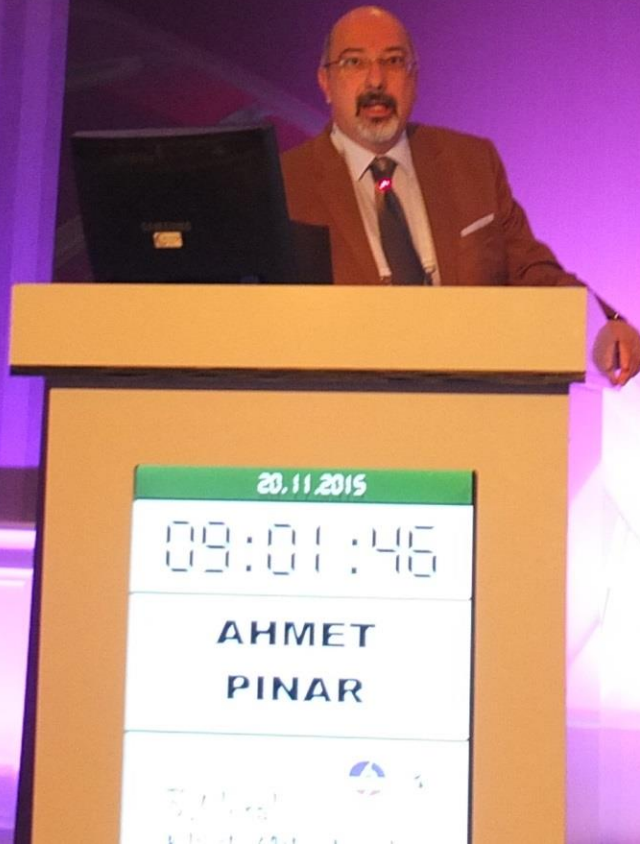


3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi-2015

18-22 Kasım 2015



01

3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi-2015

18 - 22 Kasım 2015 • Titanic Kongre Merkezi - Belek, Antalya

Başıklama ve Mikrobiyolojik Sürveyans: HPV

Prof. Dr. Ahmet PINAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

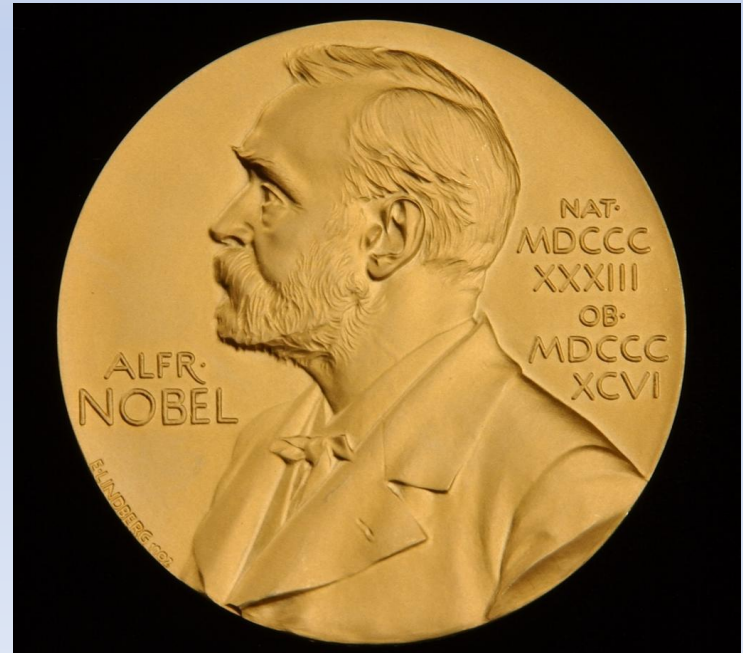
Tarihçe

- HPV enfeksiyonları 1800'lü yıllarda farkedilmiştir.
 - Rigoni Stern et al.
 - 1842
 - İlk epidemiyolojik çalışma



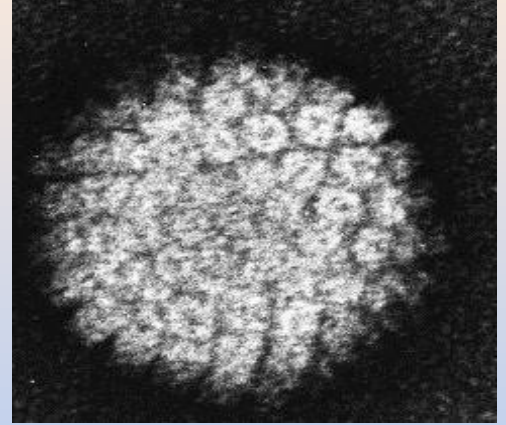
Tarihçe

- Harald zur Hausen: Kadın servikal kanserleri ile HPV ilişkili
- 2008 : Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel Ödülü.

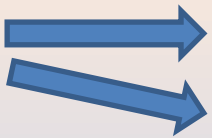



Viroloji

- *Papillomaviridae*
- 55 nm, zarfsız
- İkozahedral, 72 kapsomer
- Çift zincirli DNA virusu
- Genomu yaklaşık 7900 baz çifti uzunluğunda çembersel
- 200'den fazla genotip
- Farklı konak ve doku tropizmi



Viroloji

- Tropizm  mukoza
dermis
- Hücresel transformasyon  benign ya da malign tümörler
 - Mukozal
 - Kadın genital mukozası
 - Serviks uteri
 - Vajen
 - Vulva
 - Anus mukozası
 - Oral mukoza
 - Solunum sistemi mukozası
 - Konjuktiva
 - Epidermal
 - Deri

Viroloji

Tümör	HPV (%)
Serviks	100
Anüs	88
Vulva	55
Vajina	54
Tonsil	51
Konjunktiva	50
Penis	42
Lariks	25
Oral	22
Nazal	22

Transformasyon proteini,
p53 inhibisyonu

Transformasyon proteini,
pRb inhibisyonu

Majör kapsid proteini

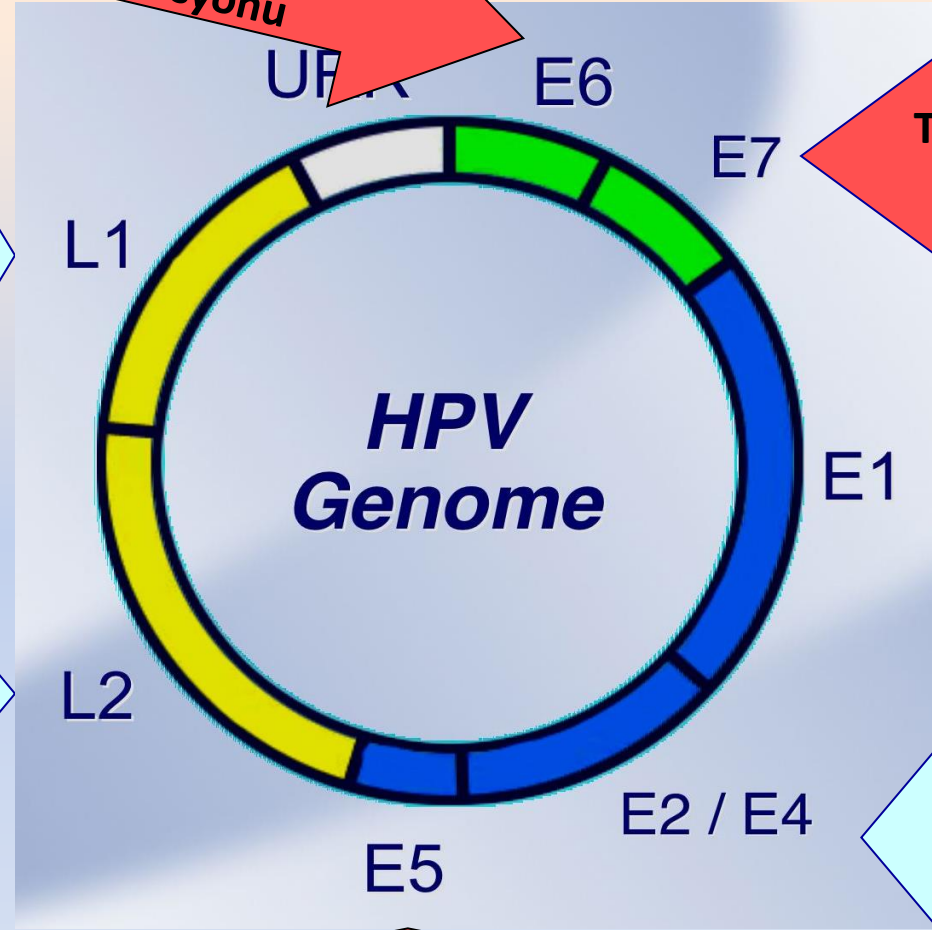
Minör kapsid proteini

DNA replikasyonu

E2: DNA replikasyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi

E4: Geç yapısal olmayan protein; hücre iskeletinin bozulması?

