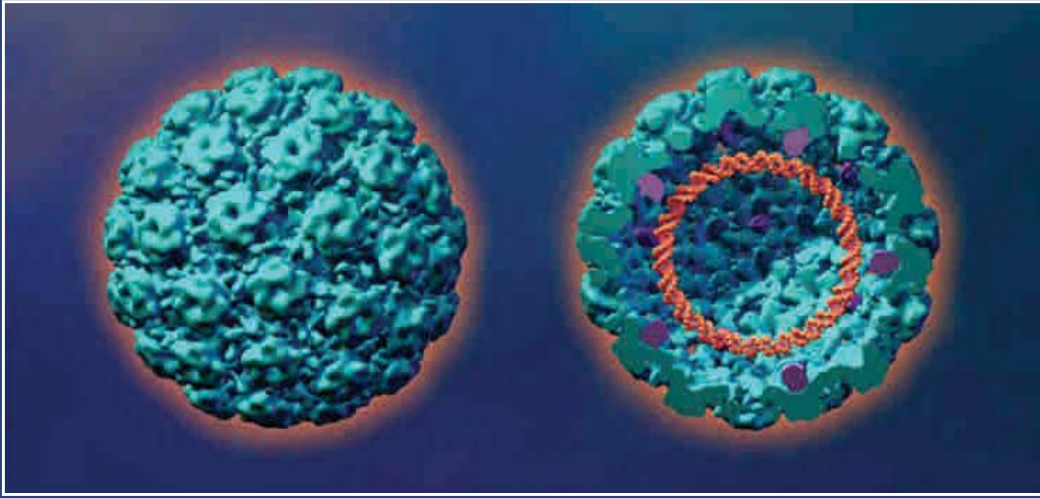


TAJEV BÜLTENİ

Mayıs 2008 / Sayı 2



HPV enfeksiyonları ve HPV AŞILARI Güncel durum

Önsöz	3
Yayın Ekibinin Penceresinden	4
Uzman Görüşleri	
Doç. Dr. M. Faruk Köse	5
Doç. Dr. M. Mutlu Meydanlı	8
Prof. Dr. Mete Güngör	9
Doç. Dr. A. Kubilay Ertan	10
Doç. Dr. Yusuf Üstün	11
Tarih Penceresi	
Dr. İsmet Turanlı	14

Değerli Meslektaşlarım,
Türk- Alman Jinekoloji Eğitim, Araştırma ve Hizmet Vakfı'nın (TAJEV) ikinci bülten ile tekrar karşınızda olmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Kurumsallaşma yolunda hızla ilerleyen vakfımız ile Türk tıbbına hizmet etmenin kıvancını taşıyoruz.

TAJEV adı altında 29 Nisan-3 Mayıs 2009 tarihleri arasında Antalya Sungate Port Royal'de yapacağımız 8. kongremizin bilimsel zenginliğini ve çeşitliliğini sağlamak için büyük bir heyecanla çalışmalarımızı 2007 sonlarında başlattık. Kendi alanında büyük üne sahip ve meslektaşlarımıza faydalı olacağına inandığımız birçok bilim adamı ile temas sağlanarak kongremize davet edildi. Kongre sekretaryası ve düzenleme kurulu belirlenerek çalışmalara hız verildi. Çok zengin bilimsel bir program oluşturuldu. Birinci duyurularımız hekimlerimize postalandı. Kongreyle ilgili www.tajev2009.org adresinden daha detaylı bilgi alabilir, adres bilgilerinizi güncelleyerek duyuruların ve bültenlerimizin size net olarak ulaşmasını sağlayabilirsiniz. Ayrıca info@tajev.org adresine e-posta ile bize ulaşabilir, hem kongreyle

ilgili taleplerinizi, hem de bundan sonra düzenli olarak yayınlayacağımız bültenimizde bulmayı istediğiniz konularla ilgili görüşlerinizi bildirebilirsiniz.

Bültenimizin bu sayısında sizlerle HPV enfeksiyonları ve serviks kanseri ile ilgili bilgileri ve HPV aşıları hakkında güncel verileri paylaşacağız. Koruyucu hekimlik uygulamalarında ana hedef hastalık oluşmasını engellemektir. Serviks kanseri için şu ana kadar yaptığımız en önemli şey sekonder koruma adına rutin tarama programları ile erken tanılama idi; ancak, artık aşılar ile direkt olarak primer koruma da sağlanabilecek. Bu bültenimizde konuya ülkemizin bu alanda çalışan bilim adamları tarafından bir ışık tutulmaktadır. Almanya'daki uygulamaları ise orada çalışan değerli hocalarımız kaleme almıştır.

Bir sonraki bültende görüşmek üzere sağlıklı ve mutlu günler dilerim.

Prof. Dr. Cihat ÜNLÜ
TAJEV Başkanı

TAJEV BÜLTENİ

Mayıs 2008 / Sayı 2

Türk - Alman Jinekoloji Eğitim, Araştırma ve Hizmet
Vakfı Adına Sahibi
Prof. Dr. Cihat Ünlü

Yayına Hazırlayanlar
Doç. Dr. H. Alper Tanrıverdi
Yrd. Doç. Dr. Gazi Yıldırım

İletişim Bilgileri
Türk - Alman Jinekoloji Eğitim, Araştırma
ve Hizmet Vakfı (TAJEV)
Abdi İpekçi Cad. No:2/7
34367 Nisantasi - İstanbul

www.tajev.org

Telefon: (0212) 241 45 45
Fax : (0212) 241 44 08
e-mail : info@tajev.org

Yayın ve Basım
Probiz Ltd. Sti.
(0212) 296 57 00
www.probiz.com.tr

Baskı
Renk Matbaası
(0212) 612 11 27
www.renkmatabaasi.com.tr



Doç. Dr.
H. Alper Tanrıverdi

Yrd. Doç. Dr.
Gazi Yıldırım



Yayın Ekibinin Penceresinden

TAJEV Yönetim Kurulu Kadrosu

Prof. Dr. Cihat Ünlü (BAŞKAN)
(İstanbul)

Prof. Dr. H. Taylan Öney
(Almanya)

Doç. Dr. Cem Demirel
(İstanbul)

Prof. Dr. Erol Tavmergen
(İzmir)

Prof. Dr. Mete Güngör
(Ankara)

Prof. Dr. Erkut Attar
(İstanbul)

Doç. Dr. Kubilay Ertan
(Almanya)

Doç. Dr. Tolga Ergin
(İstanbul)

Doç. Dr. Cemil Yaman
(Almanya)

Doç. Dr. Faruk Köse
(Ankara)

Doç. Dr. H. Alper Tanrıverdi
(Bursa)

Doç. Dr. Şahin Zeteroğlu
(Bursa)

