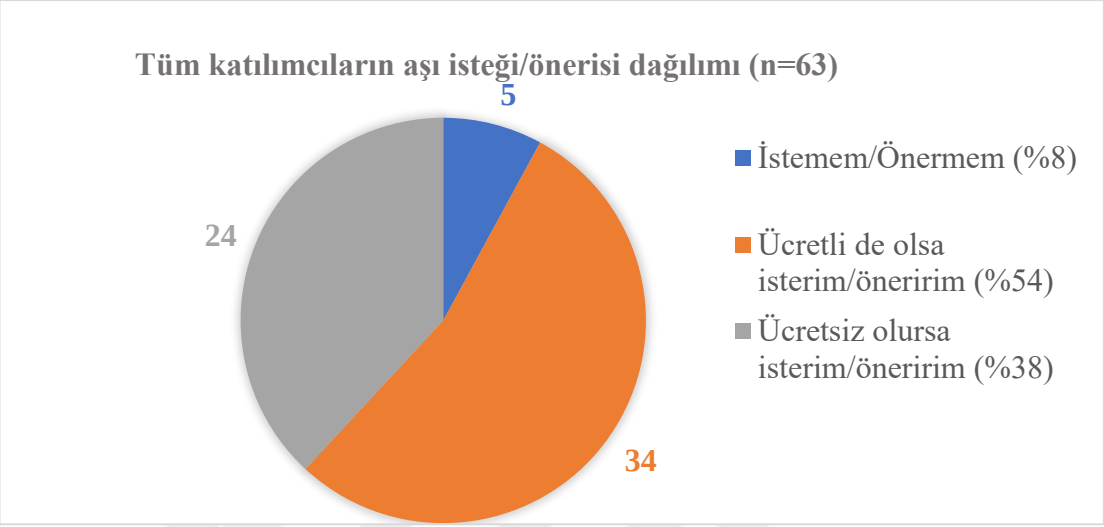
	N	Ortalama HPV Farkındalık Puanı	Standart Sapma	p	Cohen's d	Power Analizi
HPV tarama var	40	48,2	20,6	0,002	0,680	**0,8560**
HPV tarama yok	41	33,2	23,4			

Yaş arttıkça farkındalık puanı artmaktadır; ancak istatistiksel anlamlı değildir (Spearman's rho=0,105; p= 0,172) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Katılımcıların yaşı ile farkındalık puanı korelasyonu

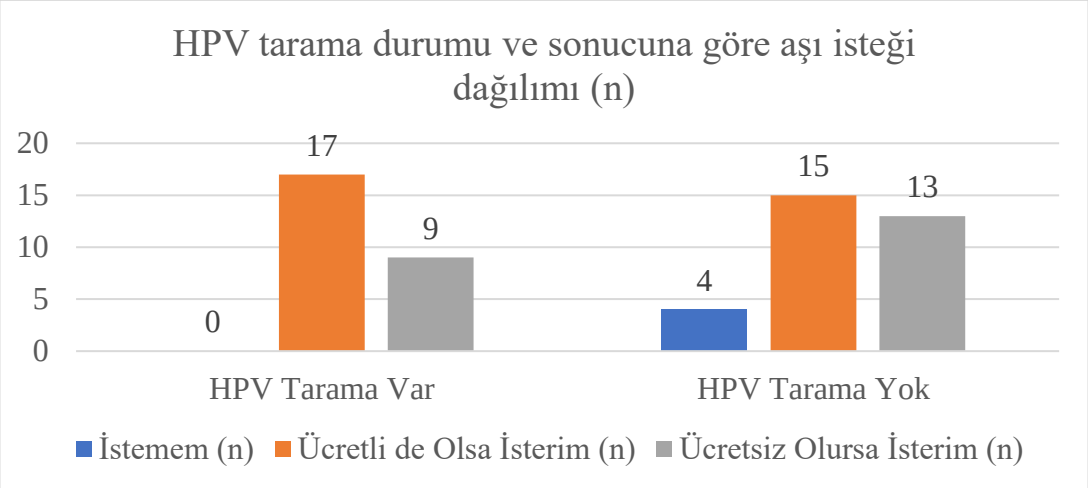
Anket 1 uygulandıktan sonra hastalara kısa bilgilendirme ile doğru bilgiler verildi. Sonrası "Aşı isteği veya yakınına önerisi" olup olmayacağı sorgulandı. HPV tarama bilgisine ulaşılan 58 kişi olmak üzere toplam 63 kişi yanıtladı. %54'ü (n=34) ücretli de olsa HPV aşısı istediğini/önerdiğini belirtti (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Tüm katılımcıların aşı isteği/önerisi dağılımı

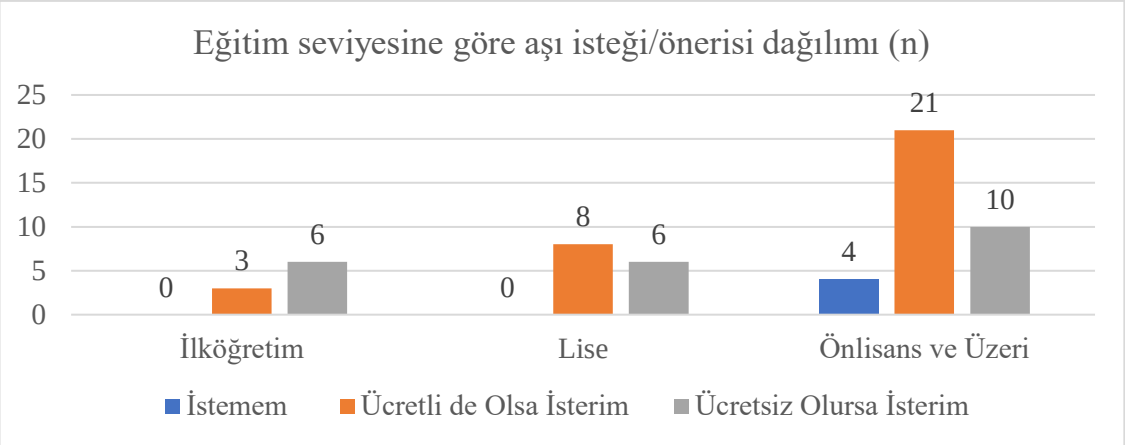
İlgili soruyu yanıtlayan HPV tarama yaptırmış olup pozitif çıkan beş kişiden dördü ücretli de olsa istediğini/önerdiğini belirtti.

HPV tarama yaptırmış katılımcılarla yaptırmamış katılımcıların "Ücretli de olsa" veya "Ücretsiz olursa" işaretleme oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,377; p>0,05) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. HPV tarama durumu ve sonucuna göre HPV aşısı isteği/önerisi

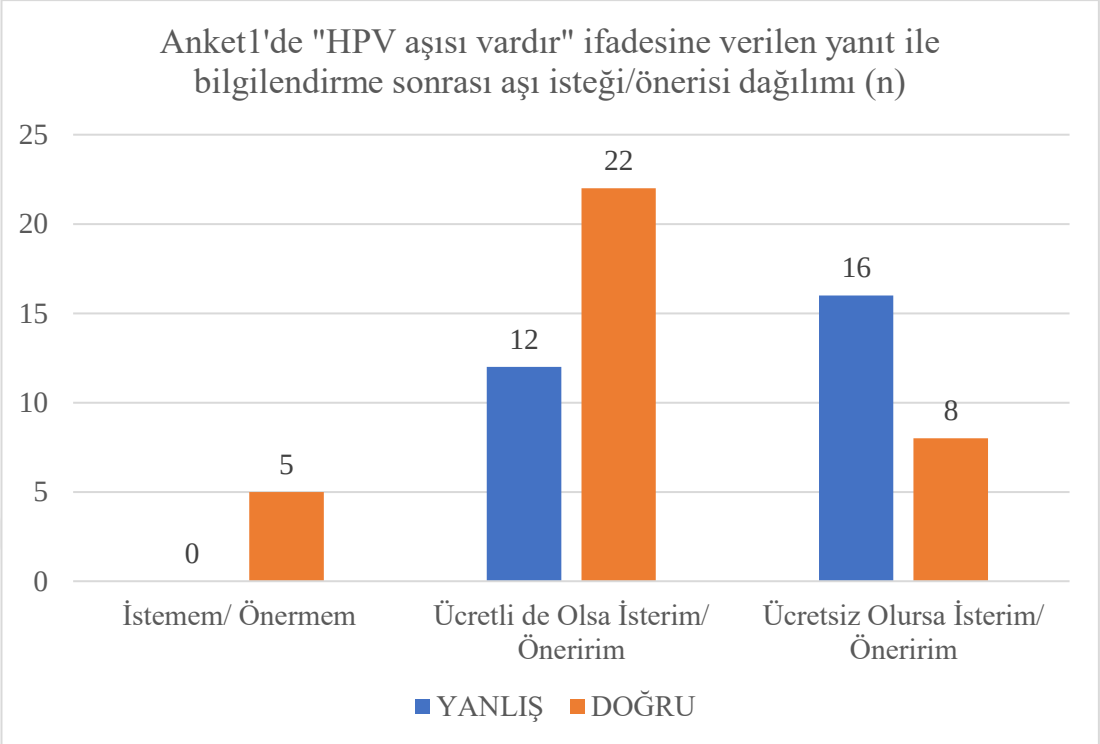
Aşı isteği önerisi eğitim durumuna göre incelendiğinde "Aşı İstemem/Önermem" işaretleyenlerin tamamının (n=4) ön lisans ve üzeri eğitim seviyesinde olduğu tespit edildi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Eğitim seviyesine göre aşı isteği/önerisi dağılımı

HPV ile ilgili bilgilendirme öncesi verdikleri yanıtlara göre öncesinde HPV aşısı varlığı farkındalığına göre de aşı isteği veya önerisi dağılımı değerlendirildi. Bilgilendirme öncesi aşının mevcudiyetinden haberdar olmayan 28 (%48,28) kişinin bilgilendirme sonrası "ücretli de olsa" veya "ücretsiz olursa" aşı "istediğini veya önerdiği" saptandı (Şekil 4.8.).

