T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE AŞILARI HAKKINDAKİ BİLGİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülpınar ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2018

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE AŞILARI HAKKINDAKİ BİLGİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülpınar ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Emre Erdem TAŞ

ANKARA, 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle bize her zaman yol gösteren, bizlerin daha iyi bir eğitim almamız için büyük çabalar harcayan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Uğurlu' ya,

Eğitim sürecimizde bilgisini bizden esirgemeyen, sözleri ve tecrübesiyle ufkumuzu genişleten değerli hocam Prof. Dr. Yusuf Üstü'ye

Asistanlık eğitimimizde ve özellikle tez çalışma süreci min tüm safhalarında bilgi, tecrübe ve akademik katkılarıyla destek olan danışmanım Dr. Öğretim Üyesi EMRE ERDEM TAŞ' a

Üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca dostluk ve yardımları için asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın tüm dönemlerinde her türlü desteği, sevgi ve fedakarlığı gösteren, varlıklarını yanımdan ve kalbimden hiç eksik etmeyen Can Ailem'e

Tüm dostlarıma,

Her sıkıldığımda müziğin dalgalarını benden esirgemeyen Deniz'ime

Şiirleriyle ve kitapları ile yalnızlık nedir bildirmeyen şairlere ve yazarlara,

İçimdeki Ümide,

Hayatın sadece bir yol değil, bir yolculuk hikayesi olduğunu hissetmemi sağlayan bu harika Evrene

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

PENCERE

Pencereyi kapama
Gök dolabilir içeri
Sen neyi görebilirsin
Islak bir bulutun ağışını mı

Pencereyi kapama
Kuş dolabilir içeri
Sen neyi taşıyabilirsin
Kırık bir dalın yükünü mü

Pencereyi aç
Soluğun çıksın dışarı
Sen büyütmedin mi ciğerinde onu
Kokusu hayatı yıkasın diye

Pencereyi aç
Sesin sarsın dünyayı
Duyulur elbet ta ötelerden
Yürek kendini tanır

Arkadaş Zekai Özger

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
ÖZET iv
ABSTRACT v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Human Papilloma Virüs Tanımı 2
2.2. Human Papilloma Virüs Genomu 2
2.3. Human Papilloma Virüsünün Epidemiyolojisi 4
2.4. Human Papilloma Virüsünün Prevalansı 4
2.5. Human Papilloma Virüs – Kanser İlişkisi 6
2.6. HPV Klinik 7
2.6.1. HPV ile İlişkili Diğer Kanserler 8
2.6.2. HPV' de Tanı Yöntemleri 9
2.6.2.1. Moleküler Olmayan Teknikler 10
2.6.2.2. Çıplak Gözle Muayene 10
2.6.2.3. Kolposkopi 10
2.6.2.4. Sitoloji ve Histoloji 10
2.6.2.5. Moleküler Teknikler 11
2.6.2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) 11
2.6.2.7. Hybrid Capture Testi 11
2.6.2.8. HPV mRNA' sının Belirlenmesi 12
2.7. Korunma ve Tedavi 12

2.8. Aşılar 13
2.8.1. HPV Aşılarının Kullanımı İçin Öneriler 16
2.8.2. Aşının Yan Etkileri 16
2.8.3. Aşıya Karşı Önyargılar ve Aşılar Hakkında Toplumun Bilgilendirilmesinin Önemi 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. Araştırmanın Amacı 18
3.2. Araştırma Projesi 18
3.3. Araştırma Bölgesi 18
3.4. Araştırma Tipi 18
3.5. Araştırma Evreni 19
3.6. Araştırmanın Örneklemi 19
3.7. Araştırma Kabul Kriterleri 19
3.8. Araştırmadan Dışlama Kriterleri 19
3.9. Araştırma Katılım Oranı 19
3.10. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri 19
3.11. Araştırmanın Veri Kaynakları 20
3.12. Anket Formu 20
3.13. Araştırmayı Uygulayanlar ve Uygulama Şekli 24
3.14. Araştırmanın İstatistiksel Analizi 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 35
7. KAYNAKLAR 36
8.ETİK KURULU ONAY BELGESİ 40

ÖZET

AMAÇ: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören öğrencilerin Human Papilloma Virüs (HPV) ve aşıları hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirmek ve hekimlik yaptıkları süreçte hastalık hakkında hastalara bilgi verme ve aşıyı hastalara önerme eğilimlerini belirlemektir.

YÖNTEM: Tanımlayıcı tipteki araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniverstesi Tıp Fakültesinde okuyan 340 öğrenci ile yürütüldü. Araştırmanın verileri üç bölüm halinde hazırlandı ve toplam 19 sorudan oluşan bir anket ile tamamlandı. İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

BULGULAR: Tıp fakültesinde 197'si klinikte öncesi 147 si klinik bölümlerde öğrenim gören 193' ü erkek 147' si kadın olan toplam 340 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların %1,5 i evliyken, %17,6'sı seksüel olarak aktiftir. Yapılan anket sonucuna göre; öğrencilerin % 63,5'i HPV hakkında bilgi sahibi olduğunu %57,4 nin HPV bulaş yolunu bildiği belirlenmiştir, HPV' nin insan sağlığı üzerine olan etkilerini %66,7' sinin doğru bildiği, HPV hakkında bilgi edinme yolunun %58,3 'ünü göre fakülte öğrenim süreci olduğu belirtmiştir. Öğrencilerden %48.2'si ise HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu %77,7 sini aşını hem kadınlara hem erkeklere yapılmasının önerildiğini %25,3 ünü aşının cinsel yaşamı başlamamış ergenlere %71,8 inin de aşının 3 doz olarak önerildiğini doğru bildiği görülmüştür.

Diğer taraftan katılımcı öğrencilerin %71.8'i ise HPV aşılarını gelecekte hastalarına önereceğini belirtmiştir. Katılımcı öğrencilerin %85.3'ü HPV ve HPV aşıları hakkında daha fazla bilgi sahibi olmayı istediğini belirtmiştir. Bu bilgiye (%48) katılımcılar birden fazla yöntem ile (fakülte eğitim süreci, öğrenci toplulukları, yazılı ve görsel basın) ulaşmayı düşünmektedir. HPV aşıları hakkında klinik öncesi öğrenim alan katılımcılar ile klinik öğrenim alan katılımcıların bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında, klinikte öğrenim alan katılımcıların %63,6 'sı HPV aşılarının hem kadınlara hem de erkeklere önerildiğini doğru olarak bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %13,7 'si HPV aşılarının hem kadınlara hem de erkeklere önerildiğini doğru olarak bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,01$) klinikte öğrenim alan katılımcıların %19,6 'sı HPV aşıları için en uygun olguların cinsel yaşamı başlamamış ergenler olduğunu doğru olarak bilirken, klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %7,1'i HPV aşıları için en uygun olguların cinsel yaşamı başlamamış ergenler olduğunu doğru olarak bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0,01$). Klinikte öğrenim alan katılımcıların %37,8'i HPV aşılarının 3 doz şeklinde uygulandığını bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %3,5 'i HPV aşılarının 3 doz şeklinde uygulandığını bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,01$).