Transformasyon proteini; Büyüme faktör reseptörü (PDGF) ile etkileşim

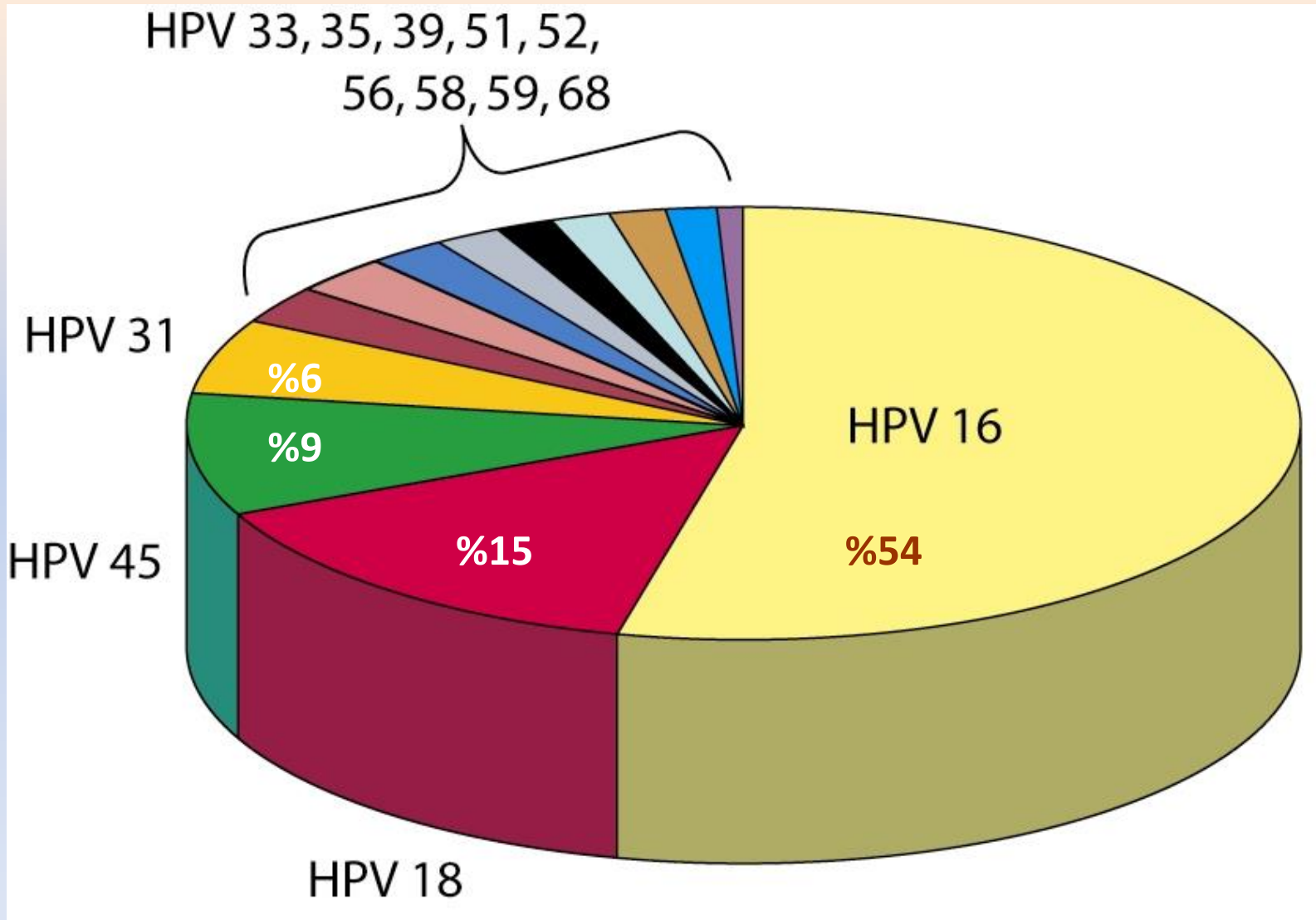


Viroloji

- İnsanda malign değişimlerde sıklıkla gösterilen genotipler “yüksek riskli” tipler, benign değişimlerde sıklıkla gösterilen genotipler “düşük riskli” tipler olarak adlandırılır.

Yüksek risk	16, 18, 45, 30, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82, 26, 53, 66
Düşük risk	6, 11, 2, 3, 7, 10, 13, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Viroloji



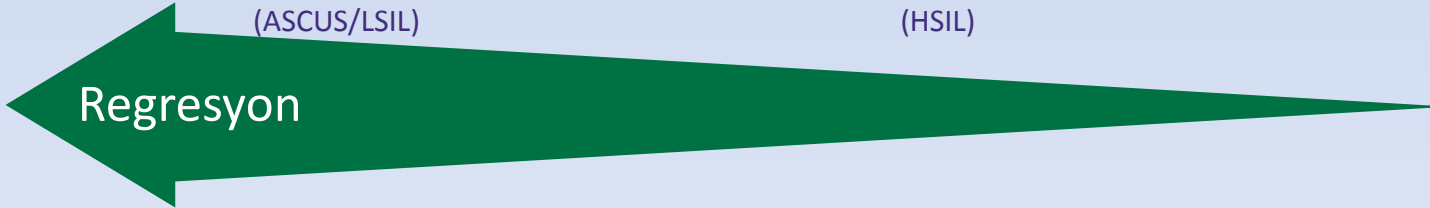
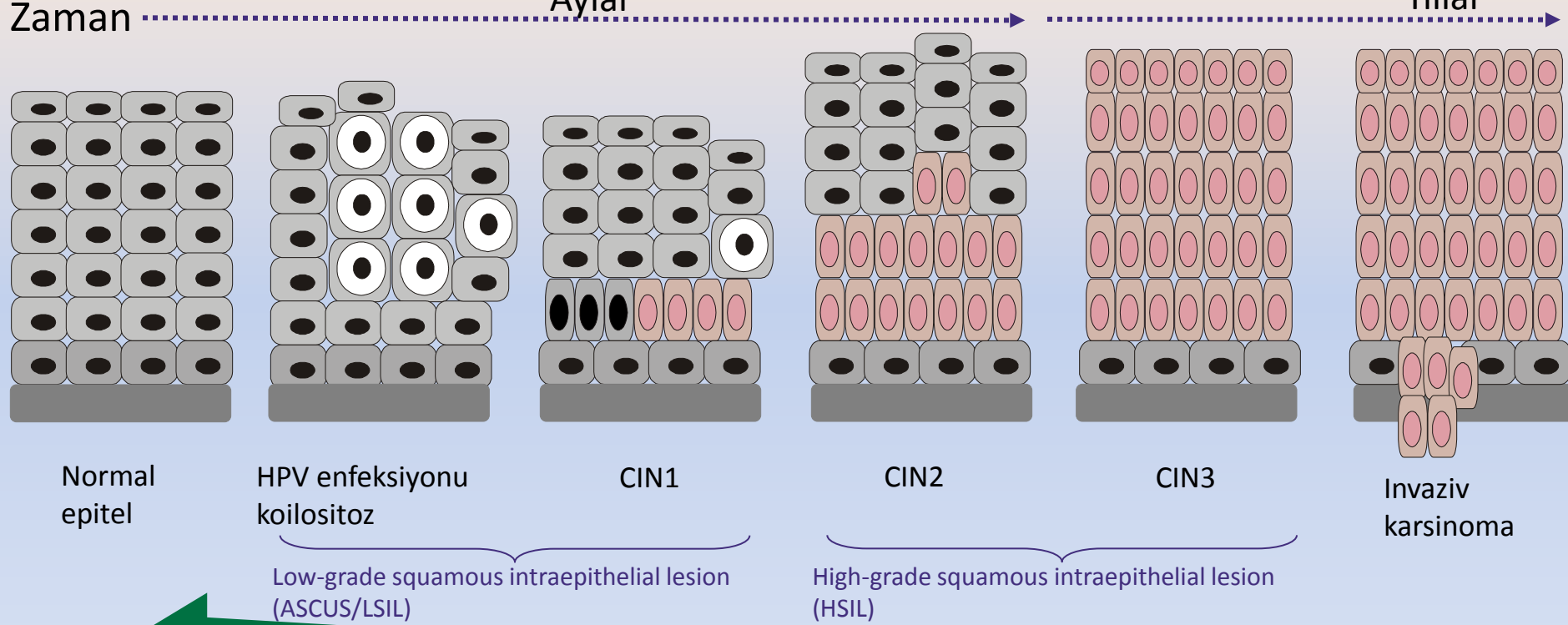
Bulaş

- Kanıtlanmış bulaş yolu:
 - Cinsel temas (Vajinal, anal, oral bulaş)
- Bulaşta riski artıran faktörler:
 - Erken yaşta cinsel ilişki
 - Partner sayısı fazlalığı
 - Partnerlerin hayat boyu partner sayısı fazlalığı
- Bulaşta riski azaltan faktörler:
 - Kondom kullanımı
 - Sünnet
 - Monogami

Yardımcı Faktörler

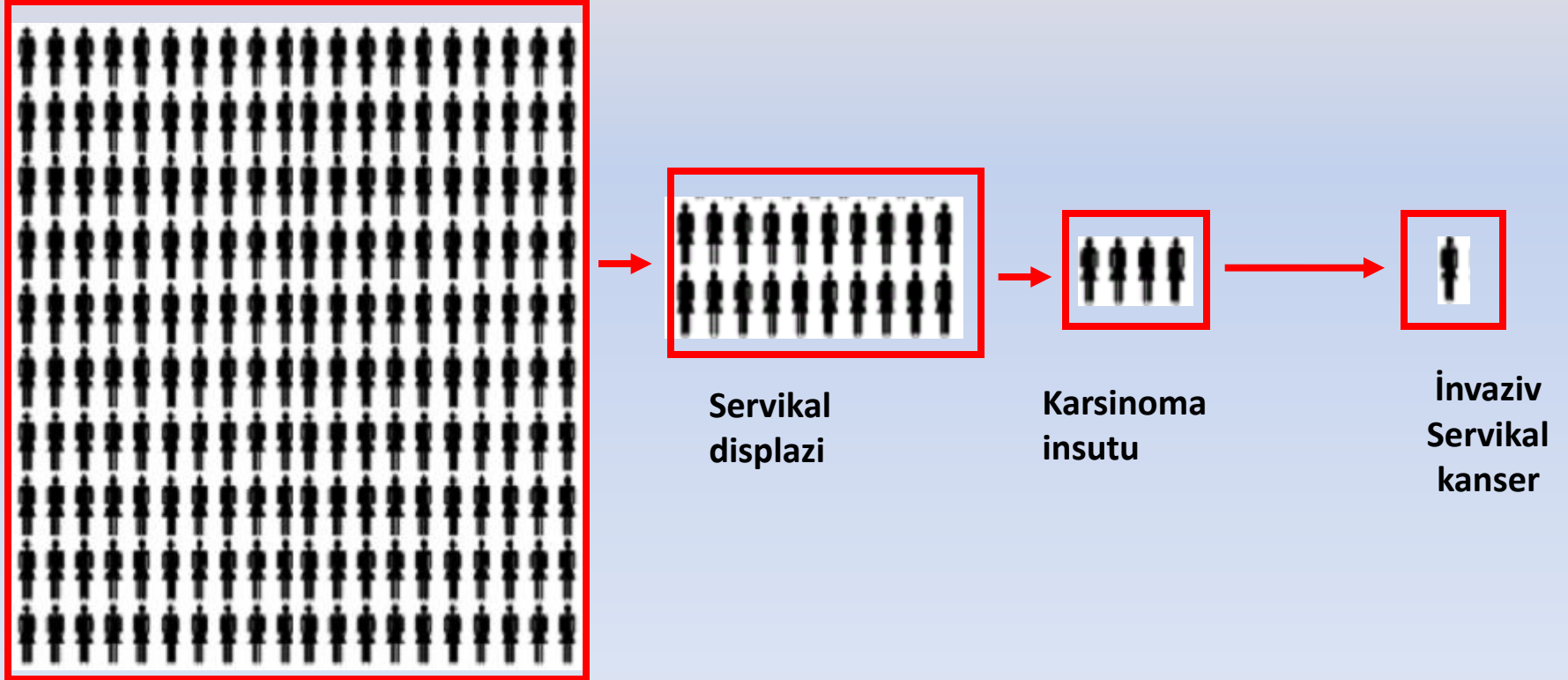
- Sigara(Metabolitleri ve immün sisteme etkileri)
- Klamidya, HSV-2, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis* (mukoza bütünlüğü bozulması ve onarıcı metaplazi, persistans)
- Gebelik (immün süpresyon)
- Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı
- İmmün baskılanma(Transplantasyon, HIV, lenfoma, lösemi)
- Vitamin A, C, E, beta-karoten eksikliği