Aşı istemediğini veya önermediğini belirtenlerin tamamının (n=5) HPV aşısı mevcudiyetinden bilgilendirme öncesi haberdar olduğu tespit edildi (Şekil 4.8.). Aşı istemediğini belirten beş kişiden ikisinin genel farkındalık yüzdesi ortalamanın oldukça altında idi. Tarama yaptırmamış, aşıyı da önermeyen iki kişinin farkındalığı yüksekti. Onlardan biri HPV tarama yaptırmama gerekçesinde gerekli olduğunu bilmediğini; diğeri ise şıklarda kendini açıklayacak yanıt bulamayıp "Diğer" seçeneğini işaretlemişti. Farkındalığı %25 çıkıp aşı istemeyen kişi "Kadın doğumcum ihtiyacım olmadığını söyledi" seçeneğini işaretlemiş ve 3 yılda bir kadın doğum kontrolüne gittiği kayıtlı. Aşı istemeyen genel HPV farkındalığı %58 olup tarama yaptırmamış kişi de yılda bir kadın hastalıkları ve doğum muayenesine gittiğini belirtmişti.



Şekil 4.8. "HPV aşısı vardır" ifadesine verilen yanıt ile aşı isteği/önerisi dağılımı

"Anket 2: Teorik bulaş yollarının pratikte anlamlı olup olamayacağı" konusunda olası bulaş ortamlarına **kayıtlı hedef nüfusumuzun genel maruziyetini veya alışkanlıklarını tanımlamaya yönelik** ankete devam etmek isteyen 69 (%76,67) gönüllü katıldı.

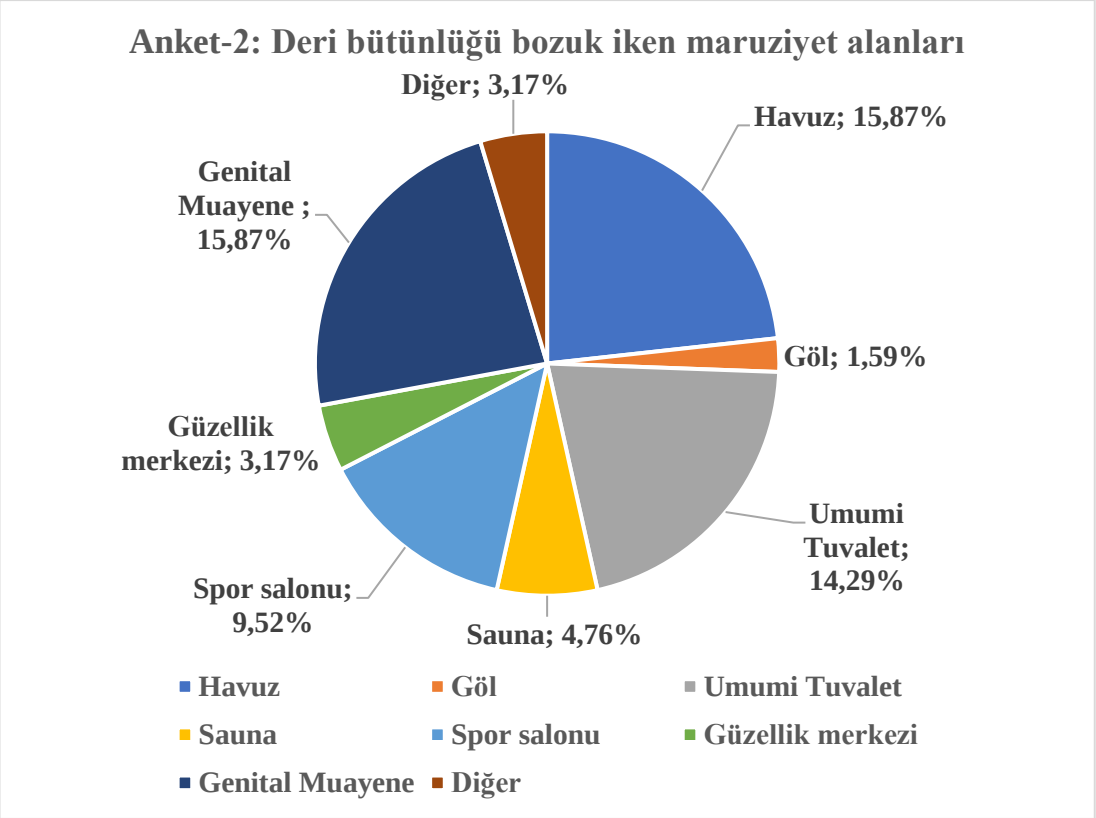
Yabancıların (turistlerin) bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımı (n=53, %76,8) ve havuz kullanımı (n=51, %76,1) oranı yüksek tespit edildi (Tablo 4.9.).

Bekar olanların bazılarının eş ile ilgili sorulara hayır şeklinde yanıt verdiği; bazısının ise boş bıraktığı tespit edildi. Anketi yanıtlayan 43 evli katılımcının 42'si eşinin sünnetli olduğunu bildirdi.

Tablo 4.9. Olası bulaş ortamlarına maruziyet/ alışkanlık anketi değerlendirmesi

	Evet (n)	**Yüzde (%)**
A2/1. Eşinizde siğil var mı ?	0	0,00
A2/2. Eşiniz sünnetli mi ?	55	**79,71**
A2/3. Eşiniz umumi tuvalet sık kullanır mı?	22	31,88
A2/4. Sizde siğil var mı?	3	4,35
A2/5. Eşinizin ağzında veya boğazında herhangi bir lezyon var mı?	0	0,00
A2/6. Sizin ağzınızda veya boğazınızda herhangi bir lezyon var mı?	2	2,90
A2/7. Tuvalet kâğıdı olmaksızın elinizle taharetlenme alışkanlığınız var mı?	32	**46,38**
A2/8. Yabancıların bulunduğu herhangi bir mekanda, otel,restoran, vs umumi tuvalet kullandınız mı?	53	**76,81**
A2/9. Temizliğinden şüphe ettiğiniz bir göle girmiş miydiniz?	2	2,90
A2/10. Hamama gittiniz mi?	36	**52,17**
A2/11. Kaplıcaya gittiniz mi?	24	34,78
A2/12. Havuza gittiniz mi?	51	**76,12**
A2/13. Herhangi bir mağazada denediğiniz veya satın alıp yıkamadan kullandığınız mayo veya iç çamaşırı oldu mu?	8	11,59
A2/14. Rahmimde yara var diyen biriyle ortak wc , ortak havlu, ortak çamaşır paylaştınız mı?	1	1,45
A2/15. Epilasyon merkezine gittiniz mi?	39	**56,52**
A2/16. Kendinize ait olmayan havlu kullandığınız oldu mu?	28	**40,58**