SONUÇ: Koruyucu sağlık hizmetlerinde aşılar toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Aşıların topluma önerilmesi aşamasında sağlık kuruluşları, sağlık çalışanları ve özellikle de doktorların yaklaşımı önem kazanmaktadır. Çalışmamızda klinik öncesi dönemde öğrenim gören tıp öğrencilerinin HPV ve aşıları hakkında düşük bilgi düzeyine sahip olduğu görülmüşken, klinikte öğrenim gören öğrencilerin konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğu tespit edilmiş, ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Ancak hem klinik öncesi hem de klinikte eğitim gören öğrenciler HPV ve aşıları hakkında daha fazla bilgi edinmek istediklerini belirtmiş ve bu amaçla birden fazla bilgi kaynağına (örn: fakülte öğrenim sürecinde, öğrenci toplulukları, yazılı ve görsel basın) ulaşmak istediklerini belirtmişlerdir. Diğer taraftan çalışmamızın tıp fakültesi öğrencilerinin yaklaşık % 70'inin gelecekte HPV aşılarını hastalara önereceğitespit edilmiştir. . Bu oran ise beklentinin altındadır. Bu nedenle tıp fakültesi öğrencilerinin konu hakkında daha etkin bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda tıp fakültesinde okuyan öğrencilerin HPV ve HPV aşısı ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu ama konuya ilgi gösterdikleri tespit edilmiştir. Bilgi eksikliğine rağmen öğrencileri HPV aşısını ileride hem erkek hemde kadın hastalarına önermeyi düşündükleri tespit edilmiştir. Ancak öğrencilerin, gelecekte hastaları için HPV ve HPV aşılarına karşı farkındalık ve bilgi düzeyini artırmak önemlidir. Konunun bu yönüyle tıp eğitimi açısından değerlendirilmesi, eğitim sürecinin her aşamasında ister fakülte ders müfredatı, ister öğrenci toplulukları ister yazılı ve görsel basın ile konu hakkında bilgilendirme yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Papillomavirüs, Eğitim, Toplum Sağlığı, Neoplazi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this research is to assess the students studying at Ankara Yıldırım Beyazıt University Medical Faculty in terms of their knowledge and attitudes about the Human Papilloma Virüs (HPV) and its vaccines and to determine their tendency, during their medical practice, to give information to the patients about the disease and to suggest the vaccine to them.

MATERIAL AND METHOD: The descriptive research was carried out on 340 students studying at Ankara Yıldırım Beyazıt University Medical Faculty. Research data were prepared in three parts and completed with a survey form consisting of 19 questions. Descriptive statistics were used in statistical analysis.

RESULTS: A total of 340 students, 193 of which were men and 147 women. 197 of these students were studying at preclinical and 147 of them were studying at clinical departments. 1.5% of the participants were married and 17.6% of them were sexually active. According to survey results, 63.5% of the students were knowledgeable about HPV and 57.4% knew its mode of transmission. It was found that 66.7% of them had accurate knowledge about the impacts of HPV on human health. According to 58.3% of the students, faculty education was the way to learn about HPV. 48.2% of them were knowledgeable about HPV vaccination. It was observed that 77.7% of the students knew that vaccination was suggested both for women and men. 25.3% of them knew that vaccination was suggested for adolescents who were not sexually active yet; and 71.8% of them knew that three doses of vaccination was suggested.

71.8% of the students stated that, in the future they were going to suggest their patients to have HPV vaccination. 85.5% of the participant students stated their desire to get more information about HPV and HPV vaccines. The participants (48%) intended to acquire this information through multiple ways (faculty education, student communities, visual and print media). Comparison of the levels of knowledge in preclinical students and clinical students revealed out that; whereas 63.6% of the clinical students knew that HPV vaccination was suggested both for women and men, 13.7% of the preclinical students knew that HPV vaccination was suggested both for women and men. This difference was statistically significant ($p<0.01$). Whereas 19.6% of the clinical students knew that adolescents who didn't start active sexual life were the most fitting cases for HPV vaccination, 7.1% of the preclinical students knew this. This difference was statistically significant ($p=0.01$). Whereas 37.8% of the clinical students knew that HPV vaccines were applied in 3 doses, 3.5% of the clinical students knew this. This difference was statistically significant ($p<0.01$).

CONCLUSION: : In preventive health services, vaccination is significant for the public health. When suggesting vaccination for the society, the attitudes of health institutions, health staff and particularly doctors, are important. Preclinical medical students had a low level of knowledge about HPV and its vaccines, clinical students had a higher level of knowledge about

HPV and its vaccines; which presented a significant difference. On the other hand, both preclinical and clinical students stated that, they intended to acquire information about HPV and its vaccines through multiple ways (for example; faculty education, student communities, visual and print media). Around 70% of the medical students of our research stated that, in the future they were going to suggest their patients to have HPV vaccination. This ratio is below the expectation. Therefore; it is necessary to inform medical faculty students more effectively.

In conclusion, medical faculty students participating in our research were found to have a low level of knowledge about HPV and its vaccines, yet they were interested in the topic. It was also determined that, despite their missing knowledge, they were intending to suggest HPV vaccination to their male and female patients. It is important to increase their level of awareness and knowledge about HPV and HPV vaccines. It will be useful to consider this issue in terms of medical education and to inform the students at all stages of education, by way of faculty lecture curriculum, student communities or through print and visual media.

Key Words: Education, neoplasm, papillomaviridae, public health.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tıp fakültesi öğrencilerinin bazı sosyo-demografik özellikleri 25

Tablo 2. HPV hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten 216 tıp fakültesi öğrencisinin HPV ile ilgili olarak verdikleri yanıtlar 26

Tablo 3. HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten 166 tıp fakültesi öğrencisinin HPV aşıları ile ilgili olarak verdikleri yanıtlar 27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HPV'nin gen yapısı 3

Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) 5

Şekil 3. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için lisanslı üç insan papilloma virüsü (HPV) aşılarının özellikleri 14

Şekil 4. Canada bağışıklama klavuzu 17

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı yirmibeş yaş altındadır (1). Tam olgunlaşmamış ergen vücudu enfeksiyon geçirmeye daha meyillidir. Cinsel deneyim yaşamanın yaşı giderek düşmekte olup iki cins için ortalama yaş 16 olarak belirlenmiştir (2). Gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan Türkiye'de de cinsel aktiviteye başlama yaşı giderek düşmektedir (3). Cinsel ilişki yaşının düşmesi ve gençlerin bu konu ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olması nedeniyle korunmasız cinsel ilişki ve buna bağlı olarak da cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların görülme sıklığını artırmaktadır (4).

Dünyadaki tüm kanserler arasında yedinci, kadınlarda görülen kanserler arasında ise ikinci sırada yer alan serviks kanserinin, en önemli özelliği önlenebilir olması ve erken tanı ile hastalığın gidişatının yüz güldürücü olmasıdır (5). Başarılı Papanicolau (PAP) smear tarama programları sayesinde serviks kanseri prevelansı gelişmekte olan ülkelerde % 70 oranında azalmıştır (6).

Human Papilloma Virüs (HPV) kadınlarda servikal, vulvar ve vajinal kanserlere yol açarken, erkeklerde penil kanserlere, hem kadın hem de erkeklerde anal ve orofaringeal kanserlere yol açmaktadır (7). Güncel veriler servikal kanserlerin neredeyse tamamının HPV ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HPV bulaşını engellemek için geliştirilen aşılar ise koruyucu hekimlik açısından son yıllardaki en büyük gelişmelerden biridir. Yapılan çalışmalarda da bu aşıların HPV'ye bağlı hastalık ve enfeksiyonu azalttığını göstermiştir.

Aşıların topluma uygulanabilmesi ve kullanımının yaygınlaşması sağlık programlarına bağlı olduğu kadar bu aşıları uygulayan – öneren hekimlerin bilgi düzeyi ve konuya yaklaşımından da etkilenmektedir. Geleceğin hekimlerinin yetiştiği tıp fakültelerinde öğrenim gören öğrencilerin bilgi düzeyi, tutumları ve konuya ilgileri ise ülkemizde bu aşıların kullanımını belirleyecektir.