Doç. Dr. Yusuf Üstün
(Malatya)

Yrd. Doç. Dr. Eray Çalışkan
(Kocaeli)

Op. Dr. Emine Çetin
(Almanya)

Op. Dr. Ömer Kılavuz
(Almanya)

Op. Dr. Şenol Kalyoncu
(Ankara)

Op. Dr. Kayhan Yakın
(İstanbul)

Op. Dr. Melih Gündüz
(İstanbul)

Op. Dr. Batuhan Özmen
(Ankara)

TAJD Yönetim Kurulu Merkez: KÖLN-ALMANYA

Op. Dr. İsmet Turanlı
(Onursal Başkan)

Prof. Dr. Klaus Vetter
(Başkan)

Prof. Dr. D.H.A. Maas
(Muhasip)

Doç. Dr. Kubilay Ertan
(Genel Sekreter)

Op. Dr. Emine Çetin

Doç. Dr. Cemil Yaman

Op. Dr. Ömer Kılavuz

HPV aşılarının Türkiye'deki durumu

Bildiğiniz gibi son bir yıl içinde 2 farklı firmanın 2 farklı HPV aşısı Türkiye'de de kullanıma sunuldu. Bu durum bizlere de yeni bazı sorumluluklar getirmektedir.

Bu sorumluluklardan ilki tedavi ettiğimiz hastalar için en doğru aşının seçimini yapabilmek için güncel tıbbi bilgileri yakından takip etmemizdir. Gerçekten de aşılardan ikisi de servikal kanserin önlenmesini birincil hedef olarak belirlemekle beraber, HPV'nin farklı şuşlarına ait virüs benzeri partikül (VLP) antijenlerini içermeleri, aşının taşıyıcı maddesi olan Alüminyum bileşiklerinin birbirinden farklı kimyasal özellikler göstermeleri söz konusudur. Bu farklılıklar bizi yönlendirici olacaktır. Tabi ki HPV aşları konusundaki bilgilerimizi dinç tutarken üzerinde özellikle durulması gereken noktalardan birisi de hangi yaş grubuna aşılama yapılacağıdır. Sağlık Bakanlığımızın önerisi 11-12 yaş grubundaki kızların aşılama aşılmasıdır. Ancak aşıyı üreten firmalar aşının 45, hatta 55 yaşına kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalarla karşımıza çıkmaktadırlar. Bu durumda bizi yönlendirmesi gereken en önemli kurumlar Sağlık Bakanlığı ve Jinekolojik Onkoloji Derneği'dir.

Diğer bir sorumluluğumuz aşının yüksek maliyetini göz önünde bulundurarak sağlık ekonomimize bireysel anlamda nasıl katkı getirebileceğimizdir. Maalesef Türkiye'de sistematik olarak tutulan bir "Hastalıklar İstatistiği" bulunmadığından, ülkemizle ilgili sağlık göstergelerini yurtdışında yayınlanan bazı çalışmalardan veya kurumlardan öğrenmek zorunda kalıyoruz. Bu yurtdışı kökenli rakamlara göre Türkiye'de her yıl yaklaşık 1.400 kadın serviks kanserinden ölmektedir. Tüm dünyadaki ölümlerin sayısı ise 270.000'dir. Türkiye'de tıp hizmetleri Avrupa ülkeleri ve özellikle Amerika Birleşik

Devletleri'ne göre çok ucuzdur. Burada servikal tarama, tanısal ve tedavi edici yöntemlerin kullanımı, onkolojik hastalıkların tedavileri, gerçek ölüm rakamları, hastalardaki verimlilik kaybı, kalıcı hasarlar, hastalığın yaygınlığının azaltılması vb. konuların maliyeti göz önünde bulundurularak Türkiye için en uygun maliyet-etkin HPV aşısı uygulama yönteminin belirlenmesi gerekmektedir. Burada da bizi yönlendirmesi gereken en önemli kurumlar yine Sağlık Bakanlığı ve diğer meslek örgütlerimizdir.

HPV aşılarının Türkiye'deki kullanımı ile ilgili cevaplanması gereken çok soru vardır. Tabi ki "serviks kanseri koruyucu aşısı" tıp alanında bir çığır olmuştur, ancak bir kansere karşı ilk defa koruyucu bir aşının kullanılıyor olması ülkemiz açısından cevaplanması/çözülmesi gereken birçok soruyu da beraberinde getirmiştir.

Unutulmaması gereken en önemli nokta, ***bir kadın aşılanırsa bile mutlaka Pap test ile rahim ağzı taramalarına devam edilmelidir.*** Aşılardan her ikisinin de koruyucu oldukları HPV 16 ve HPV 18 şuşları tüm invazif servikal kanserlerin %70'ine sebep olmaktadır. Bu iki şuş için koruyuculuklarının %100 olduğu kabul edilse bile; bağışıklık sağlanamayan şuşlar nedeniyle oluşabilecek servikal intraepitelyal lezyonlara tanı koyma şansımızı Pap test haricinde başka bir yöntemle sağlamanın mümkün olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Jinekolojik hasta yönetiminde ülkemizde halen ciddi bir sağlık politikası oluşturulmamış olan "Pap test ile rahim ağzı taramaları" konusu durmaktadır. Önümüzdeki yıllar içinde tüm meslektaşlarımızın ve kurumların HPV aşıları aracılığı ile konuya daha duyarlı bir yaklaşım sergilemeleri ve bu konuda ilerleme kaydedebilme umudu ile...

Serviks Kanseri Gelişmekte Olan Ülkelerin Sorunu Olmaya Devam Etmektedir

Serviks kanseri, tüm dünyadaki kadın kanserlerinin meme ve rektum kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülenidir. Gelişmekte olan ülkelerde ikinci sırada yer almasına karşılık, gelişmiş ülkelerde tarama programlarının başarılı uygulamaları nedeniyle 6. hata bazı ülkelerde 10. sıraya inmiştir. Dünyada her yıl yaklaşık 400.000-500.000 yeni serviks kanseri saptanır ve bunların 190.000'i ölümlle sonuçlanır. Ölümlerin de %78'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bu veriler serviks kanserinde tarama programlarının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Servikal kanserli hastaların ortalama tanı alma yaşı 51'dir. Bu hastalıkta iki tane pik vardır; birincisi 35-59, ikincisi ise 60-64 yaş civarındır. Daha önce hiç Pap smear yaptırmamış bir kadında yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski 1/100'dür. ABD gibi gelişmiş ülkelerde kadınların %85'i yaşamları boyunca en az bir kez Pap smear yaptırır ama az gelişmiş ülkelerde bu oran sadece %5'dir. Globocan 2002 rakamlarına göre Türkiye'de beklenen serviks kanseri olgusu yılda 1.364'tür ve ona bağlı ölüm sayısı 726'dır.