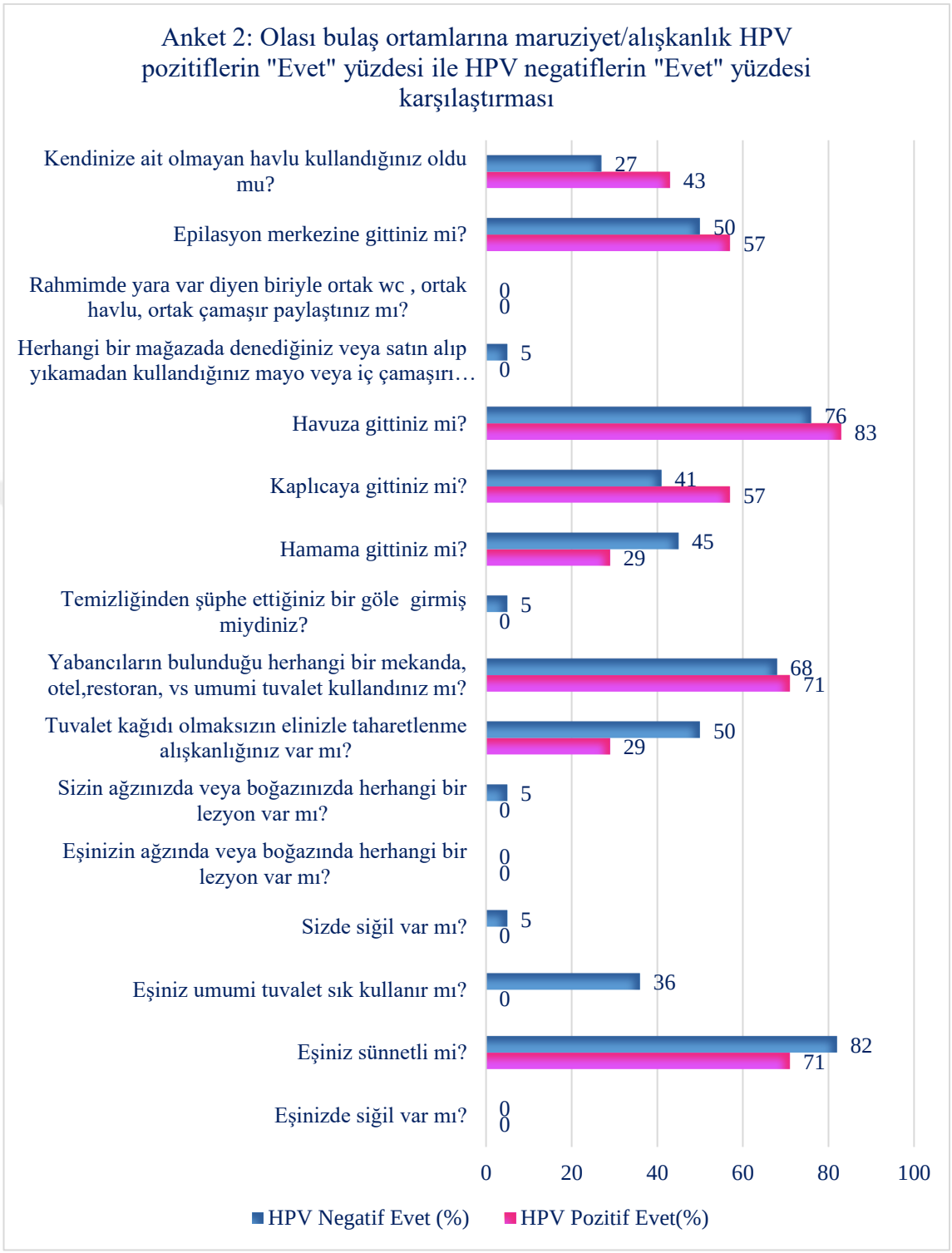
Şekil 4.9.'de görüldüğü üzere "Ağda jilet kullanımı gibi epilasyondan hemen sonrası dahil deri bütünlüğü bozuk iken bulunduğu ortam" sorgulamasında ise 63 kişi yanıtladı; %15,9 havuz kullanımı (n=10), %14,3 umumi tuvalet kullanımı (n=9), %9,5 spor salonu (n=6), %15,9 genital muayene (n=10) oranı yüksek tespit edilmiştir.



Şekil 4.9. Deri bütünlüğü bozuk iken maruziyet alanları (Birden fazla seçenek işaretlendi)

Ayrıca olası bulaş ortamlarına maruziyet/alışkanlıklar sadece HPV tarama yaptırmış kişilerin yanıtları ile HPV pozitif olanların kendi içinde ve HPV negatiflerin kendi içinde ilgili maddeye "evet yanıtı oranı" değerlendirildi.

Şekil 4.10.'da görüldüğü üzere anketi yanıtlayan HPV pozitif olanlarda "Yabancıların (turistlerin) bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımı" (n=5, %71), "Kaplıcaya gitmiş olmak" (n=4, %57), "Havuza gitmiş olmak" (n=5, %83), "Epilasyona gitmiş olmak" (n=4, %57) ve "Kendine ait olmayan havlu kullanımı" (n=3, %43) öyküsü HPV negatif olanlara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir.



Şekil 4.10. HPV tarama yaptırmış kişilerin olası bulaş ortamlarına maruziyet /alışkanlık anketi HPV pozitif "Evet" yanıtı ve HPV negatif "Evet" yanıtı dağılımı

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı rutin kontrol alışkanlığı sorgulandığında HPV tarama yaptırmamış hedef nüfus ile HPV tarama yaptırmış olup negatif olanlar ile HPV tarama yaptırmış olup pozitif çıkmış kişiler arasında da farklılık tespit edilmiştir.

HPV negatif olanlar ortalama 2 yıl ± 1,4 yılda bir; HPV pozitif olanlar 0,75 yıl ± 0,29 yılda bir; "HPV tarama yaptırmamış" kişiler ise (19 boş, minimum 1 yıl, maksimum 30 yıl) ortalama "4,82 yıl ± 7,2" yılda bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı muayenesine gittiği tespit edilmiştir (Tablo 4.10.).

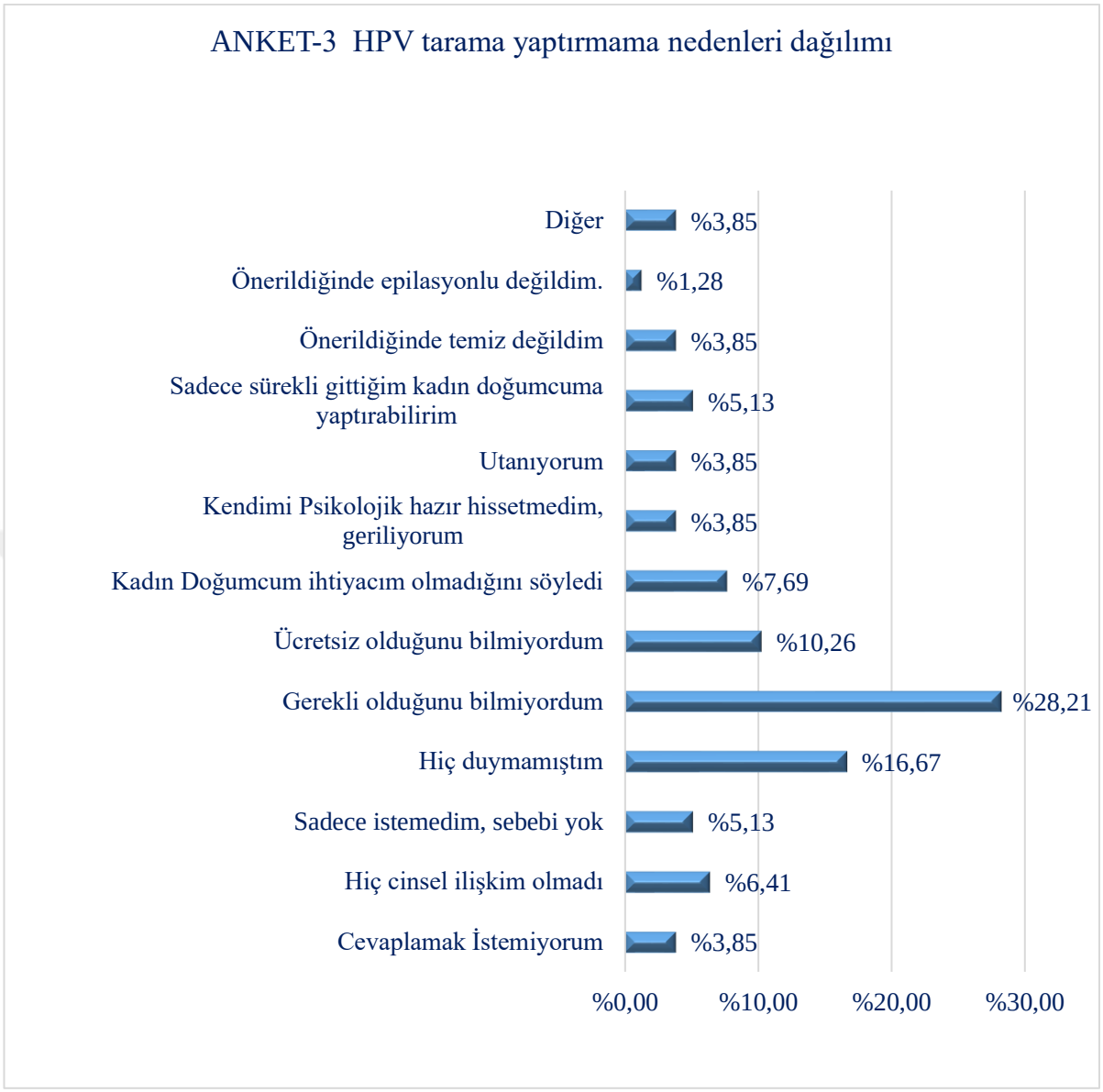
Tablo 4.10. HPV tarama durumuna göre kadın hastalıkları ve doğum muayene sıklığı dağılımı

	HPV Tarama Durumu	Kişi Sayısı	Ortalama (yıl)	Standart Sapma (±)
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı'na Rutin Kontrol Sıklığı	HPV Negatif	17	2.000	1.414
	HPV Pozitif	4	0.750	0.289
	HPV Tarama Yaptırmamış	22	4.818	7.209

Anket-3 HPV tarama yaptırmama sebeplerini tespit amacıyla normal şartlarda HPV tarama yaptırmamış kişilerin yanıtlaması için hazırlanmıştı. Anketimize katılan 90 kişiden 9 kişinin HPV tarama yaptırma bilgisine ulaşılamamıştı. HPV tarama yaptırmış olduğu tespit edilen 40 kişiden 8'inin (%20'sinin) Anket-3'ü de doldurduğu; dolayısıyla Aile Sağlığı Merkezi'nde HPV tarama yaptırdığının farkında olmadığı tespit edildi.