Bu çalışmanın birincil amacı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören tıp fakültesi öğrencilerin HPV ve aşıları hakkındaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikincil amacı ise klinik öncesi dönemde (Dönem I-II ve III) ve kliniklerde eğitimine (Dönem IV, V ve VI) devam eden tıp fakültesi öğrencilerinin HPV ve aşıları hakkındaki bilgi düzeylerinin karşılaştırılarak öğrenim süreçlerindeki etkinliğini değerlendirmek ve daha etkin eğitim vermek için kullanılması gereken kaynak ve yöntemler belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Human Papilloma Virüs Tanımı

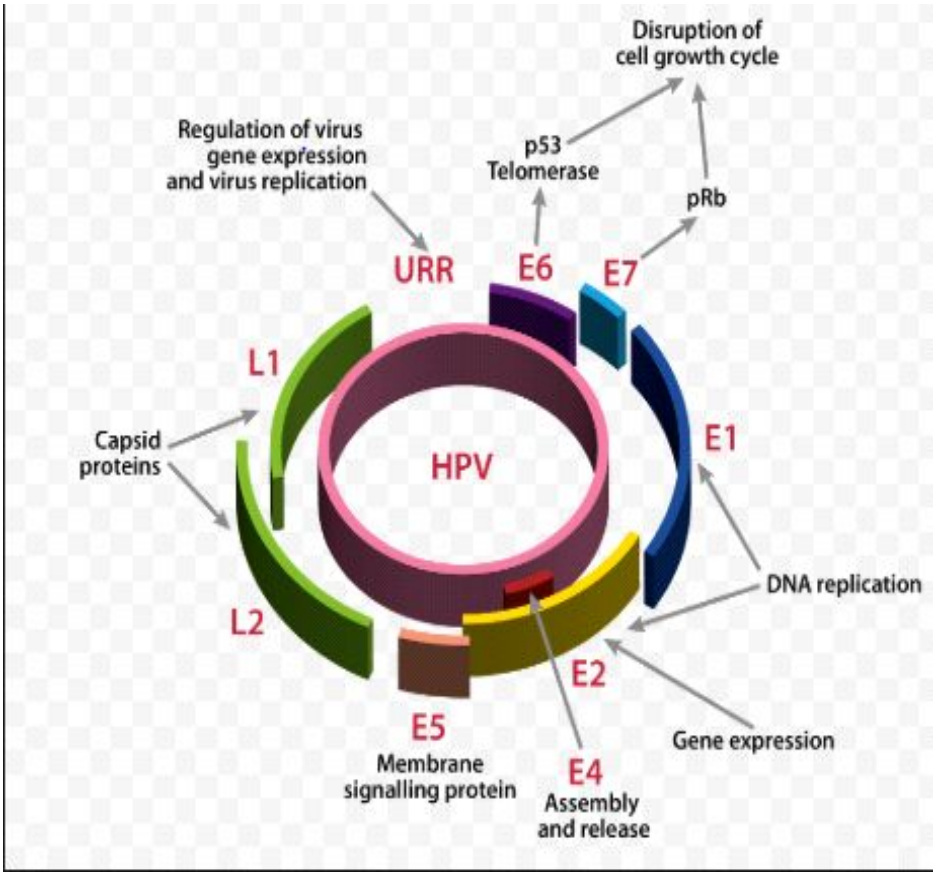
Human Papilloma Virus (HPV), en sık cinsel yolla bulaşan hastalık olup, bir kadının yaşamı boyunca HPV ile karşılaşma riskinin %80 olduğu tahmin edilmektedir (8).

Yaklaşık 120 değişik alt tipi tanımlanan HPV, çift sarmallı, halkasal, 8000 baz çifti içeren, zarfsız, ikozahedral simetriye sahip olan ve proteinle çevrili bir DNA virüsüdür (9). HPV' ye son 5 yıllık dönemde 80 tip daha eklenmiş olup alt tip sayısı 200'e ulaşmıştır. HPV' nin yaklaşık 40 alt tipi ise özellikle anogenital enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların sonucunda ise kondilom gibi benign lezyonlar oluşabileceği gibi; vajen, vulva, serviks ve anal kanserler gibi ano-genital tümörler veya baş boyun kanserleri oluşabilmektedir. HPV at tiplerinden HPV Tip 6 ve Tip 11 genital kondilomların %90'ından sorumludur. Yüksek riskli olarak tanımlanan HPV'nin 15 alt tipi ise (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) serviks kanserlerinin %99.7' inden sorumludur. Bu yüksek riskli alt tiplerden HPV Tip 16 ve Tip 18 ise serviks kanserlerinin kendi başına %71' inden sorumludur (10, 11).

2.2. Human Papilloma Virüs Genomu

HPV'nin gen yapısı, erken gen (E1 ila E7), geç gen (L1 ve L2) ve üst düzenleyici bölge (upper regulatory region) (URR) olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır.

Erken ve geç gen bölgelerinin her ikisi de protein kodlamasından sorumludur.. URR ise viral replikasyonun düzenlenmesinde ve erken bölgedeki aşağı sekansların transkripsiyonunda rol almaktadır (12). HPV'nin şematik gen yapısı Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. HPV'nin gen yapısı

HPV replikasyon siklusu, virüsün epitelin bazal tabakasındaki hücrelere girişi ile başlamaktadır. HPV'nin bazal tabaka hücrelerine ulaşabilmesi için ise epitelde mikrotravma sonucu abrazyonlar oluşmalıdır. HPV hücre yüzeyine heparan sülfat aracılığıyla tutunmaktadır. İkinci bir reseptör veya stabilize edici proteoglikanlar da bu tutunmada rol oynamaktadır. Virüs DNA'sının hücre içine girmesi için gerekli hücresel faktörler ise bilinmemektedir. HPV'ler sadece 8-10 protein kodladığından viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenlemek için konak hücre faktörlerini kullanmak zorundadır (13).

Kanser gelişim sürecinde ise virüs DNA'sı konak hücre DNA'sına entegre olmaktadır. Viral halkanın açılması "E2" açık okuma çerçevesi ile başlar. HPV Tip 16 ve 18 gibi yüksek riskli genotiplerde saptanmış olan "E6" ve "E7" onkoproteinleri, "p53" ve "Rb" gibi tümör supresör proteinleri in-aktive etmektedir.. Bu durum malignitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (12).

Viral replikasyonun geç aşamalarında ise viral kapsid proteinlerinin sentezi için "L1" ve "L2" geç genleri kodlanmaktadır. "L1" geni tarafından kodlanan protein, farklı HPV türleri arasında büyük oranda korunur ve tanınabilirlik sağlamaktadır. Bu nedenle, sığır papilloma virüsüne karşı antikorlar, insan dokularında HPV kapsid proteinlerini tanımlamak için kullanılmıştır. "L2" geni tarafından kodlanan küçük kapsid protein ise özgüllük açısından önem

taşımaktadır. Çünkü “L2” proteini “L1” proteininden daha fazla dizi varyasyonuna sahiptir. Bu nedenle, “L2” proteinine karşı antikorlar spesifik HPV antikorları için bir antijen kaynağı olmuştur (14).

2.3. Human Papilloma Virüsünün Epidemiyolojisi

HPV cinsel yolla bulaşan bir virüstür. HPV ye bağlı anogenital bölgede benign veya malign lezyonlar gelişebilsede , pek çok olguda subklinik enfeksiyonlar görülür. Diğer taraftan virüs hücre sitoplazmasında inaktif olarak bulunup herhangi bir enfeksiyona neden olmadan latent olarak kalabilir. HPV ile infeksiyona bağlı risk faktörleri ise bireyin cinsel davranışları ile ilişkilidir. Bulaş için en önemli risk faktörleri erken yaşta cinsel ilişkinin başlaması, yüksek sayıda cinsel partner ve erkek partnerin çok sayıda seksüel partnerinin bulunmasıdır. Hastalık Kontrol Merkezleri(CDC), cinsel olarak aktif bireylerin en az yarısının hayatlarında bir defa ve cinsel olarak aktif kadınların ise en az % 80’inin 50 yaşına kadar HPV ile temas edeceği öngörmektedir (15).