Maligniteye Gidiş



Maligniteye Gidiş

- Enfekte olmuş her bir milyon kadından sadece %10'unda servikal displazi
- Yaklaşık %8'inde kanserleşme ve bunların yaklaşık 1.600'ü invaziv Ca





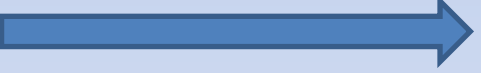
HPV infekte kadınlar

Servikal
displazi

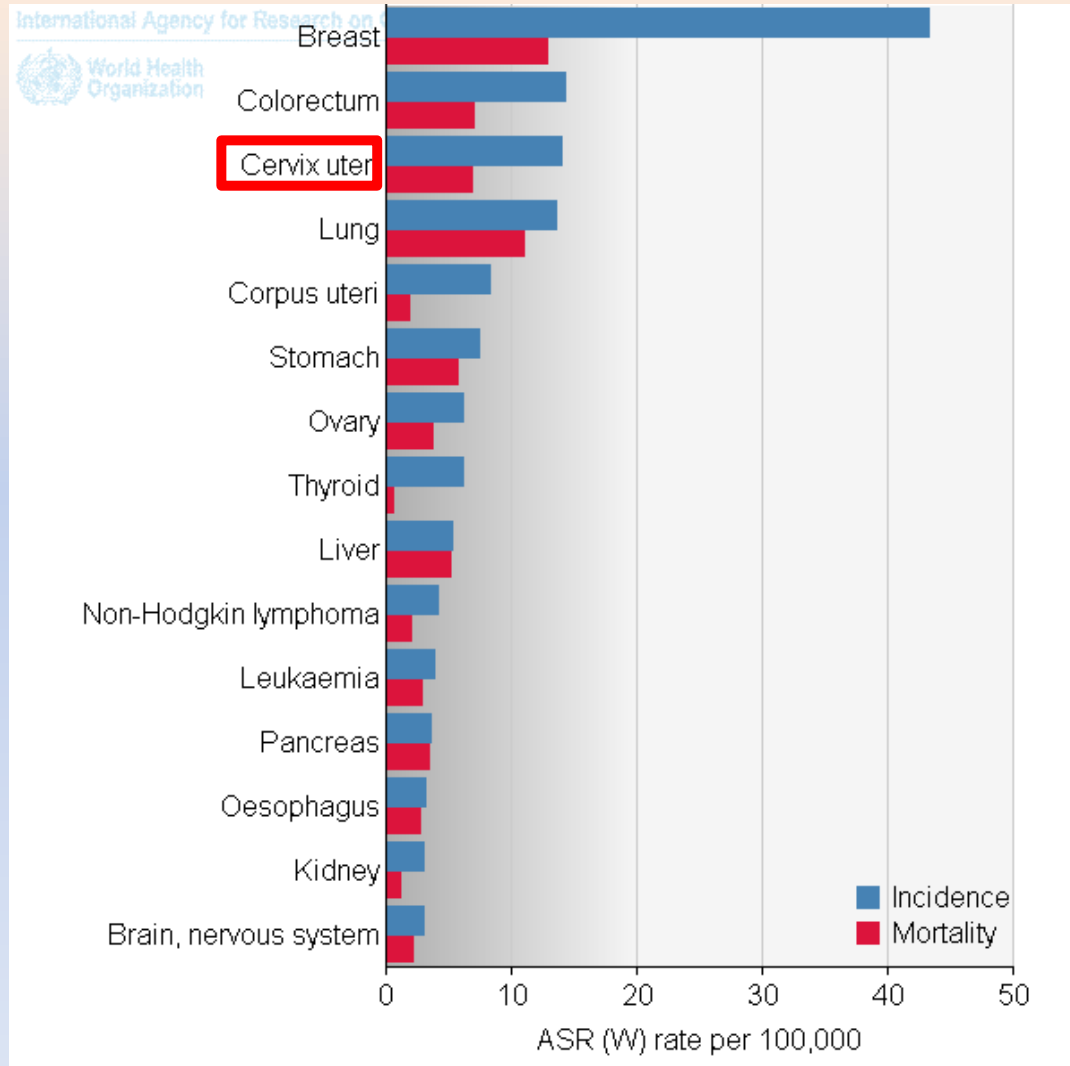
Karsinoma
insutu

İnvaziv
Servikal
kanser

Servikal Kanser

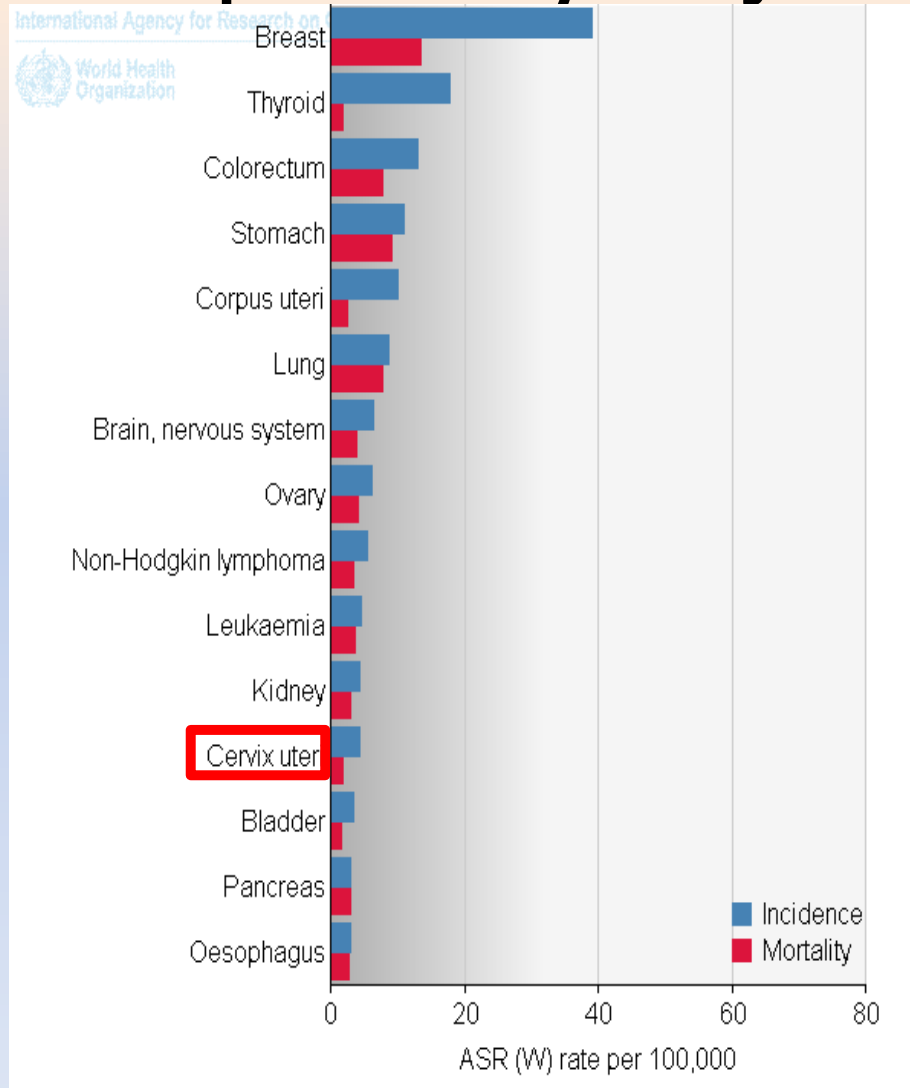
- Ömür boyu risk  %0,68 (1/147)
- Median tanı yaşı  48
- Yılda ölüm oranı  2,4/100.000

Epidemiyoloji



- Globocan 2012 (Dünya)

Epidemiyoloji



- Globocan 2012 (Türkiye)

Epidemiyoloji

Dünyanın farklı bölgelerinde HPV DNA prevelansı
67 meta-analizden sitolojisi normal 139.777 kadını
içermektedir

	%
Dünya	10.2 (10.0-10.5)
Dünya (Katalunya Çalışması)	11.7*
Afrika	23.4 (22.0-24.8)
Amerika	12.8 (12.1-13.5)
Avrupa	8.2 (7.9-8.6)
Asya	7.6 (7.2-8.1)

Epidemiyoloji

Türkiye hastane temelli çalışma:

Hasta Sayısı: 6388

HPV + : %25

10 merkezde PCR kullanılarak yapılan çalışma

Dursun P et al. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. Turk Patoloji Derg 2013; 29: 210-6.