Katılımcıların birden fazla seçenek işaretleme özgürlüğü mevcut idi. Toplam 49 katılımcıdan 78 işaretlenmiş seçenek tespit edildi (Şekil 4.11.).

HPV tarama yaptırmama sebepleri sıralandığında katılan 49 kişiden 22 kişi (%44,9), toplam yanıt sayısına (n=78) göre ise %28,21 "Gerekli olduğunu bilmiyordum" seçeneğini, 13 kişi "Hiç duymamıştım" işaretlemiş (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. HPV tarama yaptırmama nedenleri (toplam yanıt sayısına oranla) (Birden fazla seçenek işaretlendi)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızla tespit ettiğimiz en önemli sonuç, HPV taramaya katılanların HPV farkındalığının katılmayanlara göre istatistiksel anlamlı (p=0,002) daha yüksek olduğudur. Pehlivanoğlu ve ark. Eskişehir'de 295 hasta ve sağlık çalışanı ile yaptığı çalışmada önceden bilgi sahibi olmak ile tarama yaptırma arasında anlamlı bir fark bulamamıştır [137]. Bu farkın muhtemel sebebi sağlık çalışanlarının çalışmaya dahil edilmiş olması ve 3. Basamak sağlık kuruluşunda yürütülmüş olmasıdır. Nitekim Öz M. ve ark. 3. Basamak sağlık kuruluşunda sadece kadın sağlık çalışanları ile yaptığı araştırmada %84,4'ünün HPV tarama programı hakkında bilgisi olmasına rağmen %75'inin henüz HPV tarama yaptırmadığını tespit etmiştir [145]. Çalışmamızda HPV tarama yaptırmış grupta tespit ettiğimiz en yüksek farkındalık, ülkemizde ulusal HPV tarama programının ücretsiz olduğu ifadesi idi (p<0,001). Bu sebeple birinci basamak çalışma popülasyonumuzda HPV tarama yaptırmış kişilerin taramadan hemen önce aile hekimleri tarafından verilen ve onam formunda yer alan bilgiler sebebiyle farkındalığı yüksek çıkmış olması muhtemeldir ve bilgilendirilmenin taramaya katılımı artırdığını düşündürmüştür. Farkındalığı artırarak HPV tarama kapsayıcılığını artırmanın; DSÖ'nün önerdiği kadınların en az %70'inin 35 yaşına kadar bir kez ve 45 yaşına kadar ikinci kez taranması hedefine [3] yaklaşarak daha çok vakayı erken safhada yakalamanın mümkün olabileceğini düşündürmüştür.

HPV tarama durumu bilinen katılımcıların %49,4'ü HPV tarama yaptırmamış; %12,3'ü HPV tarama yaptırmış ve pozitif tespit edilmiş, %38,3'ü tarama yaptırmış ve negatif tespit edilmiştir. Türkiye 2018 TUİK 30-65 yaş kadın nüfusuna göre Ekim 2019 HPV tarama güncel bilgilendirmesinde [136] %27,5 taranmıştı ve HPV yapılan hedef nüfus % içerisinde HPV prevalansının %4,5 olduğu göz önüne alınınca anket katılımında tarama yaptırmış olanların %49,38; bunlar içerisinde %22,5 HPV pozitif prevalansı olması farkındalık karşılaştırması ve olası bulaş ortamları araştırması açısından olumlu etkisi oldu. Ancak sadece AHB'ne sınırlı, Covid-19 dolayısıyla kuruma gelen kişilerin sayısının düşük olması, kısıtlı sürede yapılan bir çalışma olması ve HPV prevalansının düşük olması sebebiyle HPV pozitif katılımcı sayısı düşüklüğüne bağlı sadece sayı ve yüzde ile farklılıklar değerlendirilebildi.

Eğitim seviyesi ile HPV tarama yaptırma durumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). HPV hakkında farkındalık ile HPV taramaya katılma ilişkisini ortaya koyan analiz ile de dolaylı olarak eğitim seviyesinin HPV farkındalığını etkilemediğini göstermiştir. Benzer şekilde Pehlivanoğlu ve ark. da anlamlı bir ilişki saptamamıştır [137]; ancak Şenol DK Çankırı Devlet Hastanesi'nde yürüttüğü çalışmada tarama için örnek aldırma davranışlarının ilköğretim düzeyinde eğitim alan kadınlarda, lise ve üniversite düzeyinde eğitim alan kadınlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir [138]. Farklılıkların muhtemel sebebi çalışmaların yürütüldüğü merkezlere başvuran kişilerin profil farklılığından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızın tek Aile Hekimliği Birimi'nde yürütülmüş olması, bulunduğu bölgenin sosyoekonomik ve sosyokültürel seviyesinin yüksek olması sebebiyle elde ettiğimiz bulgular geneli yansıtamamaktadır.

Medeni durumun HPV tarama üzerine etkisi incelendiğinde boşanmış olanların HPV tarama programına katılım oranının daha yüksek olduğu saptandı. Tesadüfi bir bulgu olma olasılığı yanı sıra tarama öncesi cinsel perhiz gerektirmesi sebebiyle herhangi başka bir nedenle kuruma başvuru sırasında HPV tarama yaptırması da önerildiğinde kabul etmesi daha kolay olmuş olabilir. Veya sadece cinsel yol ile bulaştığı düşüncesi sebebiyle evli kişilerin daha fazla stres yaşaması veya boşanmış kişilerin olası sonuç sonrası bağımsızlığı muhtemel sebepler arasında olabilir. Ancak çalışmamızda HPV tarama yaptırma sebeplerini sorgulamadığımız için farklı araştırmalar ile açıklanabilmesi mümkün olabilir.

Farkındalık anketimizde ilk ifade "HPV siğil virüsüdür" ifadesi yer almasına rağmen bu ifadeye doğru yanıt veren HPV tarama yaptırmış grupta HPV'nin "sadece" cinsel yolla bulaştığı konusunda yanlış algısı olduğu tespit edilmiştir. HPV virüsü bütünlüğü bozulmuş deriden tropizmi [21-23] olan vücudun herhangi bir bölgesinden giriş yaparak hastalık oluşturabilmektedir [55-57]. Son yıllarda G. La Rosal ve ark. havuzlar [26], La Rosa ve ark. ile Di Bonito ve ark. atık sular [31-32], Strauss ve ark. genito-üriner klinikler [35] gibi çeşitli alanlarda HPV tespiti konusunda yaptıkları çalışmalar ve özellikle rutinde kullanılan dezenfektanlara dirençli olduğunun, 7 güne kadar bulaşıcılığını koruyabileceğini gösteren Meyers ve ark. çalışmalar [30] da cinsel yol harici bulaş ihtimallerini desteklemiştir. Ancak çalışma popülasyonumuzda elde ettiğimiz sonuç "en fazla cinsel yol ile bulaşan hastalık" şeklinde tanımlamanın

“sadece cinsel yol ile bulaşan hastalık” şeklinde yanlış algılandığını da ortaya koymuştur.

Her iki grupta da “annenin çocuğuna eliyle HPV bulaştırabileceği” ifadesine doğru yanıt oranı düşüktü; üniversite öğrencilerinde yapılmış bir çalışmada eş zamanlı parmak ucu numunesi alınmış ve HPV testi yapılmış; aynı HPV tipi parmak uçlarında ve cinsel aktif olmayan kızların kullandığı alanlarda da tespit edilmiştir [139,140]. Bu durumda özellikle çocukların deri bütünlüğünün bozulmuş olduğu dermatit gibi durumlarda annede HPV var ise çocuğuna bulaştırması çok daha kolay olabilir [36].

Çalışmamızda HPV aşısının mevcut olduğunu HPV tarama bilgisinden bağımsız 90 katılımcının %56,67’si (n=51) bilmekteydi. Pehlivanoğlu ve ark. çalışmasında bu oran %47,1 [137], Ozan ve ark. 2011’de yürüttüğü çalışmada %44,6 [141], Şenol DK çalışmasında ise muhtemelen nispeten eğitim seviyesi diğer çalışmalardaki profile göre düşük bir bölgede yapılması kaynaklı çok düşük %10,8 [138] olarak tespit edilmiştir.