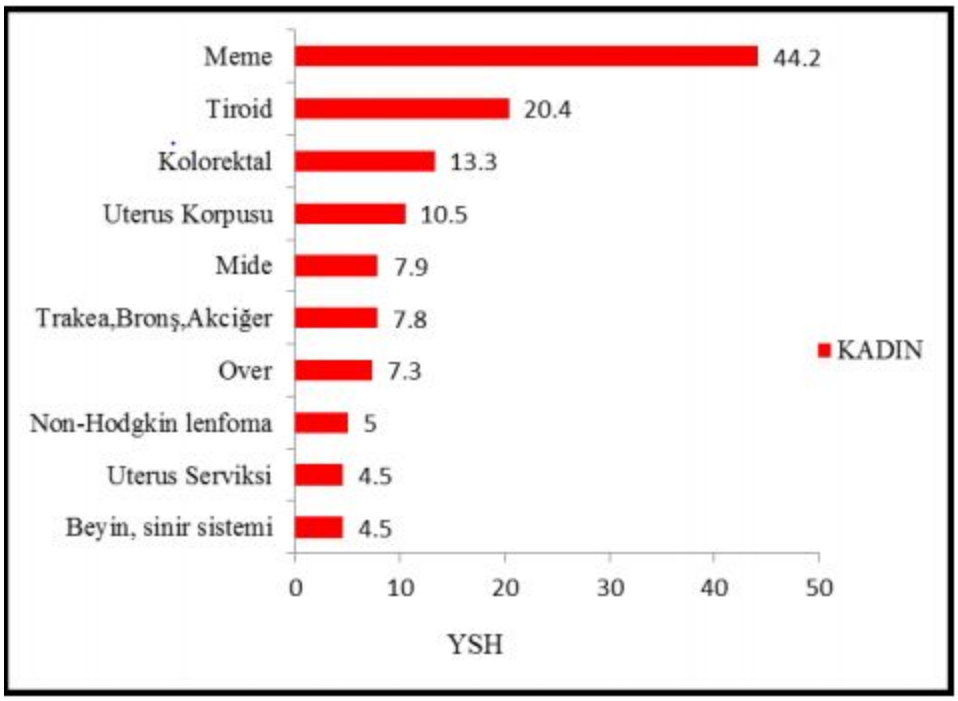
2.4. Human Papilloma Virüsünün Prevalansı

HPV üreme sisteminin en yaygın viral enfeksiyondur(16). HPV enfeksiyonunun prevalansı, ergenler ve genç yetişkinler arasında yüksektir (17).

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre ensık görülen jinekolojik kanser tipi serviks kanseridir. Servikal kanser vakalarının %99’u HPV enfeksiyonuna bağlıdır. (18).

jinekolojik kanserler arasında en sık görülen serviks kanseridir ve HPV üreme sisteminin en yaygın viral enfeksiyondur (16).

Servikal kanserden 2012 yılında dünyada 266.000 ölüm ve 528.000 yeni vaka bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık % 85’i ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmıştır, Serviks kanserlerinin en önemli özelliği önlenebilir olması ve erken tanı ile hastalığın seyrinin yüz güldürücü olmasıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre 2011 yılında serviks kanserlerinin görülme sıklığı yüz binde 4,5’dir. Globocan (WHO) verilerine göre 2008 yılında Türkiye’de 1443 kadının serviks kanseri teşhisi aldığı ve 556 kadının serviks kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir (19). Türkiye’deki kadınlarda en sık görülen ilk on kanserinin yaşa göre dağılımları Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (21).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2010'dan 2014'e kadar olan veriler her yıl yaklaşık 41.000 HPV ile ilişkili kanser görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu kanserlerin 23.700'i kadınlarda, 17.300'i ise erkeklerde gelişmiştir. Genel olarak, HPV'nin anal ve servikal kanserlerin nerdeyse tamamından, vajen ve vulva kanserlerinin %70'inden, penis kanserlerinin %60'ından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Baş ve boyundaki kanserler genellikle tütün ve alkolden kaynaklanır, ancak yakın zamandaki çalışmalar orofarenks kanserinin yaklaşık %70'inin HPV'ye bağlı olabileceğini göstermektedir (22).

2.5. Human Papilloma Virüs – Kanser İlişkisi

Tarihçe: İtalya'da 1842 yılında yapılan bir araştırmada servikal kanserlerinin genellikle evli kadınlarda geliştiği, kilisede çalışan ve cinsel olarak aktif olmayan kadınlarda nadir olarak görüldüğü belirlenmiştir. Bu gözlem servikal kanser gelişiminde cinsel yolla bulaşan bir etken olduğunu düşündürmüştür. HPV ile ilgili araştırmalar yüzyıldan biraz fazla süre önce başlamıştır. McFadyean ve Hobday 'in 1896 yılında İngiltere'de hayvan siğillerinin hücrelerden bağımsız bir şekilde bulaşabildiğini göstermeleri, bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biridir. Lewandowsky ve Lutz 1922 yılında epidermodisplaziya verrusiformis olarak bilinen kalıtsal bir hastalığı tanımladıktan sonra, 1946 yılında Lutz ve 1957 yılında Jablonska ve Millewsky bu

hastaların güneş ışığına maruz kalan vücut bölgelerinde görülen papillomatöz lezyonların karsinomaya dönüşmesinde viral etyolojinin etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu bildiri HPV ve kanser arasındaki ilişkinin gösterildiği ilk çalışmadır(23).

HPV, 1933'de Richard Shope tarafından tavşanlardan elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmada tıp literatüründe memelilerde görülen tümör ve virüs ilişkisi ilk defa gösterilmiştir. 1935'de Peyton Rous ve Joseph Beard bu virüsün tümörojenik olduğunu ve tavşanlarda cilt kanserinin bulaşıcı olmasını sağladığını göstermiş ve bu bilgiyi baz alarak, bu virüse pamuk kuyruklu tavşan papilloma virüsü (CRPV-cottontail rabbit papilloma virüs) adını vermişlerdir. Bu durum ilk DNA virüsünün farkedilmesine neden olmuştur. Virüs nedenli ve bulaşıcı olan cilt kanserinin tanımlanması Francis Peyton Rous 'a 1966 yılında Nobel Tıp ödülünü getirmiştir (24).

1982'de Harald zur Hausen ve arkadaşları, laboratuvarında servikal kanserli hastalardan biyopsi almış ve bu kanserli dokularda hücrelerinin HPV-DNA içerdiği bulmuşlardır(25). Bu keşif Dr. Hausen'e 2008 yılında Nobel Tıp Ödülünü getirmiştir. (26)

Epidemiyolojik ve moleküler bulgular sonucunda ise 1995 yılında "Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı" HPV Tip 16 ve HPV Tip 18'in insanlarda kanser gelişimine sebep olduğunu kabul etmiştir. 2006 yılında üretilen HPV aşısı ile HPV'nin bulaşmasını önleyerek serviks kanserinin önlenmesi amaçlanmıştır. (26).

HPV enfeksiyonu ve HPV ile ilişkili hastalıklarda ölüm oranını düşürmek, yaşam kalitesini yükseltmek ve toplumdaki hem sosyal hem de parasal yükü azaltmak amacıyla, HPV'nin sebep olduğu hastalıkları tedavi etmekten çok, HPV'nin insanlara bulaşmasının engellemek önem kazanmaktadır (27).