Epidemiyoloji

Türkiye toplum temelli çalışma:

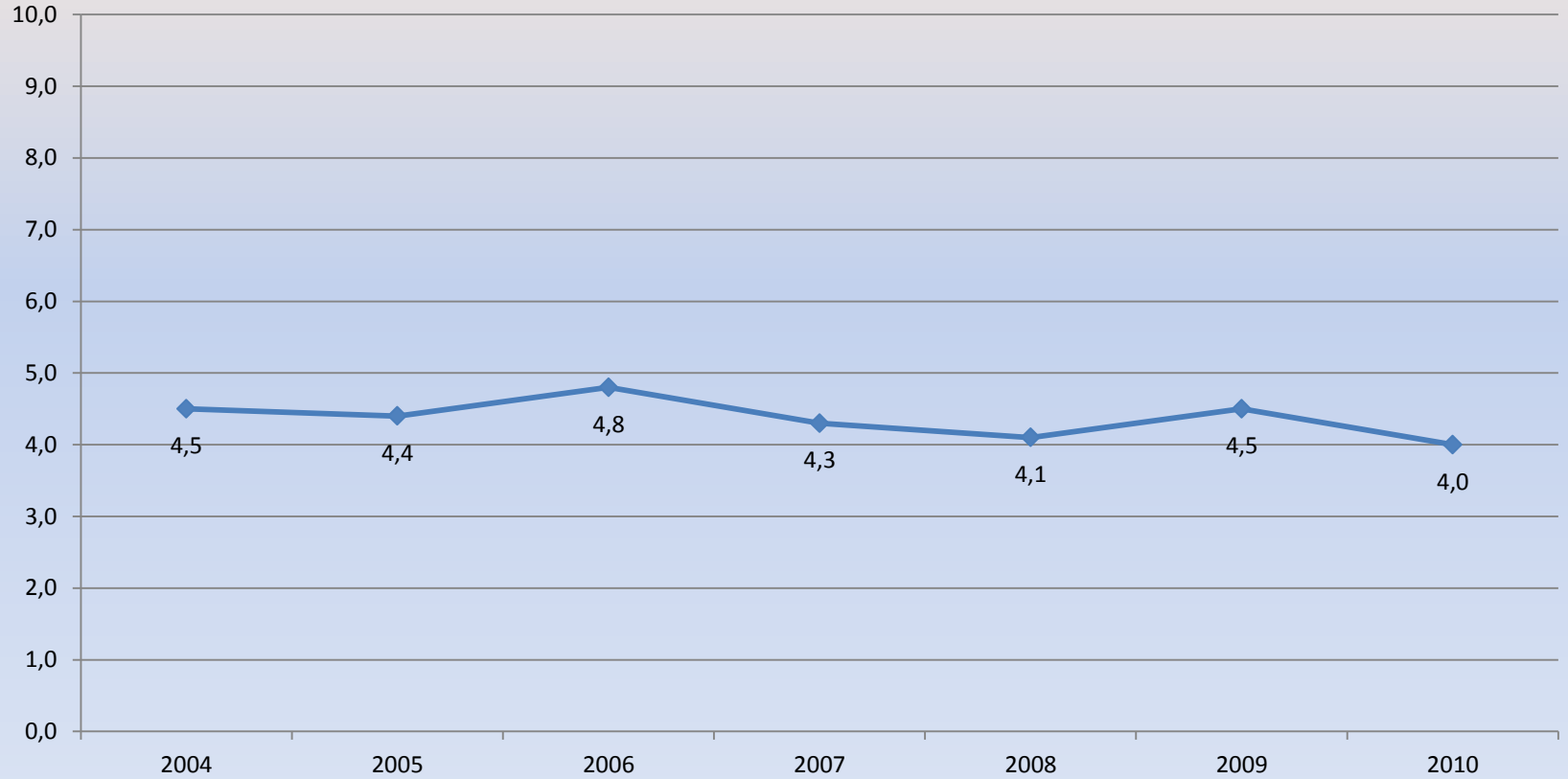
Hasta Sayısı: 3500

HPV Prevelansı: % 2.9

17 KETEM Merkezinde yapılan çalışma

Epidemiyoloji

Türkiye'de servikal kanser insidansı (100.000'de)



Korunma

- Primer Korunma:
 - Tek/az eşli cinsel yaşam
 - Bariyer tipi kontrasepsiyon
 - Sünnet
 - Diyet
 - **Profilaktik aşı**
- Sekonder Korunma:
 - **Tarama**

Türkiye HPV Taraması

- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
- Amaç: Kansereleşmeden önce servikal kansere gidişi ve HPV prevalansını saptamak.
- Zorluklar:
 - Popülasyon genişliği (15 milyon)
 - Coğrafya genişliği
 - İnsan gücü eksikliği
 - Kalite kontrol zorluğu

Türkiye HPV Taraması

- Çözümler:
 - Tarama için KETEM'ler yanında aile hekimlerinin de katılması
 - Taramada HPV-DNA bazlı test kullanımı, pozitif çıktığında sitolojik inceleme yapılması (refleks sitoloji)
 - Bütün testlerin merkezi tek bir laboratuvarda yapılması, sorumlunun tıbbi mikrobiyoloji uzmanının olması (kalite kontrol)
 - Sonuçların merkezi bilgisayar ağına kaydedilmesi

Türkiye HPV Taraması



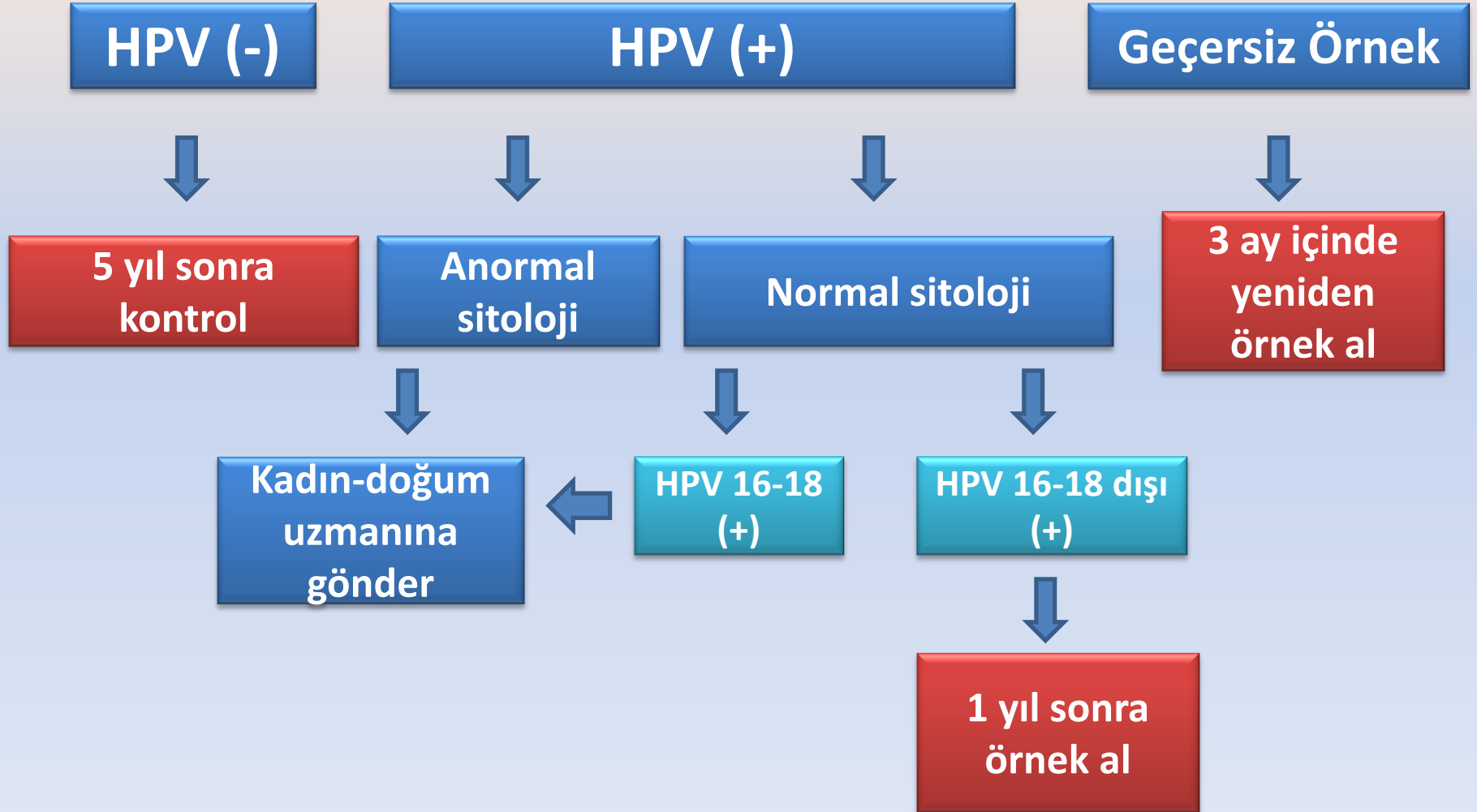
Türkiye HPV Taraması



Türkiye HPV Taraması



Türkiye HPV Taraması Algoritma



Türkiye HPV Taraması Ön Sonuçlar

- Temmuz 2014-Haziran 2015
 - Taranan popülasyon: 753.126
 - HPV pozitifliği: % 3,37
 - HSIL: % 1
 - LSIL: % 11,8
 - ASC-H: % 0,2
 - ASC-US: % 5,8
 - Normal/enfeksiyon: % 10,6