Aşı isteği veya yakınına önerisi olup olmayacağı sorusuna HPV tarama yaptırmış olup pozitif çıkanların beş katılımcıdan dördü ücretli de olsa aşı önereceğini / istediğini belirtmesi kendi tecrübesi kaynaklı olması muhtemeldir. Aşı isteği önerisi eğitim durumuna göre incelendiğinde aşı istemem/önermem işaretleyen beş kişiden eğitim durumu bilinen dört kişinin üniversite ve üzeri eğitim seviyesinde olduğu ve HPV tarama da yaptırmamış oldukları tespit edildi; bulgumuzun benzer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kayıt dışı olarak bu kişiler okuyan, araştıran ve kendi aile yapısı veya yaşantısı sebepli “SADECE” cinsel bulaş telaffuz edilen, yazılan virüsün kendilerine bulaşmayacağı, dolayısıyla aşıya ihtiyaçlarının olmayacağı inancı idi. Sözlü ifadeler HPV rutin aşılama başlamış ülkelerde aşı tereddüdü ve ulusal aşı takvimine almak istemeyen ülkelerin olası sebeplerinin tartışıldığı yazıları destekler nitelikte idi [142]. Şenol DK çalışmasında ise katılımcıların %93’ü HPV aşısını kızlarına yaptırmak istemediklerini bildirmişlerdir [138]. Kürtüncü ve ark. 2015’te Zonguldak’ta 3. Basamak sağlık kuruluşunda yürüttüğü çalışmada katılımcıların %40’ı aşı yaptırmak istemediğini; sebep olarak ise %66 “yeterince bilgi sahibi olmadıklarını” bildirmişlerdir [143]. Bizim çalışmamızda ise HPV tarama bilgisinden bağımsız değerlendirildiğinde ilgili soruya yanıt veren 63 kişiden beşi (%8) aşı

istemediğini veya önermeyeceğini belirtmişti ve tamamının anket 1'de "HPV aşısı vardır" ifadesinde doğru yanıt verdiği dolayısı ile anket öncesinde HPV aşısı varlığından haberdar olduğu tespit edildi; ancak Kürtüncü ve ark. çalışması ile karşılaştırma imkanı varlığından haberdar oldukları HPV aşısı hakkında yeterli bilgi sahibi olup olmadıklarının araştırılması çalışmamızda eksik olması dolayısı ile mümkün değildir. Ozan ve ark. çalışmasında %51,8'i ücretsiz olursa isteyebileceğini bildirirken [141] bizim çalışmamızda katılımcıların %38'i ücretsiz olursa, %54'ü ücretli de olsa aşı istediğini/ önerdiğini bildirmiştir. Bu sonuçta çalışmamızın katılımcı profilinin sosyoekonomik seviyesinin yüksek olması etkili olmuş olabilir.

Teorik bulaş yollarının pratikte anlamlı olup olamayacağı konusunda olası bulaş ortamlarına kayıtlı hedef nüfusumuzun maruziyetini veya alışkanlıklarını tanımlamaya yönelik 2. ankete devam etmek isteyen 69 gönüllü katıldı. Genel HPV tarama hedef nüfus profilini tanımlamak amacıyla yaptığımız analizlerde "Yabancıların (turistlerin) bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımı" (%76,8) ve "Havuz kullanımı" (%76,1) yüksek oranda tespit edildi. Aile hekimliği birimimiz eğitim ve sosyoekonomik seviyesi yüksek kişilerin ikamet ettiği, turist ziyareti de alan bir bölgede hizmet vermektedir ve bu yüksek oranların sebebi olması muhtemeldir.

"Olası bulaş ortamlarına göre HPV Pozitif/Negatif Dağılımı" analizinde "Yabancıların (turistlerin) bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımı", "Havuza gitmiş olmak", "Epilasyona gitmiş olmak", "Kaplıcaya gitmiş olmak", "Başkasına ait havlu kullanımı" seçeneklerinin HPV pozitif katılımcılar tarafından daha yüksek oranda işaretlendiği tespit edilmiştir. Bulgumuz havuz [26] umumi tuvalet [31-33,35] ve epilasyon ortamında [38] HPV kontaminasyonu konusunda yapılmış çalışmaları destekler nitelikte idi. Aradaki fark HPV pozitif/negatif olma durumu ile deri bütünlüğü bozuk iken "Umumi tuvalet kullanımı" oranında fark yok iken; deri bütünlüğü "sağlam" iken "Yabancıların" yani "Turistlerin" bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımına daha yüksek oranda maruziyet tespiti içeren Türkiye'de yapılan belki ilk çalışma oldu. Bu nedenle özellikle havuzlar, epilasyon merkezleri ve turistik bölgelerde yabancıların sıkça kullandığı mekanlarda tuvaletlerde belki HPV analizleri ile ilgili ülkemizde prevalansı yüksek bölgelerde çalışmalar planlanması aydınlatıcı

olacaktır. Nitekim Amerika'da yapılmış çalışmada ABD doğumlular ile başka ülke doğumlular arasındaki prevalans istatistiksel olarak anlamlı farklı olarak başka ülke doğumlularda daha düşük olduğu tespit edilmişti [40]. Ve ülkemizde uygulanan ulusal tarama programında illere göre haritasında prevalansı yüksek bölgeler haritası turizm haritamız ile çok büyük benzerlik göstermektedir [136][144]. Ancak en az %80 güç ile istatistiksel anlamlı sonuç elde edebilmek için her bir grup için en az 3500 katılımcıya ihtiyaç vardır. Bu rakama da AHB şartlarında ulaşmanın imkânı yoktur. İlişkiyi istatistiksel anlamlı kılmak ve bulaş ilişkisini ortaya koymak amaçlı yeteri sayıda HPV pozitif katılımcıya erişilebilecek benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

HPV ilişkili kanser risk gruplarına, mesleği gereği turistlerin bulunduğu ortamları kullanmak zorunda kalanlara, deri bütünlüğünü bozacak hastalığı (anal fissür, laserasyon, ve bazal tabakaya ulaşan tüm diğer durumlar dermatoloji uzmanlarının görüşü alınarak karar verilebilir) olanlara, prevalansı yüksek illerde ikamet edenlere, gönüllülere, prevalansı yüksek ülkelere seyahati olacaklara, riskli bölgelerden birisiyle evlilik yapacaklara öncelikli olarak HPV aşılama teşviki veya ulusal aşı takvimimizde yer verilmesi konusunda çalışmalar yapılması ve sağlık politikaları oluşturulması faydalı olabilir.

Kadın hastalıkları ve doğum rutin ziyaret alışkanlığı sorgulandığında HPV tarama yaptırmamış hedef nüfus ile HPV tarama yaptırmış olup negatif olanlar ile HPV tarama yaptırmış olup pozitif çıkmış kişiler arasında büyük fark tespit edilmiştir. HPV negatiflerin ortalama 2 yıl +/- 1,4 yılda bir; HPV pozitiflerin 0,75 yıl +/- 0,29 yılda bir; HPV tarama yaptırmamış kişilerin ise ortalama 4,82 yıl +/- 7,2 yılda bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı muayenesine gittiği tespit edilmiştir. HPV tarama yaptırmamış katılımcı grubunda doğum yaptığından beri muayeneye gitmediğini belirtenler, 20-30 yıl gibi rakamlar da mevcut olduğundan standart sapma bu kadar yüksek sonuçlandı. HPV tarama yaptırmamış kişilerin olması gereken 3 yılda bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı muayenesine [9] de gitmediği dolayısıyla en fazla olası sitolojik değişiklik içeren vakanın bu grupta olduğunu düşündürmüştür. Yani şimdiye kadar; HPV tarama programına 30-65 yaş kadın nüfusun %27,5'inin katıldığını var sayarsak; tespit ettiklerimiz sadece buzdağının görünen kısmı olabilir.

Anket3: “HPV Tarama Yaptırmama Sebepleri”ni tespit amacıyla normal şartlarda HPV tarama yaptırmamış kişilerin yanıtlaması için hazırlanmıştır. Anketimize katılan 90 kişiden 9 kişinin HPV tarama yaptırma bilgisine ulaşılamamıştır. HPV tarama yaptırmış olduğu tespit edilen 40 kişiden 8’inin (%20’sinin) Anket3’ü de doldurduğu; dolayısıyla Aile Sağlığı Merkezi’nde yaptırdığı tetkikin HPV (tiplendirme) tarama olduğunun farkında olmadığı tespit edilmiştir. Bu kişilere tarama programının ilk başladığı dönemde yaptırmış olan; zaman geçtiği için yaptırdığını unutan, yöntem pap-smear ile aynı olduğu için “Smir yaptırmıştım ben, HPV baktırmadım burada” şeklinde ifade eden kişilerdi. Birden fazla seçenek işaretleme özgürlüğü mevcut idi katılımcılarda. Toplam 49 katılımcıdan 78 işaretlenmiş seçenek tespit edildi. HPV tarama yaptırmama sebepleri sıralandığında en yüksek oranda %28,21 “Gerekli olduğunu bilmiyordum” seçeneği, %16,67 “Hiç duymamıştım” işaretlenmiş. Bu bulguya göre hedef nüfusa öncelikle HPV’yi ve “HPV Tarama Programı”nın her yönüyle anlatılıp, “Gereklilik” konusunda ikna edilmesinin tarama kapsayıcılığını artırabileceğini düşündük. Ulusal HPV tarama programı başlaması üzerine 5 yıl geçtikten sonra Öz M. Ve ark. 2019’da 3. Basamak sağlık kuruluşunda kadın sağlık çalışanları ile yaptığı araştırmada %15,6’sının HPV tarama programı hakkında bilgisinin olmadığını %75’inin henüz HPV tarama yaptırmadığını tespit etmiştir [145]. Dolayısı ile HPV tarama “gerekliliği” konusunda sağlık çalışanlarının farkındalığı ve tarama “katılımı” ne kadar yüksek olursa hedef nüfusu da HPV tarama yaptırma konusunda ikna etmesi kolay olabilir.