2.6. Human Papilloma Virüs Klinik

Uzun dönem çalışmalarında analiz edilen sonuçlara göre HPV'nin bu virüs ile temas etmiş kişilerde klinik olarak bulgu vermeyen latent bir enfeksiyon oluşturduğu görülmüştür. Virüs bulaşmış bir kişide, virüsün tamamen temizlenmesi oldukça nadir görünmektedir. Asemptomatik tablodan kansere kadar ilerleyen bu değişken klinik tablo, virüsün tipine, lezyonun lokalizasyonuna, immünolojik duruma ve epitelin doğasına bağlıdır (28).

Genital siğiller birkaç ayda oluşup gözle görülürken, servikal kanser gelişimi yıllar alabilmektedir. Bununla birlikte, çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece HPV DNA testi uygulandığında tespit edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, enfeksiyonun %75' inden fazlası 30. ay da belli olur. Bu durum özellikle düşük riskli tiplerde doğrulanmıştır (29).

Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları; l. Latent, 2. Subklinik ve 3. Klinik dönemlerdir. Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativum daki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikro travmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur. Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik-mikroskobik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve diğer

intraepitelyal neoplaziler (örn: vulvar intraepitelyal neoplazi, vajinal intraepitelyal neoplazi gibi) genelde bu döneme oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir (30).

Normalde CIN, subklinik bir enfeksiyon olup, kapiller ve stromal proliferasyon gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde değildir. Ancak olguların %30'unda bu proliferasyon aşırı olup, servikste gözle görülebilir ekzofitik kondilom gelişebilir. Epitel tabakası üst sıralarında HPV karakteristik bulgusu olan "koilositoz" ortaya çıkmaktadır. Koilositler malign dönüşüm gösteremeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilosit nükleusu düzensiz ve virüs partikülleri ile dolu olduğu için hiper kromatiktir. Sitoplazmada çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulundurmaktadır. Bu koilositler aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirteci olarak görülmektedir (31).

Erken tedavi ve antiviral ilaçla virüs yükü azaltılabilir. Artmış duyarlılık gösteren bağışıklığı yetersiz olan hastalarda azalmış immun yanıta bağlı olarak iyileşme gecikir. HPV semptomatik olduğunda gözüken hastalıklar deri ve anogenital siğiller, anal kanserler, servikal, vulvar, vajinal ve penis kanseridir. (32).

2.6.1. Human Papilloma Virüs ile İlişkili Diğer Kanserler

İnsitu ya da invaziv servikal kanseri olan kadınların kocalarında HPV ile ilişkili orofarengeal yassı hücreli kanser riskinde bir artış olması da HPV enfeksiyonunun oral kaviteye cinsel yolla geçebileceğini düşündürmektedir (33).

Hindistan'da HPV ile ilişkili olduğu gözlenen ağız, özofagus, anal, vajinal, vulvar ve penil kanserlerinin dikkate alınacak bölümünde ve ayrıca akciğer, laringeal ve mide kanserinin ise küçük bir kısmında HPV olduğu gözlenmiştir (34).

Bazı meme kanserleriyle HPV ilişkisini ortaya koyan bazı bulgular mevcuttur. HPV 16 ve HPV 18 varlığında memede ki hücrelerde istemsiz çoğalmalar mevcuttur (35).

Epidermodisplazi verruciformis, vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilen siğil benzeri lezyonların çoğalması ile karakterize, nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir deri bozukluğudur. Bu lezyonlara cildin HPV ile enfeksiyonu neden olur. Deride fazla miktarda güneş ışığı alan vücut bölgelerinde özellikle alın, yüz, eller ve kollar da yassı hücreli karsinoma dönüşme riski yüksektir (36).

Yapılan bazı araştırmalarda skuamöz hücreli kanserin etyolojisin de HPV'lerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri 'de HIV pozitif ve immun yetmezlikli bireylerde artmış Skuamöz hücreli karsinom riski bildirilmiştir Bağışıklık sistemi etkisini yitirdiğinde HPV gibi enfeksiyöz ajanların Skuamöz hücreli karsinom 'un etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (37).

HPV'nin servikal ve orofaringeal kanserlerle ilişkisi iyi derecede tanımlanmış olmasına rağmen, diğer kanserlerdeki etyolojik rolünün ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.6.2. Human Papilloma Virüs' de Tanı Yöntemleri

Tüm dünyada servikal kanser tarama testleri sito-patoloji (Pap Test) ve/veya DNA hibridizasyon yöntemleri (HPV-DNA) ile yapılmaktadır Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 15 yaş ve üstü kadınların %22,1'i en az bir kere Pap-smear yaptırmıştır (38).

HPV enfeksiyonundan klinik lezyonların ortaya çıkması, sitolojik ve histolojik bulgular, ya da kolposkopik inceleme ile şüphe edebilse de, moleküler olmayan yöntemler her zaman HPV enfeksiyonuna tanı koymayı sağlayamaz. Diğer taraftan serolojik testlerde güvenilmezdir ve enfeksiyonun yeni veya geçmişte olup olmadığını ayırt edemez. Kesin tanı, sadece HPV-DNA'sının doğrudan tespiti ile yapılabilmektedir. Bu tespit, in situ hibridizasyon, nükleik asit amplifikasyon testi, polimeraz zincir reaksiyonu veya diğer tekniklerle moleküler olarak yapılabilir (39).

2.6.2.1. Moleküler Olmayan Teknikler

Moleküler teknikler dışında çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi teknikler kullanılarak da HPV tanısına gidilebilir. Bu yöntemler arasında değerlendirilen, sitoloji ve histoloji taramaları ile HPV' nin varlığı arasında bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Özellikle sitolojinin kullanımı servikal kanser için bir seçim aracı olarak kabul edilmiştir (40).

2.6.2.2. Çıplak Gözle Muayene

Çıplak gözle muayenede asetik asit veya lugol-iyot kullanılarak yeterli ışık kaynağı altında serviks incelenir. HPV ile enfekte prekanseröz-kanser lezyonlarında "asetowhite" görünüm elde edilmesi ve ya bu bölgelerin lugol ile boyanmaması klinik olarak anlamlı Kabul edilir.(39)

2.6.2.3. Kolposkopi

Kolposkopi bir mikroskop ve ışık yardımıyla serviksin görüntülendiği bir işlemdir. Amacı, serviks üzerinde, servikal kanalda veya transformasyon zonunda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear

sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir. İşlem başlamadan önce servikse %3–5'lik asetik asit uygulanır. Yüksek dereceli CIN lezyonlarında epitel dokunun nükleer yoğunluğu fazladır. Bu epitel doku asetik asit etkisi ile normal epitelden daha opak olarak gözlenir. (35).

2.6.2.4. Sitoloji ve Histoloji

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Sitoloji, sadece tarama testidir. . Viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin PAP testi ile saptanması servikovaginal hücrelerde tarama amacı ile bugün kullanılmaktadır. Dr. Papanicolau tarafından ortaya atılan bu yöntem kısaca Pap smear olarak bilinmektedir. Bu test dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle sitolojik olarak değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Gecikmiş maturasyon, nükleer atipi, parakeratozis, hiperkeratozisin yanı sıra yüksek dereceli sitolojik değişiklikleri yansıtması açısından invaziv serviks kanserlerinde erken tanı şansı sağlayabilir. Tarama ve muayene sonucu şüpheli bölgeden alınan doku örneğinin patolojik olarak incelenmesi esasına dayanan yöntem histolojik inceleme dir ve tanı için gereklidir. Ancak bu tekniklerin HPV duyarlılığı düşük olduğundan kesin tanı için immunolojik veya nükleik asit tanı yöntemleri kullanılmaktadır (39,40,41).

2.6.2.5. Moleküler Teknikler

HPV varlığının belirlenmesi için iki ana teknik bulunmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) yöntemleridir.