Ülkemizde T. C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı'nın gayretleriyle son yıllarda kanser istatistikleri önemli ölçüde değerlendirilebilir hale gelmiştir. Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 8 ildeki verilerine göre serviks kanseri, 2003 yılı için kadın kanserleri arasında 9. sıradadır. Ancak çok eşli ilişki ve adölesan gelin oranının 2003 yılı itibarıyla %12 olduğu düşünülürse; Türkiye gerçek serviks kanseri rakamlarını 20-30 yıl sonra verebilecektir.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Serviks kanseri; düşük sosyoekonomik gruplardaki kadınlarda daha sıktır, Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu, ilk koitusun erken yaşta olması, çoğul cinsel partnerle ilişki, sigara kullanımı, yüksek parite, steroid kullanımı, genetik yapı, immünoşüpresyon ve klamidiasis gibi diğer vaginal enfeksiyonlarla ilişkilidir ve sıklıkla cinsel yolla (genitogenital, kutaneokutaneal, manuelogenital, orogenital) bulaşır; ancak ender de olsa anneden yenidoğana geçebilir. Cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklardan farklı olarak, kutaneokutaneal geçiş (skrotovulvar temas) dolayısıyla prezervatiflerin koruyuculuğu sınırlıdır. Havlu, havuz, deniz vb gibi ortamlardan geçiş gösterilememiştir.



Skuamöz hücreli kanserlerin %95'inde, adenokarsinomların da %90'ında HPV DNA pozitif bulunmuştur. Yüksek riskli onkogenik HPV tipleri; HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 olup HPV DNA testi yapıldığında bu tiplerden herhangi birinin (tip

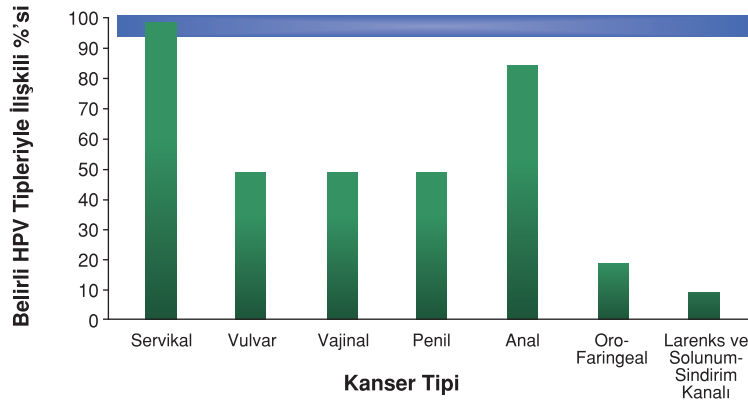
ayırmadan) varlığına bakılmaktadır. Bu yüksek riskli onkogenik HPV tiplerinden HPV 16 daha çok skuamöz hücreli karsinomdan, HPV 18 ile HPV 45 ise daha çok adenokarsinomdan sorumludur. Yüksek riskli HPV tipleri ayrıca; vulva, vajen, orofarinks, anus ve penis kanserlerinden de

sorumlu gösterilmektedir. Düşük riskli HPV tiplerinden HPV 6 ve 11 ise genital siğillerle ilişkilidir.

Ülkemizde genital siğillerin insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Ülkemizde bazı önemli jinekolojik onkoloji kliniklerinin verilerine bakıldığında sadece %2.5 dolayında erken evre serviks kanseri görülmektedir. Geri kalan tüm olgular ileri evre olgulardır. Bu durumun temel nedeni, yukarıda bildirildiği gibi serviks kanserli olgularda sadece bir smear alınmasının son beş yılda geri kalmış ülkelerde %5 olduğu gerçeğidir.

Patogenez ve Gelişim Öyküsü

Normal bir serviks HPV enfeksiyonuna maruz kaldığında, öncelikle ona bağlı enfeksiyöz değişiklikler görülür. HPV ilk cinsel temasta kolayca bulaşabilir. Bu değişiklikler spontan normale geri dönebileceği gibi düşük grade'li servikal intraepitelyal lezyon'a (LGSIL) dönüşebilir. LGSIL olgularının %60'ı 2-3 yıl içerisinde spontan gerileyerek normale dönebilir. Ancak %15'i 3-4 yıl içerisinde ko-karsinojenlerin de etkisiyle ilerleyerek yüksek grade'li servikal intraepitelyal lezyona (HGSIL) dönüşebilir. HGSIL'lerin %30-70 kadarı tedavi edilmedikleri takdirde 10 yıl içerisinde invazif kansere dönüşebilir.



HPV DNA, servikal hücrelerde viral onkojenler olan E6 ve E7'nin upregülasyonuna neden olur ve bu onkoproteinler hücre siklus kontrolünü bozar. Ayrıca E6 ve E7 onkoproteinleri major tümör supressör genler olan p53 ve Rb'un görev yapmasını engellerler. Böylece HPV'e bağlı hücre ölümsüzlüğü ve transformasyonu ortaya çıkar. Sonuçta kontrollü hücre ölümü (apoptozis) mekanizması çalışmayan ve transforme olan hücrelerden invazif serviks kanseri gelişir.

Tarama Programları

Servikal kanser tarama programları ikincil koruma araçlarıdır. Sağlık hizmetleri iyi yürütülen gelişmiş

ülkelerde bir kadın, yaşamı boyunca en az 7 Pap smear aldırılmaktadır. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ulusal tarama programı henüz yoktur. Ancak tarama politikaları belirlenmiş, halen 55 ilde çalışmakta olan kanser erken tanı ve tarama merkezleri, yıl sonuna kadar 81 ilde faaliyete geçmiş olacaktır. Ülkemiz tahmini patolog sayısı 1000 dolayındadır ve başka çalışmaları bıraksalar bile günde 20-25 smear bakabileceklerinden hedef kitlenin taranması mümkün görülmemektedir. Bunun için, hedef kitle olarak 35 yaş seçilip en az bir kez taranması, sitoteknisyen yetiştirilmesi gibi önemli sorunlar aşılmaya çalışılmaktadır. Tüm dünyada HPV DNA testinin içerisinde bulunduğu tarama programları gündeme gelmektedir.

Birincil Korunma Olarak HPV Aşıları PRATİK BİLGİLER

Bugün için HPV aşıları, serviks kanserinden tüm Dünya'da en çok sorumlu olan HPV 16 ve 18 tiplerine karşı korunma sağlamak için üretilmiştir. Bütün dünyada iki önemli ilaç firmasının iki farklı aşısı kullanılmaktadır. FDA tarafından da kabul edilen ilk aşı MSD firmasının quadrovalan (HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerine karşı suş içerir) Gardasil® aşısı, GSK firmasının bivalan (HPV 16 ve 18 tiplerine karşı suş içerir) Cervarix® aşısıdır. Her iki aşının da servikal preinvaziv lezyonları %100'e yakın koruduğu gösterilmiştir.