Çalışmamızda HPV tarama yaptırmamış kişilerin kadın hastalıkları ve doğum uzmanı rutin muayene sıklığının tarama yaptırmamış grupta ortalama 4,78 yıl olduğu göz önüne alınınca oldukça fazla risk altında olduğu ortaya çıkmıştır. M. Gültekin ve ark. tarafından yayınlanan makalede de ulusal HPV tarama programının başarısının takıldığı basamaklardan biri olarak bazı kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının ulusal tarama programına göre sevk edilen HPV pozitif kadın takip basamaklarına uymaması olduğu bildirilmişti [146]. Bunun da muhtemel sebebi; Öz M ve ark. tarafından “sağlık çalışanlarına yönelik tarama programları ve HPV Virüsü konusunda farkındalık” çalışmasında düşük katılım tespit etmesi üzerine toplumun serviks kanseri farkındalığını yeni geliştirdiği ve henüz ulusal servikal kanser tarama programına tam anlamıyla entegre olamadığı şeklinde yorumlanmıştır [145].

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

30-65 yaş arası AHB kayıtlı kadınlarda HPV taramaya katılanların HPV farkındalığı katılmayanlara göre istatistiksel anlamlı (p=0.002) daha yüksektir. Ancak çalışmamızda tespit ettiğimiz diğer bulgulardan farkındalığı yüksek grupta HPV'nin "Sadece" cinsel yol ile bulaştığına dair yanlış algının mevcut olması, eğitim seviyesinin HPV farkındalığını etkilemediği ve boşanmış kişilerin daha yüksek oranda HPV tarama programına katıldığı dikkat çekici bulgulardı; ancak daha geniş hasta serilerinde test edilmesi gerekmektedir.

HPV hakkında cinsel yol harici bulaş yolları veya HPV'li kişiden dökülen hücrelerin dış ortamda uzun süre yaşayabileceği gibi konularda güncel çalışmalara ait bilgiler konusunda farkındalık olmadığı tespit edildi.

"Olası bulaş ortamlarına göre HPV pozitif/negatif dağılımı" analizinde yabancıların (turistlerin) bulunduğu herhangi bir mekânda, otel, restoran, vs umumi tuvalet kullanımı, havuza gitmiş olmak, kaplıcaya gitmiş olmak, epilasyona gitmiş olmak ve kendisine ait olmayan havlu kullanımı HPV pozitif kişilerde negatiflere oranla yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızı yürüttüğümüz AHB bölgemizde fomit yolu ile bulaş olasılığı konusunda dikkat çeken bir bulguydu. Fakat daha geniş hasta serilerinde test edilmesi gerekmektedir. Havuzlar, epilasyon merkezleri ve turistik bölgelerde yabancıların sıkça kullandığı mekanlarda tuvaletlerde belki HPV analizleri ile ilgili araştırmalar planlanmasının faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Daha fazla sayıda HPV pozitif katılımcı dahil edilmiş çalışmalar ile olası bulaş ortamları anketi uygulanması ile bizim belki tespit edemediğimiz HPV ile anlamlı ilişkide farklı ortamlar tespit edilecektir. Aile hekimleri olarak da kişisel hijyen konularında fırsat eğitimleri yapabiliriz. Farklı prevalans oranlarına sahip yabancı ülke vatandaşlarının ortak kullandığı nesnelerden "fomit yolu ile bulaş" ve "uygun dezenfeksiyon" konusunda da farkındalık çalışmaları ve yaşam tarzı değişiklikleri önerileri ile birincil korumaya katkıda bulunabilir.

HPV tarama yaptırmamış kişilerin ortalama muayene sıklığı 4,78 yılda bir tespit edilmiştir. Olması gereken 3 yılda bir rutin kadın hastalıkları ve doğum uzmanı muayenesine de gitmediği tespit edilmiş olup; dolayısıyla en fazla olası sitolojik değişiklik içeren vakanın bu grupta olduğunu düşündürmüştür. Yani şimdiye kadar;

HPV tarama programına 30-65 yaş kadın nüfusun %27,5'inin katıldığını var sayarsak; tespit ettiklerimizin sadece buzdağının görünen kısmı olabileceğini düşündürmüştür.

Ülkemizde tarama programında triyaj uygulanmakta; HPV negatif kişilerin sitolojik incelemesi yapılmamaktadır. Bu nedenle HPV tarama yaptırmış olsalar da mutlaka 3 yılda bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ziyaretini/muayenesini ihmal etmemeleri gerektiğinin de kadınlara herhangi bir hekim ziyaretinde hatırlatılması koruyucu hekimlik adına faydalı olabilir. Çalışmamızda HPV farkındalığı da yüksek olup HPV tarama yaptırmış kişilerin rutin kadın hastalıkları muayenelerini de ihmal etmedikleri tespit edildi.

HPV tarama yaptırmama sebepleri analizinde tespit edilen "Gereklilik" konusunda; "ücretsiz" olduğu konusunda daha fazla farkındalık sağlayarak ikincil koruma olan tarama kapsayıcılığımız arttırılabilir.

HPV'nin farklı ortamlarda, farklı kimyasallara oldukça dirençli ve 200'den fazla çeşidinin olduğu göz önüne alındığında şüphelenilen her kanser veya prekanseröz lezyonda kadın erkek fark etmeksizin HPV tetkiki yapılan çalışmaların artırılması ve birliktelik saptanan kanserlerde rutine eklenmesi gerçek prevalansımızı ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda en düşük HPV tarama oranı tespit ettiğimiz 30-39 yaş grubu kadınlardı. Bu yaş grubunun sağlık kuruluşu başvurusu az olduğundan, aile hekimi olarak her "15-49 yaş kadın sağlığı izlemi" zamanı kuruma başvurusu olmasa da telefonda arandığında koruyucu hekimlik adına "HPV tarama gerekliliği" ve "ücretsiz" olduğu konusunda ek bilgilendirme yapmak belki farkındalıklarını ve tarama katılımını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. New Microbiol. 2017;40(2):80-85.

2. Jach R, Basta A, Kotarski J, et al. Ten years of anti-HPV vaccinations: what do we know? Przeglad Menopauzalny = Menopause Review. 2016 Nov;15(3):170-175.

3. https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-updated-11-may-2020.pdf?sfvrsn=b8690d1a_4; erişim tarihi 22 Mayıs 2020

4. https://www.who.int/news-room/detail/04-02-2020-to-eliminate-cervical-cancer-in-the-next-100-years); erişim tarihi 22 Mayıs 2020

5. Abbas KM, van Zandvoort K, Brisson M, Jit M. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8(4):e536-e544.

6. https://www.cdc.gov/CANCER/cervical/pdf/guidelines.pdf) (Erişim Tarihi 11 Temmuz 2020)

7. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/sunular/taram_sonrasi_egitim_20.06.2019/Dunya_ve_Turkiyede_Kanser_Doc.Dr._Nejat_OZGUL.pdf; erişim tarihi 22 Mayıs 2020

8. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/sunular/Ca_Farkindalik_Egitimi_31.10.2019/Turkiyede_Birinici_Basamakta_Servikal_Kanser_Taramalari_Doc.Dr.Nejat_Ozgul.pdf; Erişim tarihi 20 Mayıs 2020

9. Robert E. Rakel, David P.Rakel Aile Hekimliği Dokuzuncu Baskı, syf 477-478

10. https://www.shutterstock.com/tr/image-illustration/human-papillomaviruses-hpv-viruses-which-causes-533717263 (Erişim tarihi 20 Haziran 2020)

11. Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H., Chan, P.K.S, DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A.A., Villa, L.L., Burk, R.D., and ICTV Report

Consortium. 2018, ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae, Journal of General Virology, 99, 989–990.

12. https://pave.niaid.nih.gov/#about; Erişim tarihi 20 Mayıs 2020

13. https://pave.niaid.nih.gov/#explore/phylogenetic_tree; Erişim tarihi 20 Mayıs 2020

14. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/papillomaviridae Erişim tarihi 20 Mayıs 2020

15. Liu Zhiyue, Rashid Tasnuva, Nyitray Alan G. (2015) Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. Sexual Health 13, 10-21.

16. Pelkmans L, Helenius A: Insider information: what viruses tell us about endocytosis. Curr Opin Cell Biol 2003, 15:414-422

17. Marsh M, Helenius A: Virus entry: open sesame. Cell 2006, 124:729-740

18. Day PM, Schiller JT: Chapter 12: Early events in the papillomavirus life cycle. From Papillomavirus research: from natural history to vaccines and beyond Caister Academic PressCampo SM 2006, 175-192.)

19. Xu YF, Zhang YQ, Xu XM, Song GX: Papillomavirus virus-like particles as vehicles for the delivery of epitopes or genes. Arch Virol 2006, 151:2133-2148

20. Schelhaas M, Ewers H, Rajamäki ML, Day PM, Schiller JT, Helenius A: Human papillomavirus type 16 entry: retrograde cell surface transport along actin-rich protrusions. PLoS Pathog 2008, 4:e1000148

21. Holmgren SC, Patterson NA, Ozbun MA, Lambert PF: The minor capsid protein L2 contributes to two steps in the human papillomavirus type 31 life cycle. J Virol 2005, 79:3938-3948

22. Tarik Gheit* Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology Front. Oncol., 08 May 2019

23. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, Lowy DR, Schiller JT: Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. Nat Med 2007, 13:857-861

24. Fehrmann F, Laimins LA: Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene 2003, 22:5201-5207

25. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissman L: Chapter 1: HPV in etiology of human cancer. Vaccine 2006, 24S3:1-S3

26. G. La Rosa1, S. Della Libera1, S. Petricca1, M. Iaconelli1, R. Briancesco1, R. Paradiso1, M. Semproni1, First detection of papillomaviruses and polyomaviruses in swimming pool waters: unrecognized recreational water-related pathogens?