2.6.2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Nükleik asitlerin in-vitro koşullarda replikasyonu için geliştirilmiş çok yaygın olarak kullanılan bir test tüp sistemidir. Hedef DNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna izin verir. PCR amplifikasyonu sonunda hedef DNA logaritmik olarak artar ve 30 döngü sonrasında 1 milyondan fazla hedef DNA oluşturulur (42).

2.6.2.7. Hybrid Capture Testi

İki çeşidi bulunmaktadır. Bunlar birinci jenerasyon hibrid yakalama tüp testi (HCT) ve yeni olan hibrid yakalama II (HCII) testidir. Her iki test de kullanılarak yüksek riskli HPV tipleri gruplar halinde saptanabilir (43).

Hibrit Yakalama II (HC II) Testi, örneklenmemiş doku DNA'sında kullanılmaktadır ve örneklerde viral DNA'nın bir miktar nicelleştirilmesine izin vermektedir.(44)

2.6.2.8. HPV mRNA' sının Belirlenmesi

Yüksek riskli HPV tiplerinde E6/E7 mRNA tespitinin, HPV-DNA testinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir (45).

Servikal sitoloji ve HPV testleri sayesinde özellikle gelişmiş ülkelerde servikal kanserlerin mortalite ve morbiditesi önemli ölçüde azalmıştır. İlk servikal taramaya 21 yaşında başlayıp 65 yaşında taramaya son verilebilir ya da HPV tarama testlerine 30 yaşından sonra başlanıp 65 yaşına kadar yapılabilir (46).

30 yaşından küçük kadınlarda HPV testi primer tarama için endike değildir. Çünkü 30 yaşın altında geçici HPV enfeksiyonu ve servikal patolojiler sıktır. HPV testi ayrıca total histerektomi sonrası kadınlarda kullanılmak üzere FDA onaylı değildir. Düşük riskli HPV testi için artık herhangi bir klinik gösterge yoktur; Bunu yapmak, uygun olmayan masraflara, ileri değerlendirme ve gereksiz tedaviye yol açabilir (39).

2.7. Korunma ve Tedavi

HPV'den primer korunma, enfeksiyon oluşmaması için, seksüel risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasını ve profilaktik aşı uygulanmasını içermektedir (47).

HPV'den korumak için gerek cinsel sağlık yönetimi, gerekse aşılar hakkında toplumun yeteri kadar bilgilendirilmesi gerekmektedir. Cinsel davranışta ki bazı tutumlar kadının HPV ile temas riskini artırır. Bunlar cinsel hayatın erken yaşta aşılaması, birden fazla cinsel partner, korunmasız cinsel ilişkidir (48).

Kondom, cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve HPV'nin bulaşmasını azalttığı içi serviks kanseri oluşma olasılığını azaltabilir. İnvaziv kanser gelişimi ile kondom kullanımı arasındaki bağlantıları inceleyen araştırmaların bir kısmında kondom kullanımının kanser gelişimine etkisiz olduğu, bir kısmında ise koruyucu olduğu belirtilmiştir (51). HPV genellikle kondomun temas ettiği bölgelerde olacağı için yayılımı ve bulaşı önlemede önemlidir ancak bazen yanlış kullanım, bazen de kondomla temas bölgesi dışındaki lezyonlarda HPV bulaşı olabilmektedir (49).

Virüsü taşıyacak, yayılımını sağlayacak riskli kişilerin tespit edilmesi, bu kişilerin ve partner/partnerlerinin de değerlendirilmesi gerekirse tedavi edilmesi, hamile ve yenidoğanların değerlendirilmesi, genital bölge temizliğine önem verilmesi hastalara aşılar hakkında danışmanlık verilmesi, HPV' den korunmada ile mücadelede önemli basamaklardır.

HPV ve neden olduğu hastalıklar ile HPV aşıları hakkında toplumun bilgilendirilmesi koruyucu hekimlik açısından önemlidir ve bu konuda sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir.

2.8. Aşılar

HPV, en fazla seksüel temasla bulaşan hastalıktır ve serviks kanserlerinin %99,7 gibi oldukça fazla miktarı HPV ile ilişkilidir (50).

Serviks kanserinin gelişmiş ülkelerdeki görülme oranı kadın kanserlerinin %3,6 iken gelişmemiş ülkelerde ise bu değer yaklaşık %15'tir (51).

Profilaktik aşılama viral enfeksiyonların en etkili kontrolünü sağlamaktadır ve profilaktik HPV aşılarının geliştirilmesi son 20 yılın HPV ye karşı kazanılmış bilimsel zaferlerinden biridir (52). HPV aşısının çok düşük antikor seviyeleri bile HPV'nin servikal epitel hücresine girişini önlemektedir (53).

Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi (FDA) tarafından da kabul edilen ilk aşılar Merck Sharp & Dohme (MSD) firmasının HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerine karşı etkili suş içeren quadrovalan Gardasil® aşısı ile, GlaxoSmithKline (GSK) firmasının HPV 16 ve 18 tiplerine karşı etkili suş içeren bivalan Cervarix® aşısıdır. 2014 yılında MSD firması tarafından 9vHPV aşısı Gardasil-9® , (Gardasil-p) piyasaya sürüldü. Hem Gardasil-9® aşısı hem de Gardasil®, HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilgili olarak benzer bir immünojenisite profiline sahiptir, Ancak Gardasil-9® Gardasil®'e ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 tipleri ile ilgili enfeksiyon, bu suşlara bağlı sitolojik anormallikler ve yüksek dereceli servikal lezyonları önler. Gardasil-9® aşısı potansiyel olarak daha geniş kapsam alanı sağlayabilir (54).

İlk iki aşının servikal preinvaziv lezyonlardan neredeyse %100 oranında, gelişecek serviks kanserlerinden %70 oranında koruduğu gösterilmiştir Üçüncü aşı olan Gardasil-9® dünya çapında servikal kanser vakalarının %90'ını önleyebilecektir (54, 55). Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için lisanslı HPV aşılarının özellikleri Şekil 3'te sunulmuştur.

Karakteristik	Bivalent (2vHPV) [-]	Dörtdeğerli (4vHPV) [±]	9 değerli (9vHPV) [§]
Marka adı	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
VBT'ler	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Üretici firma	GlaxoSmithKline	Merck ve Co, Inc	Merck ve Co, Inc
İmalat	L1 kodlayan rekombinant bakülovirüs ile enfekte *trichoplusia ni* böcek hücre hattı	L1 ifade eden *Saccharomyces cerevisiae* (Fırıncı mayası)	L1 ifade eden *Saccharomyces cerevisiae* (Fırıncı mayası)
Adjuvan	500 μ g alüminyum hidroksit, 50 μ g 3-0-desasil-4 ′ monofosforil lipit A	225 μ g amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat	500 μ g amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat
Doz başına hacim	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Yönetim	Kas içi	Kas içi	Kas içi

Kısaltma: L1 = HPV majör kapsid proteini; VLP = virüs benzeri parçacıklar.

Şekil 3. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için lisanslı üç insan papilloma virüsü (HPV) aşılarının özellikleri (56).

HPV enfeksiyonunu ve sonuçta serviks kanser gelişimini önleyen aşılar, ideal olarak HPV kapsid (dış kılıf) bölümüne ait proteinler içermelidir, çünkü konağın bağışıklık sistemi bu antijenleri tanır. HPV virüsünün kapsidi L1 ve L2 proteinleri olmak üzere iki ana proteinden oluşur: L1, virüs kapsidinin başlıca bileşeni olup, virüs kılıfının %90-95'ini oluşturur ve ileri derecede imminolojiktir. L1'e karşı oluşan antikorların HPV enfeksiyonuna karşı korunmada önemli rol oynadığı saptanmıştır. Aşı ile bağışıklık sağlanırken, doğal enfeksiyonlarla bağışıklık sağlandığı gösterilememiştir (57).