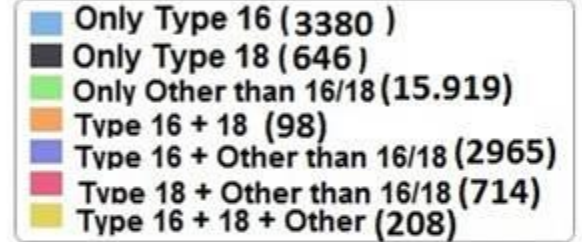
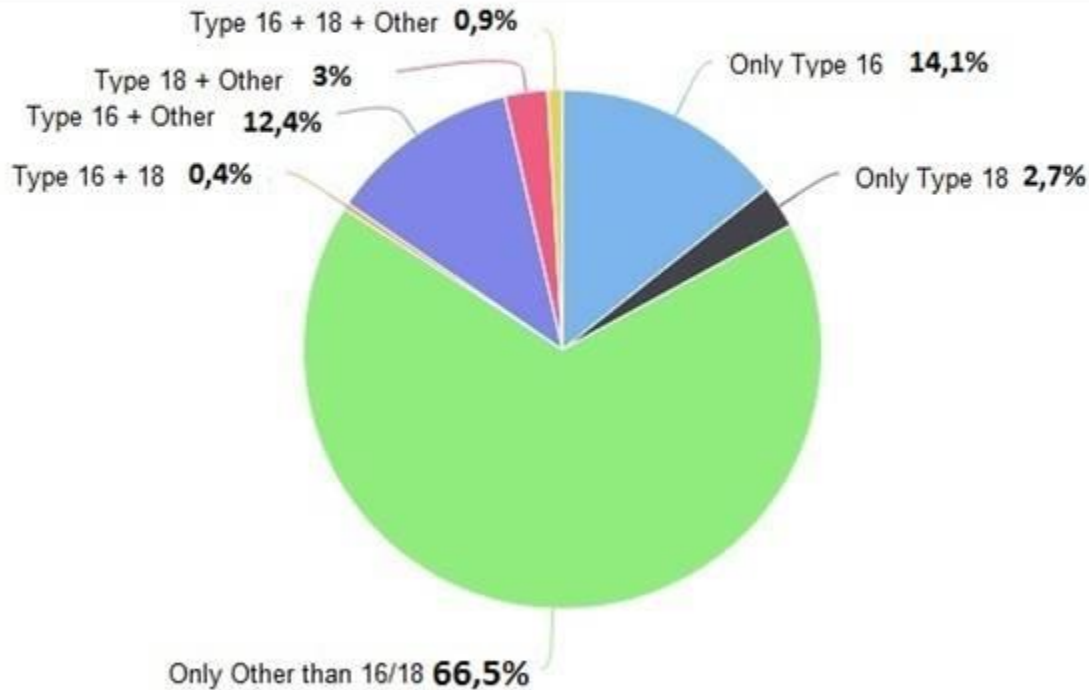
Türkiye HPV Taraması Ön Sonuçlar

Test Sonuçları

Genotiplendirme Sayıları

Servikal Sitoloji Sayıları

HPV Genotyping Total Sum (Positive 25.779)



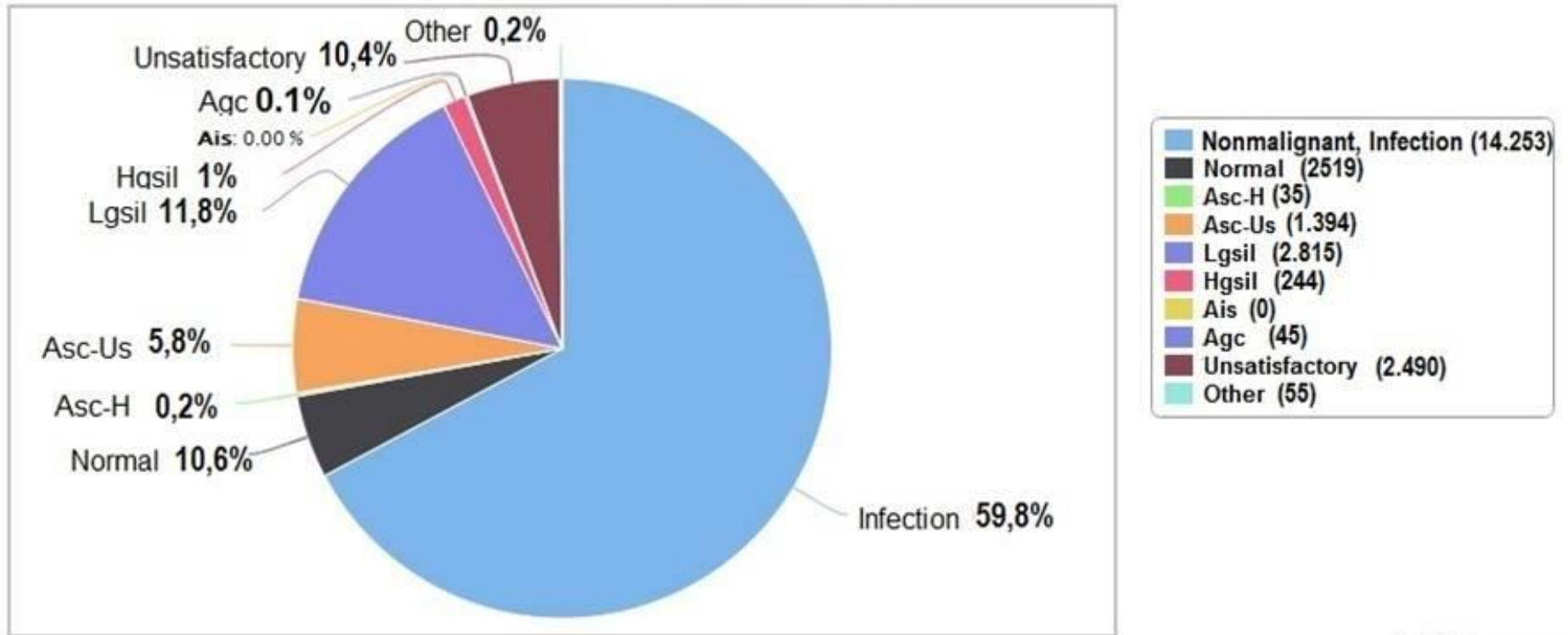
Türkiye HPV Taraması Ön Sonuçlar

Test Sonuçları

Genotiplendirme Sayıları

Servikal Sitoloji Sayıları

Reflex Cytology Results Total Sum (25.781)



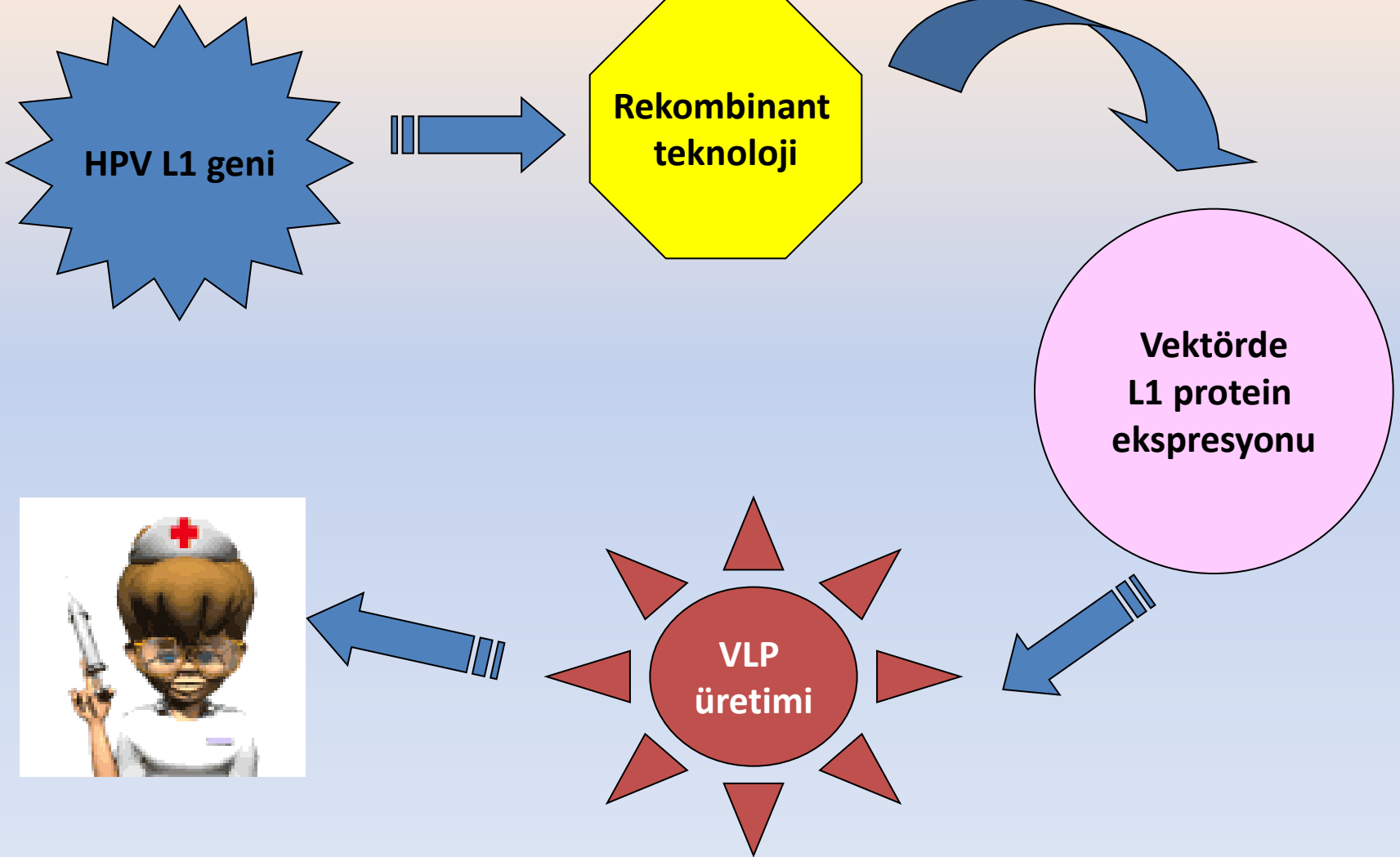
Türkiye HPV Taraması Ön Sonuçlar

- Bu sonuçlar taramanın ilk yılına ait ön sonuçlardır.
- Hedef popülasyonun sadece % 6'sı taranabilmiştir.
- Türkiye'deki HPV enfeksiyon ve servikal kanser prevalansının tam ve gerçek değerini belirlemek için, taramanın hedef popülasyonun daha büyük bir oranına ulaşması gerekmektedir.