27. Bernat-García, J & Morales Suárez-Varela, Maria & Vilata-Corell, J & Marquina-Vila, A. (2013). Detection of Human Papillomavirus in Nonmelanoma Skin Cancer Lesions and Healthy Perilesional Skin in Kidney Transplant Recipients and Immunocompetent Patients. Actas dermo-sifiliograficas. 105. 10.1016/j.adengl.2013.10.008.

28. Martinez, G.G. and Troconis, J.N. (2014) Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization. Invest Clin 55, 82–91.)(Martínez GG, Troconis JN. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización [Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization]. Invest Clin. 2014;55(1):82-91

29. Czegledy 2001; Ryndock ve Meyers 2014). (Czeglédy, Judit. (2001). Sexual and non-sexual transmission of human papillomavirus (A short review). Acta microbiologica et immunologica Hungarica. 48. 511-7. 10.1556/AMicr.48.2001.3-4.17.

30. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. J Antimicrob Chemother. 2014;69(6):1546-1550

31. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. PLoS One. 2013;8(1):e52391

32. Di Bonito, Paola & Libera, Simonetta & Petricca, Sabrina & Iaconelli, Marcello & Sanguinetti, Maurizio & Graffeo, Rosalia & Accardi, Luisa & Rosa, Giuseppina. (2014). A large spectrum of alpha and beta Papillomaviruses are detected in human stool samples.. The Journal of general virology. 96. 10.1099/vir.0.071787-0

33. Iaconelli, M., Petricca, S., Libera, S.D. et al. (2015). First Detection of Human Papillomaviruses and Human Polyomaviruses in River Waters in Italy. Food Environ Virol 7, 309–315

34. Richard B. S. Roden, Douglas R. Lowy, John T. Schiller, Papillomavirus Is Resistant to Desiccation, The Journal of Infectious Diseases, Volume 176, Issue 4, October 1997, Pages 1076–1079

35. Strauss S, Sastry P, Sonnex C, et al Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses Sexually Transmitted Infections 2002;78:135-138.

36. Smith EM, Parker MA, Rubenstein L, et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. Infect Dis Obstet Gynecol. 2010;2010:326369

37. Ryndock E, Robison R, Meyers C. Susceptibility of HPV16 and 18 to high level disinfectants indicated for semi-critical ultrasound probes. J Med Virol 2016; 88: 1076–1080

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

39. Oštrbenk A, Kocjan BJ, Hošnjak L, et al. Identification of a Novel Human Papillomavirus, Type HPV199, Isolated from a Nasopharynx and Anal Canal, and Complete Genomic Characterization of Papillomavirus Species Gamma-12. PLoS One. 2015;10(9):e0138628. Published 2015 Sep 16.

40. Manami Bhattacharya,Paul L. Reiter &Annie-Laurie McRee Nativity status and genital HPV infection among adults in the U.S.ORCID Icon Pages 1897-1903 | Received 04 Nov 2018, Accepted 26 Jan 2019, Accepted author version posted online: 08 Feb 2019, Published online: 04 Apr 2019

41. Mitra, A., MacIntyre, D.A., Ntritsos, G. et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. Nat Commun 11, 1999 (2020)

42. Watts, D.H.; Fazzari, M.; Minkoff, H.; Hillier, S.L.; Sha, B.; Glesby, M.; Levine, A.M.; Burk, R.; Palefsky, J.M.; Moxley, M.; et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. J. Infect. Dis. 2005, 191, 1129–1139

43. King, C.C.; Jamieson, D.J.; Wiener, J.; Cu-Uvin, S.; Klein, R.S.; Rompalo, A.M.; Shah, K.V.; Sobel, J.D. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011, 2011, 319460.

44. Lee, J.E.; Lee, S.; Lee, H.; Song, Y.M.; Lee, K.; Han, M.J.; Sung, J.; Ko, G. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. PLoS ONE 2013, 8, e63514.

45. Brotman, R.M.; Shardell, M.D.; Gajer, P.; Tracy, J.K.; Zenilman, J.M.; Ravel, J.; Gravitt, P.E. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. J. Infect. Dis. 2014, 210, 1723–1733

46. Mitra, A.; MacIntyre, D.A.; Lee, Y.S.; Smith, A.; Marchesi, J.R.; Lehne, B.; Bhatia, R.; Lyons, D.; Paraskevaidis, E.; Li, J.V.; et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci. Rep. 2015, 5, 16865.

47. Dahoud, W.; Michael, C.W.; Gokozan, H.; Nakanishi, A.K.; Harbhajanka, A. Association of bacterial vaginosis and human papilloma virus infection with cervical squamous intraepithelial lesions. Am. J. Clin. Pathol. 2019, 152, 185–189

48. Sanchez-Garcia, E.K.; Contreras-Paredes, A.; Martinez-Abundis, E.; Garcia-Chan, D.; Lizano, M.; de la Cruz-Hernandez, E. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. J. Med. Microbiol. 2019, 68, 1373–1382

49. Neggers, Y.H.; Nansel, T.R.; Andrews, W.W.; Schwebke, J.R.; Yu, K.F.; Goldenberg, R.L.; Klebanoff, M.A. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. J. Nutr. 2007, 137, 2128–2133

50. Verstraelen, H.; Delanghe, J.; Roelens, K.; Blot, S.; Claeys, G.; Temmerman, M. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. BMC Infect. Dis. 2005, 5, 55

51. Thoma, M.E.; Klebanoff, M.A.; Rovner, A.J.; Nansel, T.R.; Neggers, Y.; Andrews, W.W.; Schwebke, J.R. Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. J. Nutr. 2011, 141, 1698–1704

52. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. (2020) Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. PLoS Pathog 16(3): e1008376

53. Mitra, A., MacIntyre, D., Lee, Y. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep 5, 16865 (2015)

54. Morris, Brian & Gray, Ronald & Castellsagué, Xavier & Bosch, F. & Halperin, Daniel & Waskett, Jake & Hankins, Catherine. (2011). The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. Advances in urology. 2011. 812368. 10.1155/2011/812368.

55. https://www.medscape.com/answers/219110-56029/which-diseases-are-caused-by-human-papillomaviruses-hpvs (Erişim tarihi: 11 Temmuz 2020)

56. Diseases associated with human papillomavirus infection Heather A. 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

57. http://telemedicine.org/warts/cutmanhpv.htm (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

58. Mboumba Bouassa RS, Péré H, Gubavu C, Prazuck T, Jenabian MA, et al. (2020) Serum and cervicovaginal IgG immune responses against α7 and α9 HPV in non-

vaccinated women at risk for cervical cancer: Implication for catch-up prophylactic HPV vaccination. PLOS ONE 15(5): e0233084

59. Kerishnan JP, Gopinath SC, Kai SB, et al. Detection of Human Papillomavirus 16-Specific IgG and IgM Antibodies in Patient Sera: A Potential Indicator of Oral Squamous Cell Carcinoma Risk Factor. Int J Med Sci. 2016;13(6):424-431. Published 2016 May 12

60. James Mitchell Crow PMID: 229324377. "HPV: Global yük". Nature 488 S2 – S3 (30 Ağustos 2012)

61. https://pharmaceuticalintelligence.com/2015/10/13/huamn-papilloma-virus-and-cancer/ (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

62. http://www.bioadvisers.com/nobel-prize-physiology-medicine-2008/ Erişim Tarihi: 15 Haziran 2020

63. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11. (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

64. https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

65. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100 (Pt B), 255-313, 2012. Available onlineExit Disclaimer. Last accessed February 20, 2020.)

66. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al.: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 359 (9312): 1093-101, 2002.).

67. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al.: Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. Cancer Causes Control 14 (9): 805-14, 2003

68. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 359 (9312): 1085-92, 2002

69. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al.: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 370 (9599): 1609-21, 2007

70. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al.: Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. J Acquir Immune Defic Syndr 62 (4): 405-13, 2013

71. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al.: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 370 (9581): 59-67, 2007

72. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. Int J Cancer 119 (5): 1108-24, 2006.

73. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al.: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med 365 (14): 1304-14, 2011.

74. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 262 (7): 931-4, 1989

75. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al.: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 38 (3): 352-7, 1990

76. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al.: Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. Cancer 69 (7): 1750-8, 1992

77. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, et al.: Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. Cancer 70 (3): 648-55, 1992.

78. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al.: Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer 67 (11): 2776-85, 1991.

79. Steren A, Nguyen HN, Averette HE, et al.: Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience. Gynecol Oncol 48 (3): 355-9, 1993.

80. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ: Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 65 (3): 416-22, 1985.

81. Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, et al.: Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. Obstet Gynecol 75 (6): 1012-5, 1990..

82. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, et al.: The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. Br J Obstet Gynaecol 99 (9): 745-50, 1992.

83. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al.: Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 (2): 197-204, 1992.).

84. Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al.: Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. Gynecol Oncol 105 (2): 427-33, 2007

85. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al.: Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. Cancer 71 (2): 402-6, 1993

86. Bourhis J, Le MG, Barrois M, et al.: Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 8 (11): 1789-96, 1990.

87. Strang P, Eklund G, Stendahl U, et al.: S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterine cervix. Anticancer Res 7 (4B): 807-10, 1987 Jul-Aug

88. Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, et al.: Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. J Natl Cancer Inst 88 (19): 1361-8, 1996

89. Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al.: Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. J Clin Oncol 25 (24): 3628-34, 2007.

90. Silva IH, Nogueira-Silva C, Figueiredo T, et al.: The impact of GGH -401C>T polymorphism on cisplatin-based chemoradiotherapy response and survival in cervical cancer. Gene 512 (2): 247-50, 2013.

91. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, et al.: Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. Br J Obstet Gynaecol 103 (11): 1156-8, 1996..

92. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, et al.: Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. Acta Obstet Gynecol Scand 81 (4): 351-5, 2002.

93. Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al.: Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Ann Oncol 15 (2): 218-23, 2004

94. Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al.: Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 112 (9): 1954-63, 2008.)

95. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al.: Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. Gynecol Oncol 128 (3): 449-53, 2013

96. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al.: Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. Gynecol Oncol 128 (3): 449-53, 2013

97. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 145 (1): 129-135, 2019

98. Cervix uteri. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 649-59.

99. Lanciano RM, Won M, Hanks GE: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. Cancer 69 (2): 482-7, 1992

100. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 145 (1): 129-135, 2019

101. Marc Arbyn, Elisabete Weiderpass, Laia Bruni, Silvia de Sanjosé, Mona Saraiya, Jacques Ferlay, Freddie Bray, Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis Lancet Glob Health 2020; 8: e191–203 Published Online December 4, 2019

102. Clark D, MacMahon B. Preventive medicine. Boston (MA): Little, Brown & Co; 1967.

103. Nightengale E, Cureton M, Kalmar V. Perspectives on health promotion and disease prevention in the United States. Washington (DC): Institute of Medicine, National Academy of Sciences; 1978

104. Bentzen N. Wonca dictionary of general/family practice. Copenhagen: Manedsskrift for Praktisk Laegergerning; 2003

105. Carlos Martins, Maciek Godycki-Cwirko, Bruno Heleno & John Brodersen (2018) Quaternary prevention: reviewing the concept, European Journal of General Practice, 24:1, 106-111

106. https://ipvsoc.org/hpv-day/ (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

107. https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

108..http://origin.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HPV_market_study_public_summary_Dec2019.pdf (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

109. Chow EP, Danielewski JA, Fehler G, Tabrizi SN, Law MG, Bradshaw CS, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional

study. Lancet Infect Dis. 2015;15(11):1314- 23. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00055-9 PMID: 26201300

110. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis. 2012;206(11):1645- 51.

111. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and crossprotection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):958-66.

112. Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JM, Cornall AM, Wark JD, Wrede CD, et al. VACCINE Study group. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. Vaccine. 2015;33(1):201-8.

113. Tabrizi SN, Brotherton JM, Stevens MP, Condon JR, McIntyre

P, Smith D, et al. WHINURS group. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program. J Clin Virol. 2014;60(3):250-6.

114. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. J Infect Dis. 2018;217(10):1590-600.

115. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15(5):565- 80.

116. Patel Cyra , Brotherton Julia ML , Pillsbury Alexis , Jayasinghe Sanjay , Donovan Basil , Macartney Kristine , Marshall Helen . The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. Euro Surveill. 2018;23(41):pii=1700737.

117. Wang, J., Ploner, A., Sparen, P., Lepp, T., Roth, A., Arnheim-Dahlstrom, L. et al. Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: a nationwide cohort study. Prev. Med. 120, 26–33 (2019)

118. Herweijer, E., Sundström, K., Ploner, A., Uhnoo, I., Sparén, P. & Arnheim-Dahlström, L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. Int. J. Cancer 138, 2867–2874 (2016)

119. Herweijer, E., Sundström, K., Ploner, A., Uhnoo, I., Sparén, P. & Arnheim-Dahlström, L. Erratum. Int. J. Cancer 141, E1–E4 (2017).

120. Herweijer, E., Ploner, A. & Sparen, P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. Vaccine 36, 1917–1920 (2018)

121. Drolet, M., Benard, E., Perez, N. & Brisson, M., Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet S0140-6736(19)30298-3 (2019)

122. Malagon, T., Drolet, M., Boily, M. C., Franco, E. L., Jit, M., Brisson, J. et al. Crossprotective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 12, 781–789 (2012).

123. Bonanni, P., Boccalini, S. & Bechini, A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. Vaccine 27(Suppl. 1), A46–A53 (2009).

124. Lehtinen, M. & Dillner, J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nat. Rev. Clin. Oncol. 10, 400–410 (2013).

125. Lei, J., Ploner, A., Lehtinen, M. et al. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. Br J Cancer 123, 155–160 (2020).

126. Von Karsa, L., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary

of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res. 1, 22–31 (2015)

127. Franco, E. L., Mahmud, S. M., Tota, J., Ferenczy, A. & Coutlee, F. The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change. Arch. Med. Res. 40, 478–485 (2009)

128. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, et alSelf-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysisBMJ Global Health 2019;4:e001351.

129. Tantitamit, T., Khemapech, N., Havanond, P., & Termrungruanglert, W. (2020). Cost-Effectiveness of Primary HPV Screening Strategies and Triage With Cytology or Dual Stain for Cervical Cancer. Cancer Control.

130. Sias C, Salichos L, Lapa D, et al. Alpha, Beta, gamma human PapillomaViruses (HPV) detection with a different sets of primers in oropharyngeal swabs, anal and cervical samples. Virol J. 2019;16(1):27. Published 2019 Mar 4.

131. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany Petry, Karl Ulrich et al. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, Volume 212, 132 – 139

132. Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, et alCross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South KoreaBMJ Open 2019;9:e025035.

133. https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-updated-11-may-2020.pdf?sfvrsn=b8690d1a_4 (Erişim tarihi 11 Temmuz 2020)

134. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html (Erişim tarihi 20 Mayıs 2020)

135. https://hpvtarama.saglik.gov.tr/duyurular/SonucSorgula (Erişim Tarihi 29 Mayıs 2020)

136. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/sunular/Ca_Farkindalik_Egitimi_31.10.2019/Turkiyede_Birinici_Basamakta_Servikal_Kanser_Taramalari_Doc.Dr.Nejat_Ozgul.pdf (Erişim Tarihi 29 Mayıs 2020)

137. Özkan Pehlivanoğlu EF, Bilgin Sarı H, Balcıoğlu H, Ünlüoğlu İ. Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadın hastaların Human Papilloma Virüs aşılaması ve serviks kanseri hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Ortadogu Tıp Derg 2019; 11(4): 456-460.

138. Şenol DK. İnsan Papilloma Virüsün (HPV) ne kadar farkındayım? TJFMPC, 2019;13 (4): 462-471.

139. Rachel L. Winer1, James P. Hughes2, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 July; 19(7): 1682–1685.

140. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, et al. Sex Transm Infect 2019; 95:374–379.

141. Ozan, H, Demir, B , Atik, Y , Gümüş, E , Özerkan, K . (2011). Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastaların Human Papilloma Virüs ve Hpv Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 37 (3), 145-148. Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/uutfd/issue/35314/392012

142. https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/the-hpv-vaccine-why-parents-really-choose-to-refuse (Erişim tarihi 13 Temmuz 2020)

143. Kürtüncü, M., Arslan, N., Alkan, I., & Bahadır, Ö. (2018). 10-15 yaş arası kız çocuğu olan annelerin rahim ağzı kanseri ve HPV aşısı konusunda bilgi, tutum ve davranışları. Journal of Human Sciences, 15(2), 1072-1085.

144. http://nufusukac.com/il-bazli-turist-sayilari-ve-yogunluklari-2018yaz/ (Erişim tarihi: 29 Mayıs 2020)

145. ÖZ M. ve ark , Üçüncü basamak Sağlık Kuruluşu Çalışanlarının Serviks Kanseri Taraması Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2019; Volume 16, Sayı 4,Sayfa: 220-224

146. Murat Gultekin, Mujdegul Zayifoglu Karaca, Irem Kucukyildiz, Selin Dundar, Bekir Keskinkilic, Murat Turkyilmaz, Mega Hpv laboratories for cervical cancer control: Challenges and recommendations from a case study of Turkey, Papillomavirus Research, Volume 7,2019, Pages 118-122, ISSN 2405-8521

147. Gençer MZ, Arıca S, Ağırman E. Ethics education during medical residency training and biopsychosocial approach. J Surg Med. 2018;2(3):334-336…

148. Cohen F, Kearney KA, Zegans LS, Kemeny ME, Neuhaus JM, Stites DP. Differential immune system changes with acute and persistent stress for optimists vs pessimists. Brain Behav Immun. 1999;13(2):155-174.