Aşılanmanın temel hedefi, söz konusu kitlenin aşılansıdır. Hedef kitle seçiminde 9-26 yaş arasında değişik ülkelerde farklı uygulamalar vardır. Türkiye'de bu konuda oluşturulmuş çalışma grubu (Türk Servikal Kanseri Çalışma Grubu=Turkish Cervical Cancer Work Group), hedef kitle olarak, 11-12 yaş kız grubunu, yakalanan aşılama (catch-up group) için 13-26 yaş kız grubunu ve kişisel olarak 55 yaşa kadarki kadın popülasyonunu belirlemiştir. Birkaç ülkede erkek aşılması da söz konusuysa ülkemizde böyle bir uygulama yoktur.

Uygulamada Cervarix® O. (ilk aşılama), 1. ve 6. aylarda; Gardasil® O. (ilk aşılama), 2. ve 6. aylarda yapılmalıdır. Aşının uygulanması sırasında bildirilen en önemli yan etki baş dönmesidir 15 dakika uzanıp dinlendirilebileceği bir ortamda

uygulanmalıdır. Aşı koldan IM verilir, subkutan uygulama için veri yoktur. Diğer aşılarla birlikte uygulanmalarıyla ilgili veri yoktur. Basit enfeksiyon varlığında uygulanabilir. Transplantasyon planlanan hastalarda işlem öncesi en az iki dozun uygulanması uygun olacaktır.

Aşı uygulaması öncesi Pap smear alınması, HPV DNA testi yapılması ya da smear sonuçlarının normal olması gerekmemektedir. Aşı, anormal servikal smear sonucu olan hastalara da uygulanabilir. HPV 16 DNA'sı pozitif kişilerin aşılması gereksizdir ve olmasıdır ve bu yoldan sağlanan koruma %80-53=%27 olacaktır. Sonuçta yine de diğer tiplere karşı koruma sağlanmış olacaktır.

Zaten unutulmamalıdır ki, aşı tüm HPV tiplerine karşı korumadığından, bazı kadınlar kullanım sürelerine tam uymayabileceğinden, yukarıda belirtildiği gibi daha önce aşının etkilediği bir tip ile enfeksiyon geçirilmiş olabileceğinden aşının etkinliği düşebilir. Bu nedenlerle tarama programları en az 30-40 yıl daha sürdürülmelidir.

Gebelikte aşıların kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Bu nedenle gebelikte başlanmamalıdır; aşı yapıldıktan sonra gebe kalındıysa ilk doz yapıp doğum sonrası "O"dan başlanıp 3 doz yapılmalıdır; iki doz yapıldıysa 6. ay dozu gebelik sonrasına, emzirme dönemine bırakılmalı ve bir yıl içinde yapılmalıdır. Emzirme döneminde aşıya güvenle başlanabilir.



Koruyucu HPV Aşılarında Viral DNA Mevcut Değildir, Güçlü İmmünojenik Özellikleri Mevcuttur, İnfeksiyöz ya da Onkojenik Potansiyelleri Yoktur

Koruyucu HPV aşıları için asıl hedef kitle 11-12 yaşlarındaki kız çocuklarıdır. Daha önce aşı uygulanmamışsa, 13-18 yaşlarındaki kızlar da aşılamaya için uygundur. Önceden aşılanmamışlarsa 19-26 yaş arasındaki kadınlar da aşılanabilirler ancak bu yaş grubunda aşının koruyuculuğu göreceli olarak daha azdır. Daha önce HPV ile enfekte olmuş kadınlarda aşının daha az etkin olduğu aşıkardır. Erkeklerde ve 27 yaş üzerindeki kadınlarda aşının kullanımına FDA onay vermemiştir.

HPV enfeksiyonunu ve sonuçta serviks kanseri gelişimini önleyen aşılar, ideal olarak HPV kapsid (dış kılıf) bölümüne ait proteinler içermelidir, çünkü konağın bağışıklık sistemi bu antijenleri tanır. HPV virüsünün kapsidi iki ana proteinden oluşur: L1 ve L2 proteinleri. L1, virüs kapsidinin başlıca bileşenidir ve virüs kılıfının %90-95'ini oluşturur (ve ileri derecede immünojeniktir). L1'e karşı oluşan antikorların HPV enfeksiyonuna karşı korunmada önemli rol oynadığı saptanmıştır. Ancak doğal enfeksiyonlarla bağışıklık sağlanması gösterilememiştir. Aşılarla oluşturulan antikor düzeyleri hem HPV 16 hem HPV 18'de Gardasil® için 5 yılın sonunda, Cervarix® için 6.4 yılın

sonunda hala doğal enfeksiyon düzeylerinin 8-9 katıdır. Bu değerler nedeniyle bugün için rapel doza gereksinim görülmemektedir.

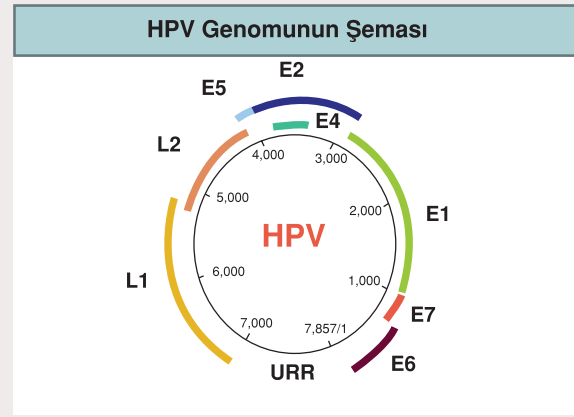
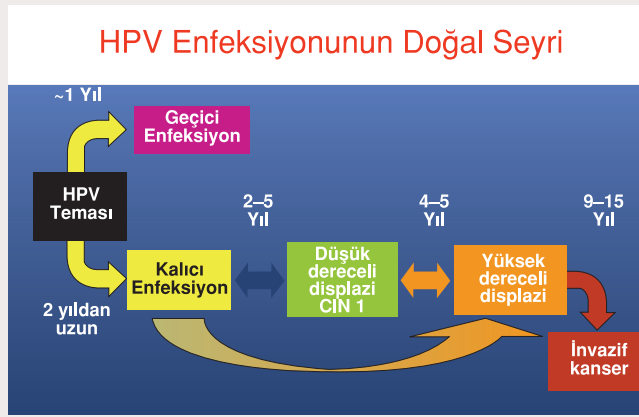
Aşılanmanın erken adolesan dönemde önerilmesinin temel nedeni, aşılamaya ilk cinsel ilişkiden önce başlanması gereğidir. Kızlar cinsel aktif yaşa gelmeden aşılamaya başlanmalıdır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 70000 adolesan kızın evlendirildiği düşünüldüğünde bu tip bir yaklaşım ülkemiz için de uygun gözükmemektedir. İmmünizasyon için toplam 3 doz aşılamaya önerilmektedir. Tek bir doz aşının ülkemizdeki fiyatı yaklaşık 240-260 YTL arasında değişmektedir. Ülkemizdeki ekonomik koşullar göz önüne alındığında aşının maliyeti çok önemli bir sorundur.