HPV Aşıları

- **1992-1997** → Hayvan HPV enfeksiyonlarında antikorla korunmanın gösterilmesi
- **1996-1998** → İnsan için emniyetli ve immünojenik
- **1999-2002** → HPV negatif kadınlar → Enf.un önlenmesi
- **2002-2006** → HPV-16/18 ile oluşan kanserin önlenmesi

HPV Aşı Üretimi

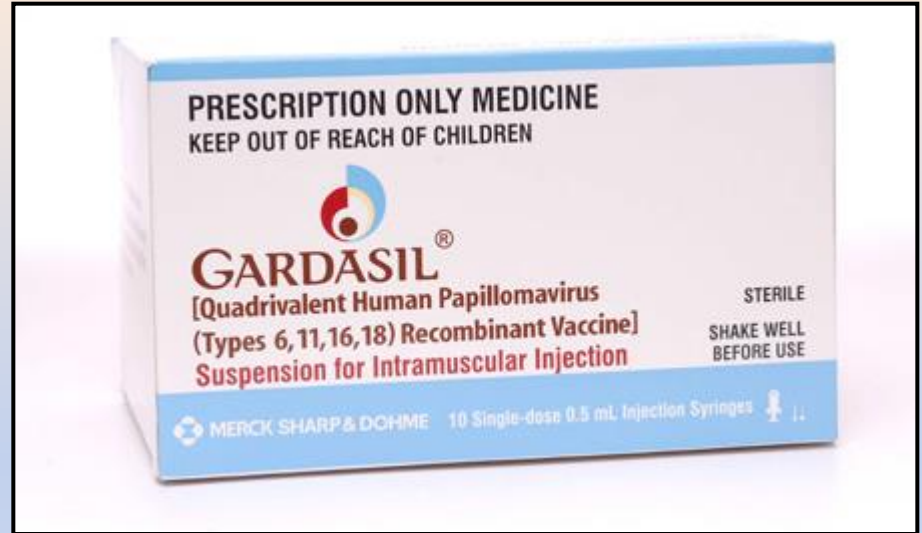


HPV Aşıları

- Kas içi uygulama → Kan damarlarına ve lokal lenf düğümlerine hızlı dağılım
- Yüksek immünojenik özellik →
 - Kuvvetli makrofaj aktivasyonu
 - Yüksek CD4+ T hücre yanıtı → B hücre yanıtında artış → nötralizan ak. üretimi

HPV Aşıları

**Merck
HPV 6/11/16/18
(Kuadrivalan)**



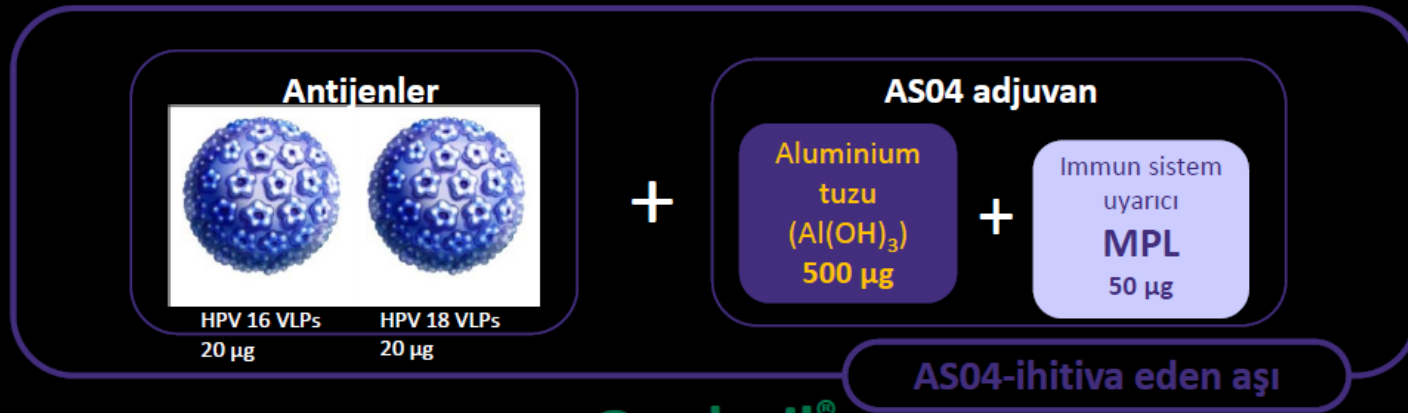
**GlaxoSmithKline
HPV 16/18 (Bivalan)**



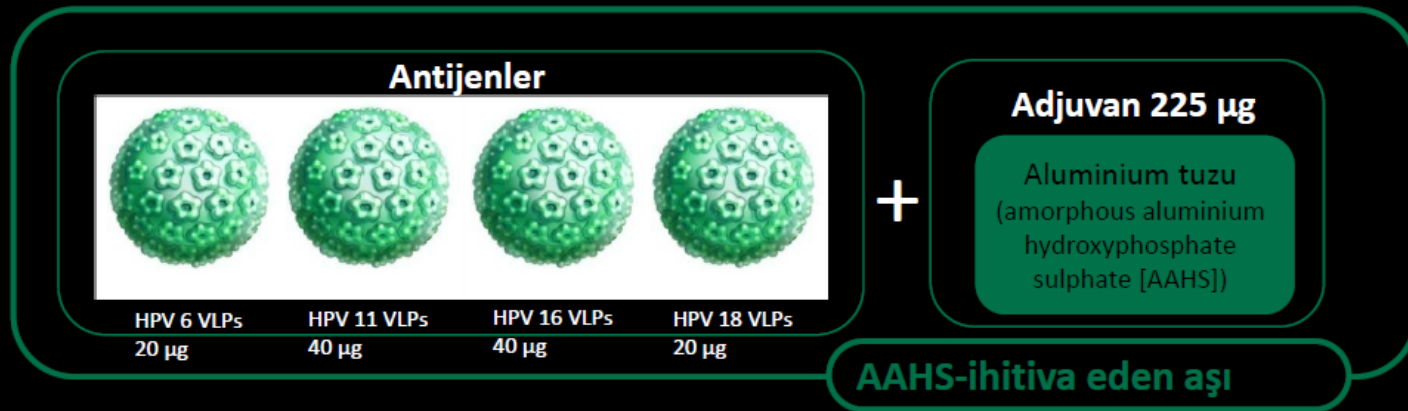
HPV Aşıları

Cervarix® ve Gardasil® İçerikleri

Cervarix®



Gardasil®



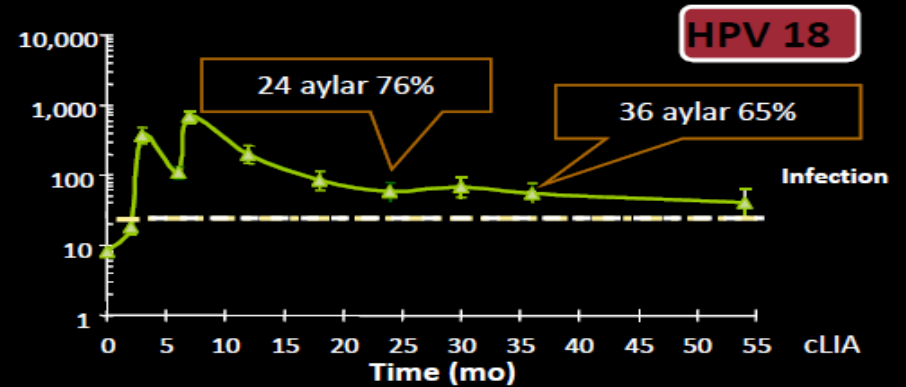
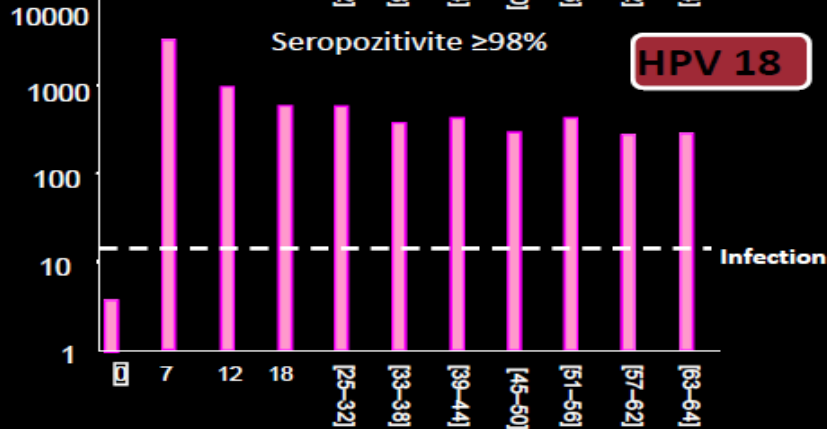
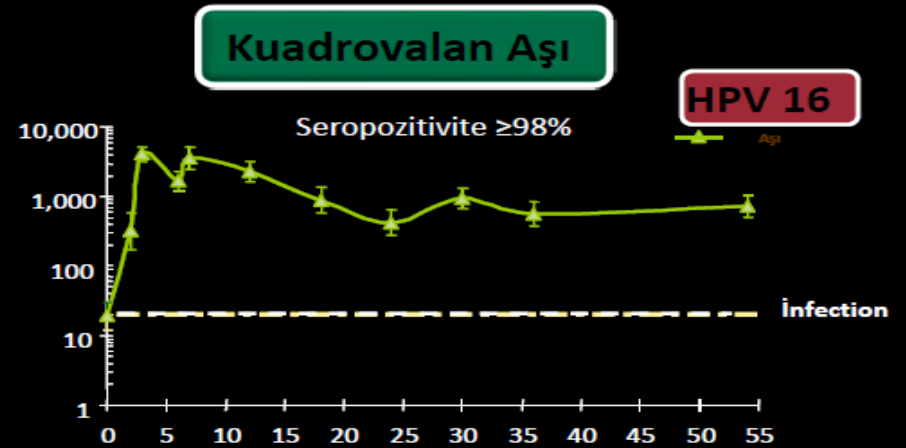
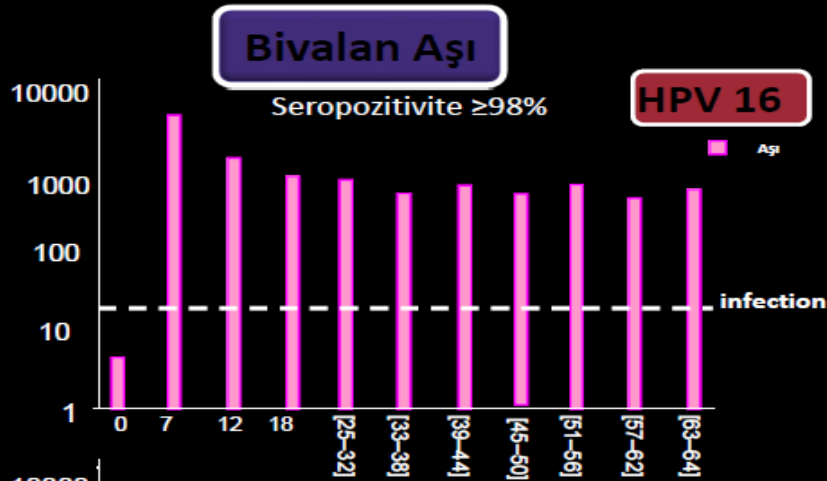
MPL = monophosphoryl lipid A