Her üç aşı rekombinant protein ekspresyonu yöntemi ile üretilir ve virüs DNA'sı içermezler. Rekombinant virüs-benzeri parçacıklar, gerçek virionlar dan morfolojik olarak ayırt edilemezler ve böylece konakta humoral immün yanıta neden olurlar. HPV aşısının immün yanıtı HPV' nin oluşturduğu enfeksiyondan daha fazladır. Bunun sebebi HPV enfeksiyonun viremiye neden olmadan epitele sınırlı kalması iken aşının ise sistemik olarak immün yanıta neden olmasıdır. Her üç HPV aşısı insanlara 3 doz halinde ve 6 aylık süre içerisinde intramüsküler (IM) olarak önerilmektedir. Cervarix® 0. (ilk aşılama), 1. ve 6. aylarda; Gardasil® ve Gardasil9® 0. (ilk aşılama), 2. ve 6. aylarda yapılmalıdır. HPV aşıları tetanoz, difteri, boğmaca aşısı, influenza ve hepatit B aşısı gibi aşılarla aynı zamanda uygulanabilir. HPV aşısının yapılması HPV ile temastan önce tavsiye edilmektedir (58).

Gardasil-9® aşısının piyasaya sürülmesi ile Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu (ACIP) kılavuzları ve aşı politikaları önemli ölçüde değişmiştir. Son birkaç yılda, uygun popülasyonlardaki genel aşı uygulama oranları artmış olmakla birlikte, diğer adolesan aşılarına göre hala düşük kalmaktadır (59).

Gardasil-9® aşısı için yapılan bir çalışmada, geleneksel üç dozluk programı alan 16-26 yaşlarındaki kadınlara ve iki doz aşı alan 9–14 yaşlarındaki ergenler arasında aşıya karşı oluşturulan immünolojik yanıt (immünoglobülinler) titreler karşılaştırılmış ve iki doz aşı alan ergenlerde daha yüksek titrede antikor yanıtı elde edildiği saptanmıştır. Dokuz ile on dört yaş arası ergenler için iki dozluk bir programın günümüzde uygulanmaya başlanması aşılama programlarının uygulanmasına kolaylık sağlayacaktır (60).

Gebelikte aşılama önerilmez. Ancak ölü aşı olduğu için aşılama durumunda teratojen değildir. Emziren kadında bebeği etkilemez. Yan etki açısından güvenli bir aşıdır. Günümüzde koruma etkisinin 10 yıl süreceği ve ek doza ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir. HPV aşıları ile aşılanan bireylerin servikal kanser tarama programları da devam etmelidir (61,62).

2.8.1. HPV Aşılarının Kullanımı İçin Öneriler

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu (ACIP),

1. 11 veya 12 yaşlarında rutin HPV aşısı önermektedir.
2. Aşılama serileri 9 yaşından itibaren başlayabilir.
3. Aşılama, 13 ila 26 yaş arasındaki kadınlarda ve daha önce aşılanmamış veya 3 dozluk seriyi tamamlamamış 13 ila 21 yaşlarındaki erkekler için önerilmektedir.
4. 22–26 yaş arası erkekler aşılanabilir.

5. 26 yaşından itibaren biseksüel/homoseksüel erkekler ve daha önce aşılanmamış veya 3 dozluk seriyi tamamlamamış immün sistemi baskılanmış kişiler (HIV enfeksiyonu olanlar dahil) (63).

2.8.2. Aşının Yan Etkileri

Aşının en yaygın yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik ve kızarıklık vardır. Erkeklerde enjeksiyon bölgesi ile ilgili yan etki daha az olmuştur (63,64).

Amerikalı kızlarda rutin uygulamanın ilk beş yılında 40 milyondan fazla hastaya Gardasil® uygulanmıştır. Az sayıda anaflaksi vakası ve aşıya özgü başka herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir (65).

2.8.3. Aşıya Karşı Önyargılar ve Aşılar Hakkında Toplumun Bilgilendirilmesinin Önemi

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HPV aşılama oranları, benzer güvenlik profillerine sahip diğer rutin çocukluk aşıları ile karşılaştırıldığında hayal kırıklığı yaratmaktadır. Bunun nedeni başlıca ebeveynlerin özellikle aşının güvenliği ile ilgili kaygılarıdır. 2016 yılında yapılan bir araştırmada aşılanmamış ergenlerin anne-babalarının aşılamayı desteklememe sebeplerinden aşı güvenliği; en yaygın ikinci neden olmuştur (66).

Vietnam'da yapılan bir çalışmanın sonuçları da bunu destekler biçimdedir. Bu çalışmada katılımcıların HPV aşısını yaptırmak istememelerinin en sık nedenleri erkek olmak (%33.3), aşının yüksek maliyetli olması (%38.2) ve aşının gereksiz (%34.5) olarak görülmesidir (67).

HPV immünizasyonunun gelecekteki başarısı, aşılama için uygun olan bireylerin ya da ailelerinin aşı yaptırma konusunda gönüllü olmasına ve sağlık personelinin hizmet verdiği gruba aşı yaptırmayı önermesine bağlıdır. Benzer şekilde, yapılan çalışmalar, sağlık personelinin HPV aşılarını destekliyor olmasının, aşının kabul edilebilirliğini artıran ana neden olduğunu göstermektedir (68). Mevcut programlar sadece kadınlara aşı yapılmasını destekliyor, bu programların hem kadın hem erkek hemde özel popülasyonları kapsayacak şekilde genişletmesi HPV aşısının uygulanabilirliğini ve önyargıları kırmaya yardımcı olabilir (69).

Profilaktik HPV aşılama programları 40'ın üzerinde ülkede uygulanmaktadır. Avustralya, Nisan 2007'de quadrivalan HPV aşısı ile ulusal aşılama programını uygulayan ilk ülke oldu (70) Profilaktik HPV aşılaması için önerilen aşılama çizelgeleri ve HPV aşılarının bir özeti Tablo 4'te verilmiştir.

Gruplar	Bağışıklama Takvimi	Aşı (lar)
Sağlıklı [1] nolu [1] (9 yaşından [1] 15 yaşına kadar [2])	2 veya 3 doz programı	HPV2 veya HPV4 veya HPV9
Sağlıklı [1] kız ve kadınlar (15 yaş ve üzeri)	3 [2] doz programı	HPV2 veya HPV4 veya HPV9
Sağlıklı [1] erkek (9 yaş arasında en az 15 yıl için [3])	2 veya 3 doz programı	HPV4 veya HPV9
Sağlıklı [1] erkek ve erkekler (15 yaş ve üstü)	3 [3] doz programı	HPV4 veya HPV9
İmmün yetmezliği olan bireyler ve immün yetmezlik HIV ile enfekte kişiler	3 doz programı	Dişiler: HPV2 veya HPV4 veya HPV9
		Erkekler: HPV4 veya HPV9

[1] İmmün yetersiz, HIV virüsü bulaşmamış.

[2] İlk doz 9 yaş ve 15 yaşından küçük olan 15 yaş ve üstü sağlıklı kız ve kadınlar için 2 dozluk bir HPV2 veya HPV4 aşısı çizelgesi yeterlidir.

[3] HPV4 aşısının 2 dozluk bir programı, ilk dozun 15 yaşından küçük ve 15 yaşından küçük olduğu, 15 yaş ve üstü erkek ve erkekler için yeterlidir.