Sonuç olarak koruyucu HPV aşıları iyi tolere edilir ve yüksek oranda immünojeniktir. Yüksek antikor titreri sağlayarak sebat eden HPV enfeksiyonu ve ilişkili klinik hastalıklardan korunmada yüksek oranda etkindirler. Serviks kanseri korunulabilir bir kanserdir. Birincil korunmada aşılamaya, ikincil korunmada tarama programlarının etkin bir şekilde uygulanması ulusal sağlık politikası haline getirilmelidir.

Aşı Rutin Servikal Kansere Taramasının Bir Alternatifi Değildir ve Aşılardan Kadınlara Servikal Kansere Taraması Devam Etmelidir

HPV'nin yaklaşık 100'den fazla tipi vardır ve bunların 40'ı genital bölgede enfeksiyon yapar. HPV'nin düşük riskli tipleri (HPV Tip 6 ve 11) benign veya düşük dereceli servikal lezyonlar ve genital siğiller yapar. Yüksek riskli (onkojenik) tipleri ise (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, vs.) düşük ve yüksek dereceli servikal preinvazif lezyonlar,

serviks ve diğer anogenital kanserlere yol açar. Yüksek riskli HPV tipleri serviks kanserinin % 99'unda gösterilmiştir. Özellikle HPV 16 ve 18 dünyadaki bütün serviks kanserlerinin % 70'inden sorumludur. HPV tip 6 ve 11 ise genital siğillerin yaklaşık % 90'ından sorumludur.



Aşı canlı veya ölü virüs taşımadığından virüse ait enfeksiyon veya benzeri istenmeyen etki mümkün değildir. Aşı yerinde enjeksiyona bağlı; kızarıklık, minimal ağrı, şişlik bildirilmiştir. Ayrıca hafif ateş, bulantı, baş dönmesi, göz kararması bildirilen yan etkileridir. Bugüne kadar aşılanan gruplarda görülen ölümler ve Guillain-Barre sendromları aşılıla ilişkili bulunmamıştır.

Gardasil® HPV 6 ve 11'e karşı suş da bulundurduğundan, servikal kanser dışında genital siğillere karşı da koruma sağlamaktadır. Cervarix®'in siğillere karşı koruması yoktur. Her iki aşının da

vulvar ve vaginal preinvazif lezyonlara karşı korudukları da gösterilmiştir.

Aşılar HPV 16 ve 18 dışında yapısal benzerlikleri nedeniyle yüksek riskli onkojenik diğer bazı tiplere karşı da çapraz koruma sağlamıştır. Cervarix®'in kısmen adenokarsinomlardan sorumlu HPV 45'e karşı çapraz koruması gösterilmişken Gardasil® için bu gösterilememiştir. Aşılar çapraz korumayla birlikte servikal kanser etiyolojisinden sorumlu HPV tiplerinin ortalama %80'ine karşı tam koruma sağlamaktadırlar.



Doç. Dr. A. Kubilay Ertan

Almanya'daki Durum

Almanya'da HPV aşılması, Robert-Koch Enstitüsündeki kalıcı aşılama komisyonu tarafından (RKI'de STIKO) Temmuz 2007'den beri 12-17 yaş arasındaki kız çocuklarına standart aşı olarak uygulanmakta ve 1, 6 ve 12 ay aralıklarla temel immünizasyon olarak önerilmektedir. Almanya'da piyasada bulunan aşılar Gardasil® (Sanofi Pasteur, 9 yaş üzerindeki erkek ve kız çocukları için onaylanmış, HPV suşları 6, 11, 16 ve 18'e karşı immünizasyon sağlayan tetravalan aşı) ve Cervarix® (GSK, 10 yaş üstü kız çocukları için onaylanmış, HPV suşları 16 ve 18'e karşı immünizasyon sağlayan bivalan aşı) isimli ürünlerdir.

Aşı başına maliyet hem Gardasil hem de Cervarix için 160 Euro olduğundan temel immünizasyon maliyeti 500 Euro dolayındadır. Aşının maliyeti, STIKO önerisi doğrultusunda gerçekleştirildiği ölçüde devlet sağlık sigorta kurumlarınca karşılanmaktadır (Kasım 2007 itibarıyla genel sigorta kapsamındadır).

HPV aşıları hasta bazında karar doğrultusunda ve sigortaya yönelik yapılacak başvuru doğrultusunda 18 ile 26 yaş arasındaki kadınlarda da kısmen karşılanabilmektedir. Özel sağlık sigortasına sahip hastalarda sigorta aşılama maliyeti ilgili poliçenin kapsamına göre yine karşılanabilmektedir. Buna karşın aşı maliyetleri yurtdışında önemli ölçüde daha düşüktür (ABD: yaklaşık 275 Euro).