HPV Aşı Adjuvanları

- Patentli adjuvan sistemleri
- Kuadrivalan aşı (Merck alüminyum adjuvanı) → Alüminyum hidroksifosfat sülfat (225 µg)
- Bivalan aşı (GSK AS04 adjuvanı) → Alüminyum hidroksit (500µg) + monofosforil lipid A (50µg)
- Klasik “Alum” adjuvanına göre
 - Hücresel & humoral immün yanıtın daha kuvvetli ve daha uzun süreli uyarımı
 - Aşı tiplerine karşı daha yüksek bellek B hücre yanıtı
 - Doğal enf.dan sonra oluşan antikor yanıtından çok daha yüksek düzeyde antikor yanıtı

HPV Aşı İmmünojenisite

Nötrolizan Antikorlar



HPV Aşı Koruyuculuğu

- Cervarix

Tip 16,18 CIN 3+ lezyonlar için % 100

- Gardasil

Tip 16, 18 CIN3+ lezyonlar için % 96-98

Tip 6, 11 için % 100

HPV Aşı Endikasyonları

- Cervarix
 - 9-25 yaş kız ve kadınlarda:
 - Tip 16,18 HPV nedenli servikal kanser
 - CIN 3+
 - Adenokarsinom *in situ*
 - VIN
 - VaIN

HPV Aşı Endikasyonları

- Gardasil
 - Kadınlarda:
 - Servikal, vajinal, vulvar kanser
 - Genital siğiller
 - CIN 1, 2, 3
 - Adenokarsinom *in situ*
 - VIN, VaIN
 - Anal kanser
 - Erkeklerde:
 - Genital siğiller
 - Anal kanser

HPV Aşı Endikasyonları

- The American College of Obstetricians and Gynecologists Önerileri (2014):
 - HPV aşıları 11-12 yaş kızlar ve erkeklerde HPV ilişkili anogenital kanser ve siğilleri azaltmak için rutin uygulanmalıdır.
 - q HPV aşısı kız ve erkeklerde, b HPV aşısı sadece kızlarda onaylıdır.
 - Telafi aşı 26 yaşa kadardır.
 - Sitolojik tarama aşılı grupta da devam etmelidir.

HPV Aşı Dozları

- Kas içi uygulama
- Cervarix 0., 1. ve 6. aylarda 3 doz
- Gardasil 0., 2, ve 6. aylarda 3 doz
- Son yıllarda 0. ve 6. ay dozlarının da etkin koruma sağladığı ortaya konmuştur (15 yaş altı grupta).

HPV Aşı Uygulaması Öncesi

Servikal
smear

HPV
enfeksiyonu
veya tip tayini

Gerekli
değildir



HPV Aşı Yan Etkileri

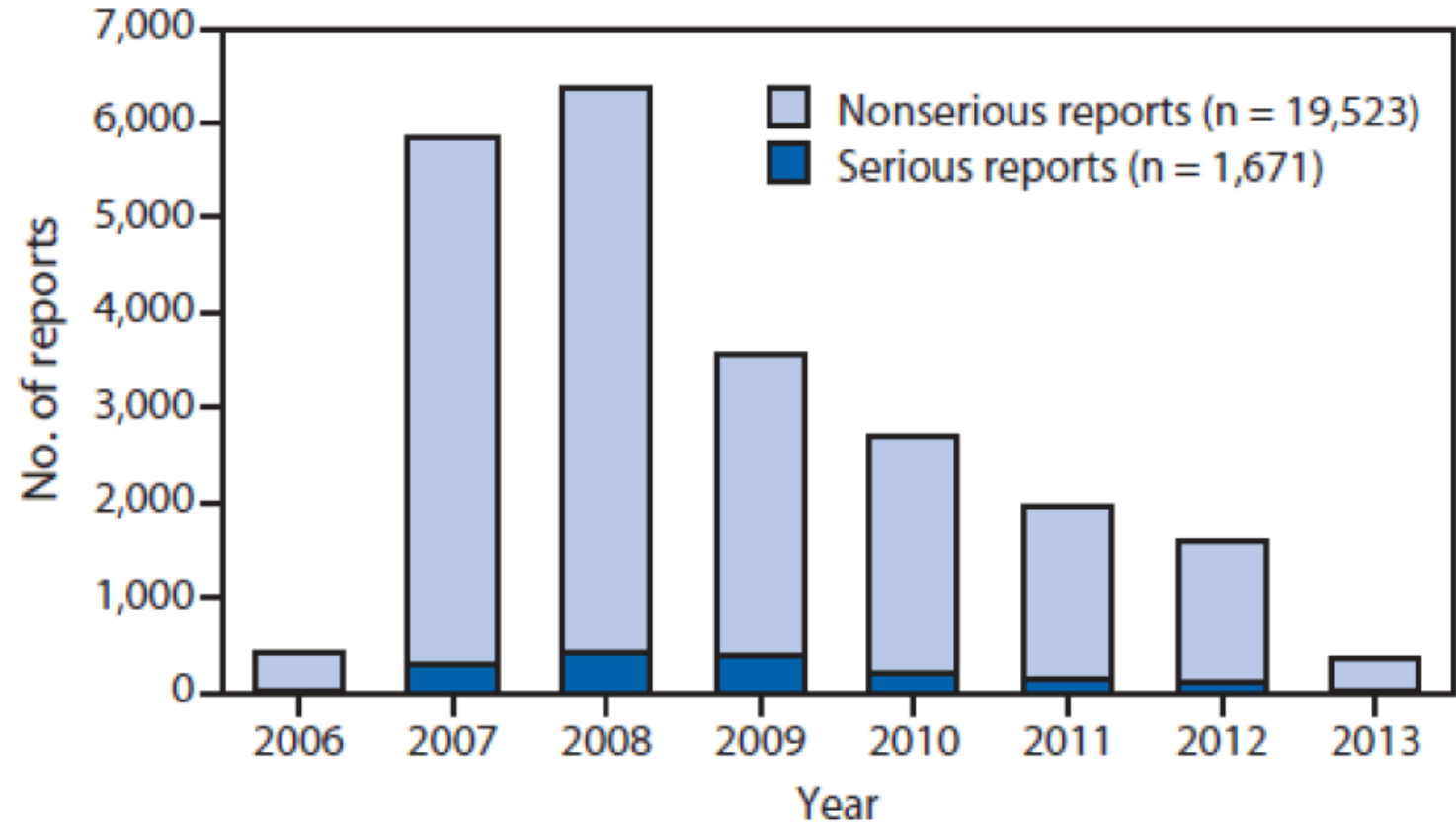
Aşı canlı veya ölü virus taşımadığından virusa ait enfeksiyon veya benzeri istenmeyen etki mümkün değildir

Aşı yerinde enjeksiyona bağlı;

- Kızarıklık
- Minimal ağrı
- Şişlik
- Hafif ateş

Bulantı, baş dönmesi, göz kararması

HPV Aşı Yan Etkileri



Total yan etkiler (ciddi ve hafif) = 21.194/ 56 Milyon doz

HPV Aşı Yan Etkileri

- Klinik çalışmalarda 32 ölüm bildirilmiştir
- **Bu ölümlerin hiçbiri aşıya bağlı değildir**
- Ölüm nedenleri
 - Viral hastalıklar; akut myokardit, meningoensefalit, influenza B viral sepsisi
 - Kardiyomyopatiye bağlı kalp aritmisi
 - Diabetik ketoasidoz
 - Epilepsi tanılı hastada epilepsi krizi
 - Pulmoner emboli, DVT
 - İlaç alışkanlığı olan olgularda ilaç yüksek dozu
 - Trafik kazası
 - Diğer ilaçlar
 - Cinayet