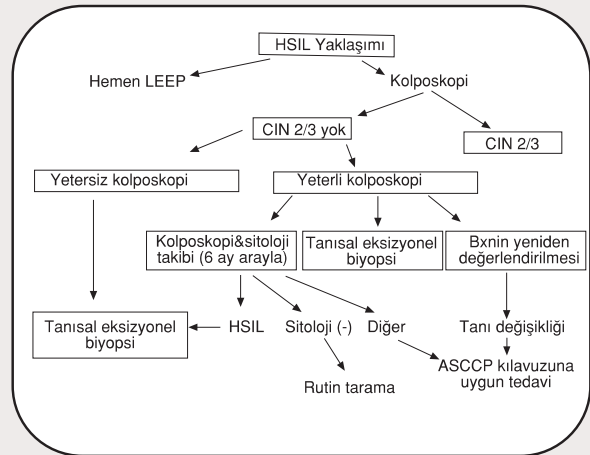
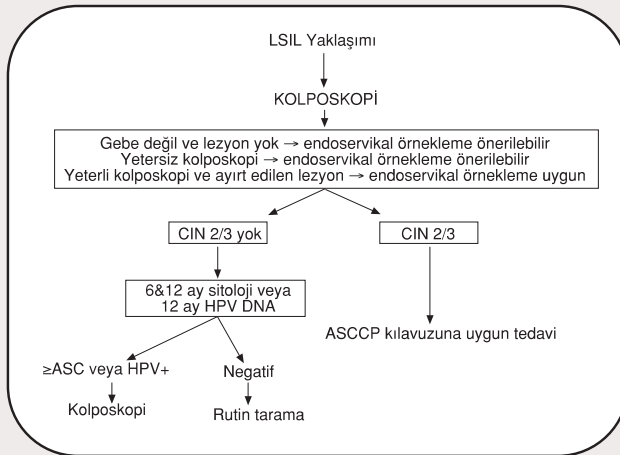
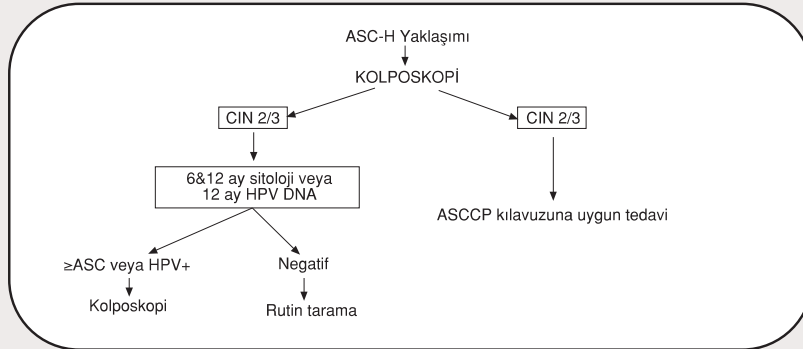
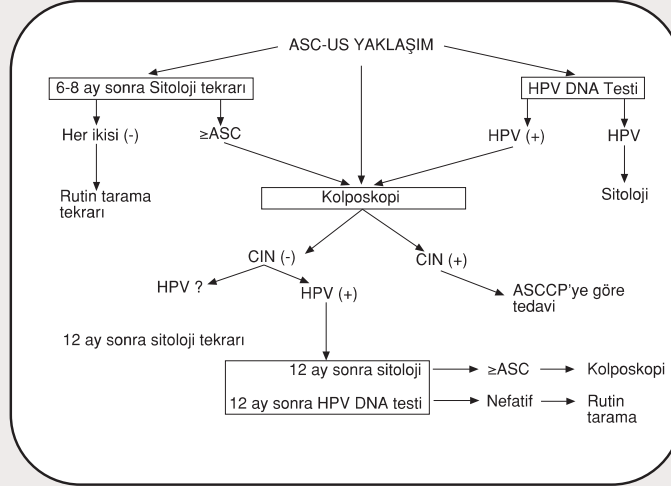
Avrupa'da ve özellikle de Almanya'da HPV aşısının uygulanması ve endikasyonlarının belirlenmesi ile ilgili olarak şu bilgiler verilebilir:

- Cinsel ilişkiye henüz girmemiş (11-14 yaşındaki) kız çocukları bu aşı için öncelikli hedef grubunu oluşturmaktadır. Bağışıklığın en az 5 yıl devam etmesiyle birlikte immünizasyonun 10 yıl sürebileceği düşünülmektedir. Rapel dozun zamanlaması henüz tam olarak belirlenmemiştir.
- Cinsel partner sayısının artışına paralel olarak aşının etkinliği, HPV'ye maruz kalmamış kız

çocukları ve kadınlara kıyasla daha düşük olsa da, sayısı beşe varan cinsel partnerle ilişkiye girmiş, yaşları 15-26 arasında değişen genç kadınlara yapılan aşının da etkili olduğu Faz III çalışmalarında gösterilebilmiştir.

- HPV 16/18 veya diğer HVP suşları ile kanıtlanmış bir enfeksiyonun veya servikte displastik değişikliklerin varlığında terapötik bir etkinlik beklenmemelidir.
- Çok sayıda başka onkojenik HPV suşu bulunduğu ve HPV-16/18 dışı suşlara bağlı CIN lezyonu prevalansı yüksek olduğundan, aşılama sonrası da smear testleri yoluyla erken kanser taramalarına düzenli olarak devam edilmesi gerekmektedir.
- Genç kadınlarda rapor edilen ölüm vakalarıyla HPV aşısı arasında bir sebep-sonuç ilişkisi henüz gösterilememiştir. Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, şişme ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonlar sık gözlenmektedir. Ateşin eşlik ettiği reaksiyonlar, solunum sıkıntısı ve ürtiker daha nadir görülmektedir.
- Bireysel HPV suşları piyasada bulunan HPV testleriyle saptanamadığından ve pozitif bir sonuçta bile aşıda bulunan tüm virüs suşlarına bağlı bir enfeksiyon ancak düşük sayıda vakada saptandığından, aşılama öncesi bir HPV testi yapılması tavsiye edilmemektedir. Dolayısıyla aşı o anda enfeksiyona yol açmamış olan ancak aşının kapsamında bulunan diğer HPV suşlarına karşı hâlâ koruma sağlayabilmektedir.
- Günümüzde aşının gebelik döneminde güvenli kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Ancak aşılama serisi sırasında gebe kalan kadınlarda, aşı yapılmamış gebelere kıyasla hem anne hem bebek sağlığı yönünden artmış bir risk saptanmamıştır. Yine günümüzde aşılama için gebeliğin sona ermesinin beklenmesi tavsiye edilmektedir. Bir kadının HPV aşısının kısmi bir dozunu aldıktan sonra hamile kalması durumunda, aşılamaya devam etmek için doğum sonrası dönem beklenmelidir.

ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL'e Klinik Yaklaşım



Sağlık Örgütlerinin Aşıya Bakışı

Cinsel hayatı olan insanların hayat boyu HPV ile karşılaşma riski **en az 50%'dir.**

50 yaşına kadar **bir kadının HPV ile enfekte olma ihtimali %80'dir.**

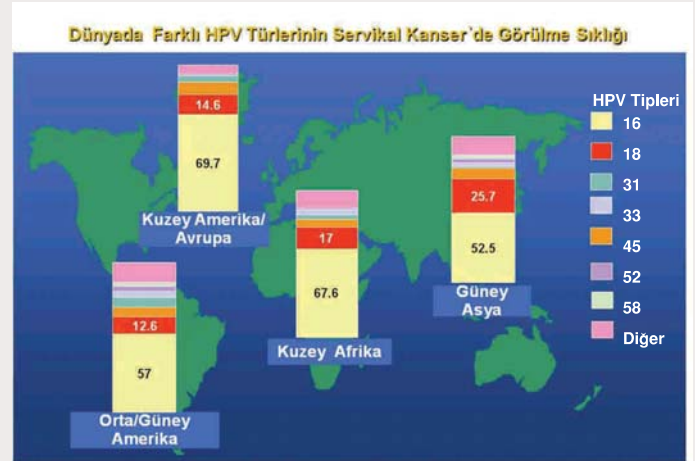
- Haziran 2006: Gardasil FDA Onayı aldı.
- Eylül 2006: ACOG [Amerikan Kadın Doğumcular Birliği] üyelerine, Dörtlü Aşısı 9 – 26 yaş arasında uygulamalarını önerdi.
- Haziran 2006: Servikal kanser aşısının onaylanması son 50 yılda kadın sağlığı alanındaki en önemli gelişmelerden birisidir (SGO - Society of Gynecologic Oncologists).
- Kasım 2006: CDC (Center for Disease Control)
- ABD'deki hekimlere HPV ve aşılama hakkında bir kitapçık yolladı
- Aralık 2006: FIGO, HPV aşısına global erişimin hızlandırılmasını kararlaştırdı.
- Mayıs 2007: Pediatrik popülasyona aşı önerildi (AAP-American Academy of Pediatrics).
- Temmuz 2007: Aşı güvenilirdir (WHO-World Health Organisation).

Tıp Derneklerinin Önerileri: ABD

Öneriler	ACOG	AAFP	SAM	AAP
11-12 yaş arası kız çocuklarında rutin aşılama & 13-26 yaş arası catch-up aşılama	✓	✓	✓	✓
9-10 yaşında aşılama başlatılabilir	✓	✓	✓	✓
Daha önceki HPV enfeksiyonu veya abnormal Pap test sonuçlarına bakılmaksızın aşılama	✓	✓	✓	✓
Aşılama sonrası Pap testlerine devam etme	✓	✓	✓	

ACOG= American College of Obstetricians and Gynecologist
AAFP= American Academy of Physicians
SAM= Society for Adolescent Medicine
AAP= American Academy of Pediatrician

Ülkemizdeki Durum



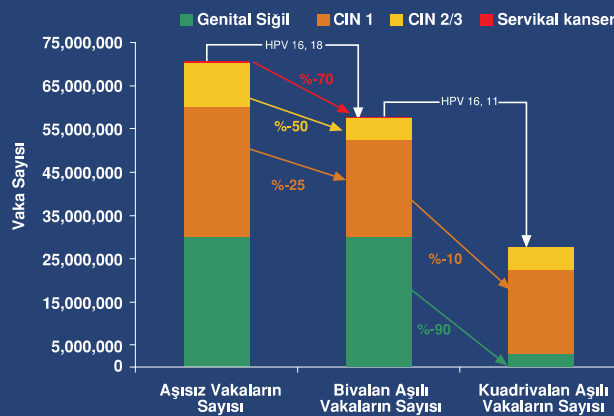
Diğer Bazı Ülkelerdeki Durum

- Polonya – 9-26 yaş arası aşılama önerisi
- Slovakya – 12 yaş kohortu (Devlet desteği)
- Çek Cumhuriyeti – 9-18 yaş primer kohort (Özel sektör)
- İsrail – 9-26 yaş arası primer kohort (Devlet desteği)
- Cezayir – 12-13 yaş kızlar; 9-26 arası onaylı
- Birleşik Arap Emirlikleri – Aşı ödeme kararı aldı
- İngiltere'de 2008'de Eylül 2008'den itibaren 12-13 yaş (İlköğretim 8. yıl) rutin aşılanacak.
- Fransa, Bivalan aşının HPV 6/11 bağlı lezyonlara (genital kondiloma ve CIN1 (%15)) etkisinin olmaması, Bivalan aşının evre 2 ve üstü prekanseröz vulvar ve vajinal lezyonlar (VIN) ve kanserler üzerindeki etkisine dair

kanıtın olmaması, HPV 18'e bağlı gelişen CIN2+ lezyonlara etkisinin gösterilememiş olması, ASO4 adjuvan sisteminin uzun süreli güvenilirlik verilerinin olmaması nedeniyle Kuadrivalan aşısı Bivalan aşısı tercih etmektedir.

- Almanya'da, HPV aşısı 12-17 yaş arası kız çocuklarına Ulusal Aşılama olarak önerilmektedir, 18-26 yaş arası kadınlara "Catch-up" uygulanmaktadır ve Hastalık Fonlarından Karşılanmaktadır
- Avustralya da HPV aşısı Ulusal aşılama programı içindedir ve 12-13 yaşındaki tüm kız çocukları okul aşılama programı kapsamındadır.

Bivalan ve Kuadrivalan Aşılama Sonrası HPV İlişkili Hastalıkların Azalma Oranı





Dr. İsmet Turanlı



Tarih Penceresi

Sene 1957. Londra'da Postgraduate School, Hammersmith Hospital'da, Papanicolaou'nun yanından yeni dönen Prof. Wachtel'den sitoloji öğrendim. Akabinde Stockholm'de Karolinska hastanesinin Radyoterapi bölümünde (Radiumhemmet), dünyaca tanınan Stockholm usulü Radyoterapi'yi tatbik eden Prof. Kottmeier'in yanında kanser hücrelerinin vajendeki diğer hücrelerden ayırt edilmesini sağlayan bir çalışma yaptım. Arkadaşım Dr. Selahattin Rastgeldi, icat ettiği birçok tıbbi alet arasında bir de yepyeni sistemle çalışan bir santrifüj geliştirmişti.

Benim vazifem kanserli hastaların vajenlerini serumla yıkadıktan sonra o yeni santrifüjden geçirip, preparatlardan kanserli hücre bulunanları belgelemek, fotoğraflarını çekmekti. Aylarca çalışmamız semeresini vermiş, çalışmamızın neticelerini Acta Scandinavica Gynecologica & Obstetrica'da (Rastgeldi S, Turanlı I. Concentration of malignant cells from vaginal washings by means of a new type of centrifuge. Acta Obstet Gynecol Scand. 1958;37(4):393-415) neşretmiştik. O yayın benim ilk ilmi yayınım olduğu için beni müthiş mesut ve gururlu etmişti. İlim hayatına attığım ilk adımdı. Almanya'da Wuppertal Landesfrauenklinik'te Prof. Anselmino'nun yanında çalışmaya başlamamda o yayının çok etkisi olmuştu.

Yıllarca sitoloji ve jinekopatoloji konusundaki gelişmeleri heyecanla takip ettim. Memleketimizde yetişen değerli ilim adamlarının bu konudaki gayretlerini gördüm, gurur duydum. Demek ki açtığımız izde yürüyen birileri vardı. Tabii gelinen nokta sevindirici olmakla beraber asla yeterli değildir. Ulusal bir jinekoloji tarama programına ihtiyacımız vardır. Devletimiz yanında, üniversitelerin, devlet ve vakıfların bu konuda projeler üretmeleri, hekimleri ve halkı sürekli bilgilendirmeleri ve eğitmeleri gereklidir. Yeni yetişen hekimlere bu konuda destek olunmalı ve koruyucu hekimliğin aslında ne kadar önemli olduğu öğretilmelidir.