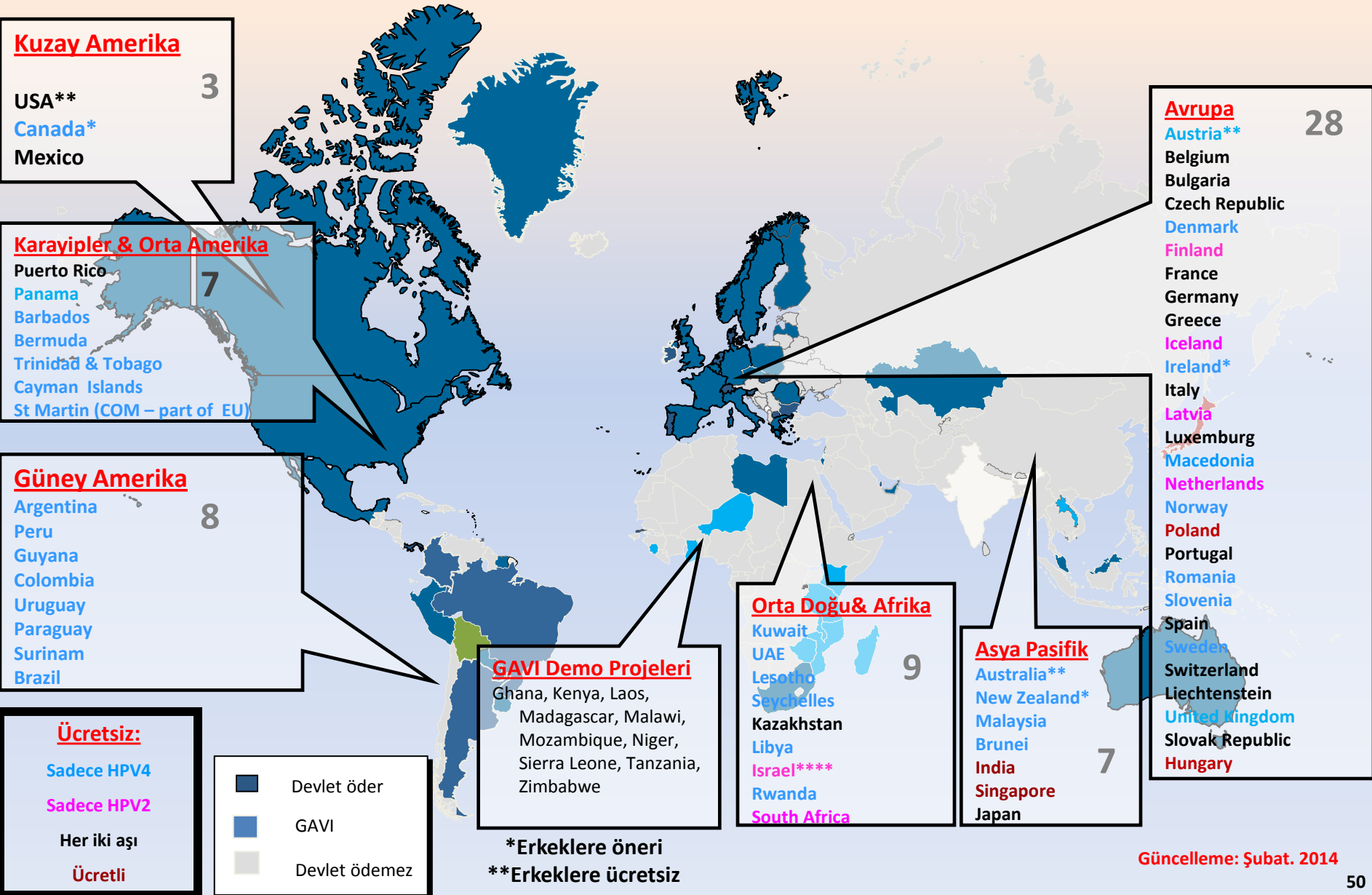
Gebelikte HPV Aşısı

- Abortus, preterm doğum ve konjenital anomali artışı gözlenmemiştir.
- Ancak gebelikte başlanması önerilmez.
- Başlandı ise diğer dozlar doğum sonrasına ertelenmelidir.
- Emzirme döneminde kullanım güvenlidir.

HPV Ulusal Aşı Programında Uygulayan Ülkeler

Kızlar: 62 Ülke – Erkekler: 6 Ülke

Ücretsiz: Kızlar: 58 Ülke – Erkekler: 3 Ülke



Yeni HPV Aşısı

•

NEWS AND FEATURES

•Copyright © 2014, The American Academy of Pediatrics

FDA approves 9-valent HPV vaccine

The Food and Drug Administration (FDA) has approved a new vaccine that can prevent diseases caused by nine types of human papillomavirus (HPV).

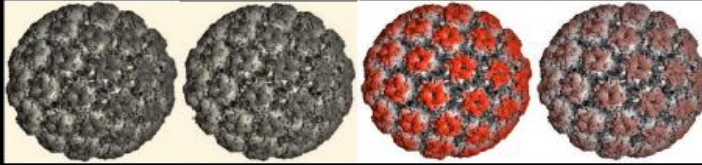
Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant) covers five more HPV types than predecessor Gardasil, both manufactured by Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiary of Merck & Co.

Gardasil 9 — approved for females ages 9 through 26 and males ages 9 through 15 — can prevent cervical, vulvar, vaginal and anal cancers caused by HPV **types 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58**, and genital warts caused by HPV types 6 or 11. It adds protection against five additional HPV types — 31, 33, 45, 52 and 58 — which cause about 20% of cervical cancers and are not covered by previously FDA-approved HPV vaccines.

Yeni HPV Aşısı

Gardasil® 9 İçeriği

Antijenler

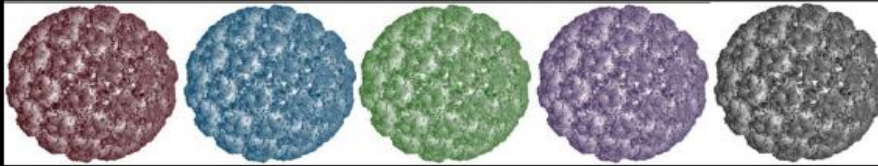


HPV 6 VLPs
30 µg

HPV 11 VLPs
40 µg

HPV 16 VLPs
60 µg

HPV 18 VLPs
40 µg



HPV 31 VLPs
20 µg

HPV 33 VLPs
20 µg

HPV 45 VLPs
20 µg

HPV 52 VLPs
20 µg

HPV 58 VLPs
20 µg

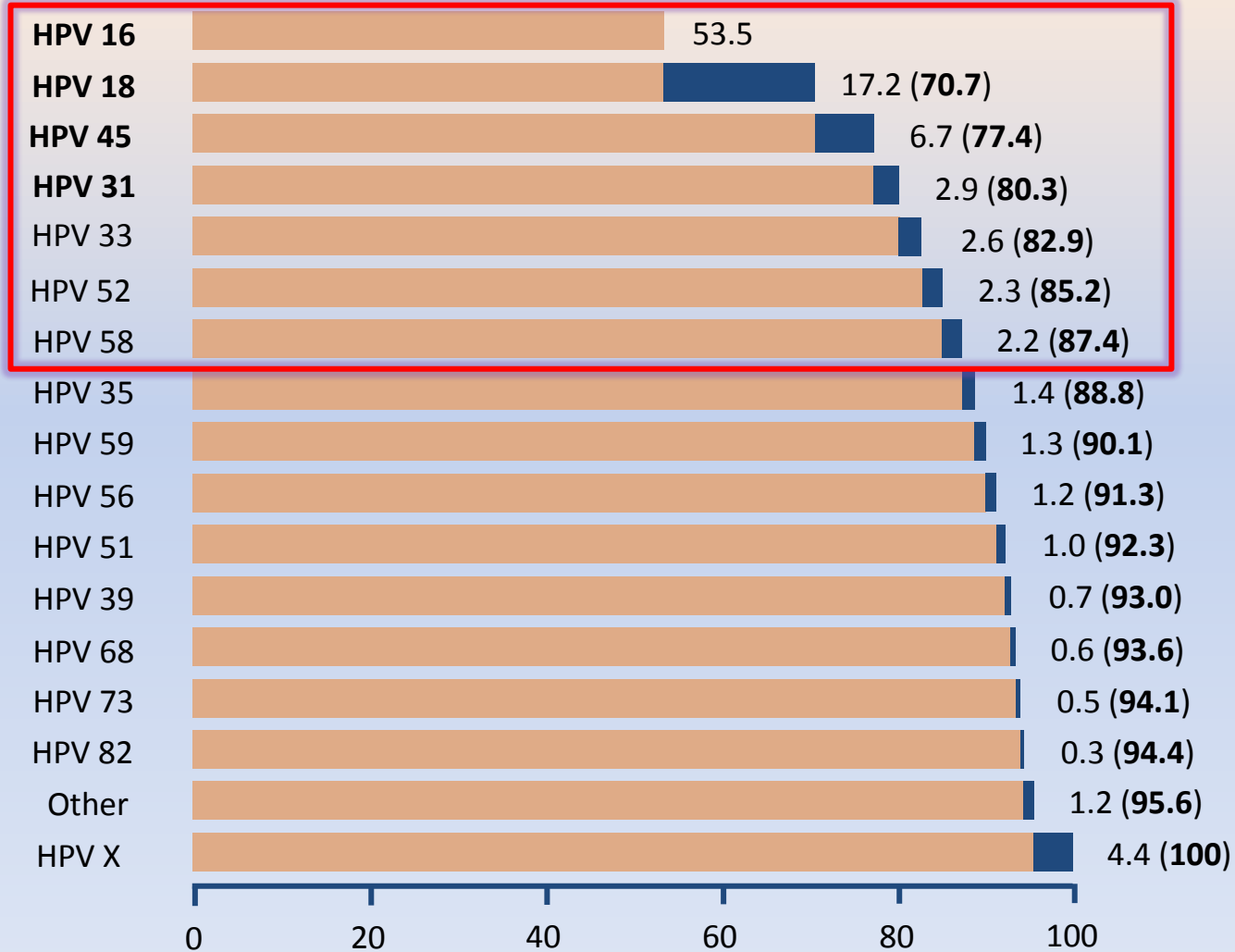
+

Adjuvan 500 µg

Aluminium tuzu
(amorphous aluminium
hydroxyphosphate
sulphate [AAHS])

Yeni HPV Aşısı

Type ait % (Toplam %)



Yeni HPV Aşısı

- Gardasil-9 için öngörülen koruma oranları:
 - Tip 16, 18: % 96-98
 - Tip 6, 11: % 100
 - Tip 31, 33, 45, 52, 58: %97



HPV Aşıları

- Aşıların klinik etkinliği yüksek ve uzun sürelidir.
- Toplumda hastalık yükünü azaltmakta etkin olduğu kanıtlanmıştır.
- Ciddi yan etkilerine rastlanmadığı için güvenlidir.
- Ulusal aşı programına alınıp alınmaması her ülkede HPV enfeksiyon yaygınlığı, servikal kanser insidansları, tedavi maliyetleri gibi maliyet/etkinlik hesapları ile kararlaştırılmalıdır.

TEŐEKKÜRLER