Geçmişle kıyasladığımda jinekoloji alanında geldiğimiz nokta oldukça tatmin edicidir ancak durmamak gerekir. TAJEV olarak bizim üstleneceğimiz sağlık misyonlarından biri de budur. Sağlıklı toplumu ancak sağlıklı kadınlar yetiştirebilir. Bu bülten ile bu misyonu yerine getiren arkadaşlarımızı tebrik ediyor ve sağlıklı günler diliyorum.

Selamlarımla,

Dr. İsmet Turanlı



Türk - Alman Jinekoloji
Eğitim, Araştırma ve
Hizmet Vakfı
1. BÖLGESEL TOPLANTISI
BURSA

Fetal Kalbin Sonografik Değerlendirilmesi

Temel Teorik Kurs

Davetli Konuşmacılar

Prof. Dr. Yalçın KİMYA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bursa

Prof. Dr. Recep HAS
İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

Doç. Dr. H. Alper TANRIVERDİ
Acıbadem Bursa Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

Doç. Dr. Özlem PATA
Acıbadem Bakırköy Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD, Düzce

Doç. Dr. Arda SAYGILI
Acıbadem Bakırköy Hastanesi,
Pediyatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Özlem M. BOSTAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Kardiyoloji BD, Bursa

Dr. Oluş API
Kartal Eğitim Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Kurs Koordinatörü ve Sekreteryası

Doç. Dr. H. Alper Tanrıverdi
Acıbadem Bursa Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Sümer Sok. 1 16110 Nilüfer Bursa
Tel: +90-224-270 4275
Cep: +90-532-661 4506
e.mail: tanriverdi@tajev.org

Bu kurs Türk Tabipleri Birliği tarafından
sıralanmıştır.
Toplantı sonunda katılan katılımcıya verilecektir.
Kursun katılımı ücretsizdir.



Acıbadem Bursa Hastanesi
Konferans Salonu

4 Mayıs 2008, Pazar

29 Mayıs - 1 Haziran 2008

Askeri Müze ve Kültür Sanat Sitesi Komutanlığı
Harbiye, İstanbul

3. Klinikte Pratik
Kök Hücre ve
Gen Tedavisi
Kongresi
İSTANBUL



www.kokhucre2008.org



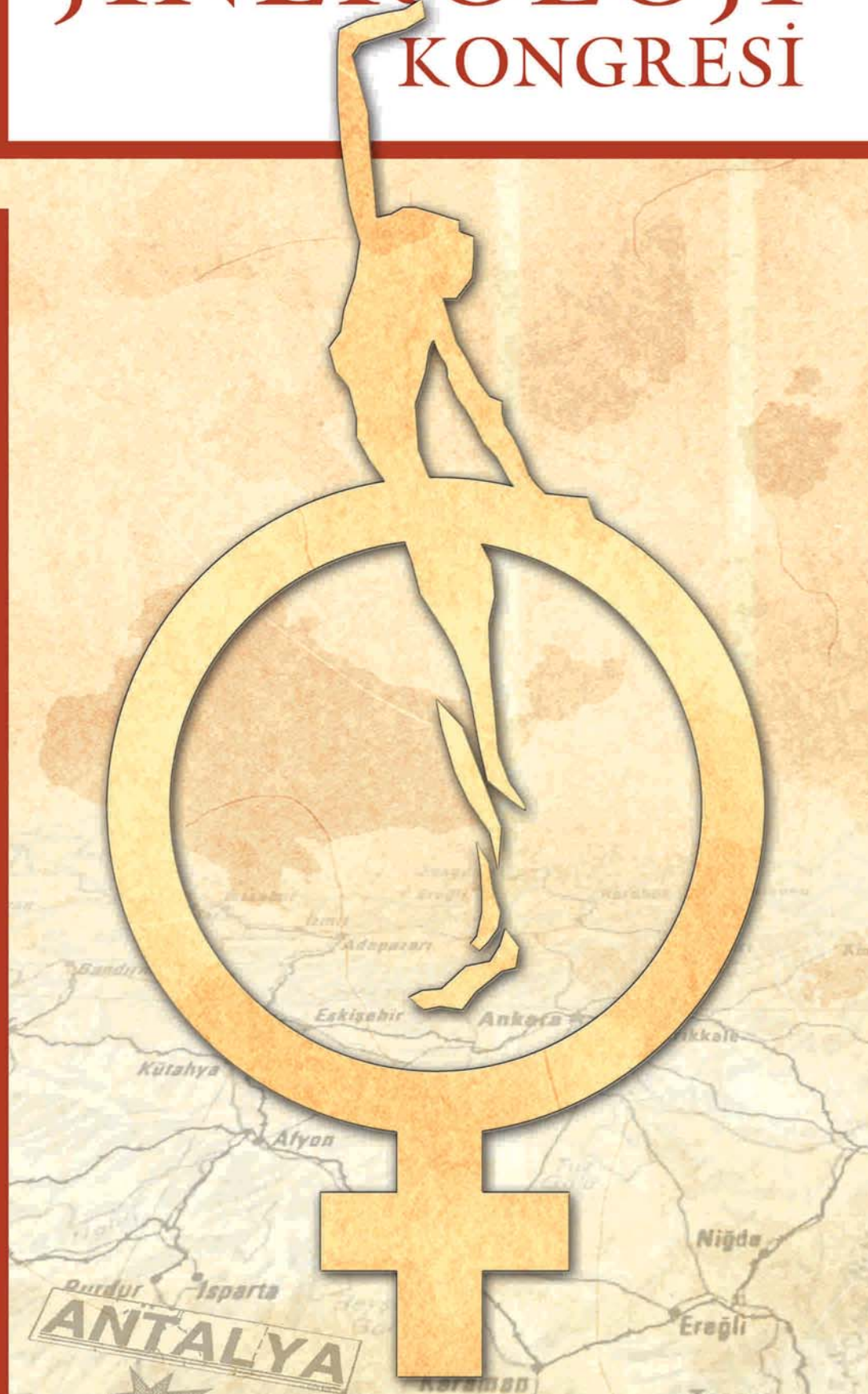
TAJEV TÜRK ALMAN JİNEKOLOJİ
EĞİTİM, ARAŞTIRMA ve HİZMET VAKFI

VIII. TÜRK-ALMAN JİNEKOLOJİ KONGRESİ

**29 Nisan
3 Mayıs
2009**

Sungate Port Royal Resort,
Kemer - ANTALYA

www.tajev.org
www.tajev2009.org



**Bildiri Özet Son Gönderim Tarihi
Erken Kongre Kayıt Tarihi**



2 Mart 2009