Tablo 1 - Kısaltmalar

HPV2 = bivalent insan papillomavirüs aşısı
HPV4 = dört değerlikli insan papillomavirüs aşısı
HPV9 = 9-valanslı insan papilloma virüsü aşısı

Şekil 4. Canada bağışıklama klavuzu (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın birinci amacı, gelecekte hem koruyucu hem de tedavi edici sağlık hizmetlerinde görev alacak tıp fakültesi öğrencilerinin HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeylerinin ve tutumlarının araştırılmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı ise klinik öncesi dönemde (Dönem I-II ve III) ve kliniklerde eğitimine (Dönem IV, V ve VI) devam eden tıp fakültesi öğrencilerinin HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeylerinin karşılaştırılarak öğrenim süreçlerindeki etkinlik değerlendirilecek ve daha etkin eğitim vermek için kullanılması gereken kaynak ve yöntemler belirlenecektir.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair, 02/04/201 Tarihli 26379996/82 nolu onayı ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 10.04.2018 tarihli 1225 nolu onayı ile başlamıştır.

3.3. Araştırma Bölgesi

Araştırma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 – 2018 öğrenim döneminde öğrenim gören tıp fakültesi öğrencileri üzerinde yapılmıştır.

3.4. Araştırma Tipi

Bu araştırma, tanımlayıcı tipte kesitsel bir çalışmadır.

3.5. Araştırma Evreni

Araştırma evrenini, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 – 2018 öğrenim gören toplam 1850 tıp fakültesi öğrencisi oluşturmaktadır.

3.6. Araştırmanın Örneklemi

Araştırma için örneklem seçilmemiş olup Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 – 2018 öğrenim gören en az 300 tıp fakültesi öğrencisine ulaşılması planlanmıştır.

3.7. Araştırma Kabul Kriterleri

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 – 2018 öğrenim gören toplam 340 tıp fakültesi öğrencisi çalışmaya dahil edilmiştir.

3.8. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2017 – 2018 öğrenim gören tıp fakültesi öğrencilerinden ulaşılamayanlar ve çalışmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.9. Araştırma Katılım Oranı

Araştırmada ulaşılması planlanan 300 tıp fakültesi öğrenciden hedef sayısının üzerine çıkılarak 340 öğrenciye ulaşılmıştır. Ulaşılan tıp fakültesi öğrencilerinin ise tümü çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

3.10. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri: HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi ile HPV aşıları hakkındaki tutum.

Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri: Yaş, cinsiyet, tıp fakültesindeki öğrenim dönemi, medeni durumu, seksüel aktif olup olmadığı, HPV hakkındaki bilgi düzeyi (bulaş yolu, insan sağlığı üzerine etkileri ve bu bilgiye nereden ulaştığı), HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi (aşıların hedef popülasyonu, aşılamanın ne zaman, kaç doz ve ne sıklıkla yapılması gerektiği, ve bu bilgiye nereden ulaştığı), HPV aşılarından herhangi birini yaptırıp yaptırmadığı, yaptırmadıysa ve yaptırmayı düşünüp düşünmediği, gelecekte hastalarına HPV aşılarını önerip önermeyeceği, HPV ve HPV aşıları hakkında daha fazla bilgiye sahip olmak isteyip istemediği ve istiyorsa bu bilgiye hangi kaynaklardan ulaşmak istediği.

3.11. Araştırmanın Veri Kaynakları

Veriler, anket yöntemi ile toplanmıştır. Anket formları açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşan toplam 19 sorudan oluşmaktadır. Anket toplam dört bölüm içermektedir. İlk bölüm katılımcıların sosyo-demografik özelliklerini incelemektedir ve toplam beş sorudan

oluşmaktadır. İkinci bölüm katılımcıların HPV ve HPV'nin insan sağlığı üzerindeki etkilerini incelemektedir ve toplam dört sorudan oluşmaktadır. Üçüncü bölüm katılımcıların HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeylerini incelemektedir ve toplam beş sorudan oluşmaktadır. Son bölüm ise katılımcıların HPV aşıları hakkındaki tutumlarını incelemekte olup toplam beş sorudan oluşmaktadır. Araştırma anket formu Tablo 1'de sunulmuştur.

3.12. Anket Formu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Human Papilloma Virüs ve Aşıları Hakkındaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Sayın Katılımcı,

Bu araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören siz değerli hekim adaylarımızın yaklaşık 5 – 10 dakika arasında cevaplandırabileceği sorulardan oluşan bir anket çalışmasıdır.

Anketimizde kimlik bilginiz istenmeyecektir. Human Papilloma Virüs ve aşıları hakkındaki bilgi düzeyinin sorgulanacağı bu ankete vereceğiniz bilgiler eğitim ve bilimsel araştırma amacı ile kullanılacak, ayrıca bilimsel yayın haline getirilecektir. Yapılan bu araştırma siz katılımcılara herhangi bir parasal yük getirmeyecektir.

Katılım tamamen gönüllülük esasında dayanmaktadır. Katılımı kabul etseniz bile istediğiniz anda anketi yanıtlamayı bırakarak vazgeçebilirsiniz. Anketi bir kez doldurduktan sonra araştırmadan verilerinizi çekmeniz mümkün olmayacaktır.

Çalışmaya yaptığınız katkıdan dolayı teşekkür ederiz.

Araştırmanın Anket Formu

1	**Yaşınız:**			
2	**Cinsiyetiniz** **:** Kadın □ Erkek □			
3	**Tıp Fakültesinde kaçıncı sınıftasınız?**			
	3. sınıf ve altı □	4. sınıf □	5. sınıf □	6. sınıf □
4	**Medeni haliniz nedir?**			
	Bekar □	Evli – birlikte yaşıyor □	Boşanmış – dul – ayrı □	
5	**Daha önce cinsel birlikteliğiniz oldu mu?**			

	Evet □	Hayır □
6	**Human Papilloma Virüs ve insan sağlığı üzerine olan etkileri hakkında bilgi sahibi misiniz?**	
	Evet □ (Cevabınız evet ise 9, 10 ve 11. soruları yanıtlayınız.)	Hayır □ (Cevabınız hayır ise 12. soruya geçiniz.)
7	**Human Papilloma Virüs ve insan sağlığı üzerine olan etkileri hakkında hangi kaynak veya kaynaklardan bilgi sahibi oldunuz? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Fakülte öncesi eğitim sürecimde Fakültedeki eğitim sürecimde Dernek, toplantı veya öğrenci toplulukları aracılığı ile Yazılı veya görsel basın aracılığı ile İnternet aracılığı ile Sağlık çalışanları vasıtası ile (doktor, hemşire...) Diğer (.....)	
8	**Human Papilloma Virüs insanlar arası bulaş yolu nasıldır? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Kan yoluyla Cinsel ilişki ve yakın temasla Hem cinsel ilişki hem kan yoluyla Solunum yolu ile Bilmiyorum Diğer (.....)	
9	**Human Papilloma Virüs' ün insanlar sağlığı üzerine olan etkileri nelerdir? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Herhangi bir etkisi yoktur Ciltte kondilom (siğil) benzeri yapılara neden olur Bazı kanser türleri (üreme sistemi, sindirim sistemi, solunum ve baş – boyun sistemi gibi) ile ilişkilidir Diğer (.....)	
10	**Human Papilloma Virüs Aşıları hakkında bilgi sahibi misiniz?**	
	Evet □ (Cevabınız evet ise 13, 14, 15, 16 ve 17. soruları yanıtlayınız.)	Hayır □ (Cevabınız hayır ise 18. soruya geçiniz.)
11	**Human Papilloma Virüs aşıları hakkında hangi kaynak veya kaynaklardan bilgi sahibi oldunuz? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Fakülte öncesi eğitim sürecimde Fakültedeki eğitim sürecimde Dernek, toplantı veya öğrenci toplulukları aracılığı ile Yazılı veya görsel basın aracılığı ile İnternet aracılığı ile Sağlık çalışanları vasıtası ile (doktor, hemşire...) Diğer (.....)	
12	**Human Papilloma Virüs aşıları kimlere önerilmektedir? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)**	

	Erkeklere Kadınlara Sağlık çalışanlarına Seks işçilerine Diğer (.....)	
13	**Human Papilloma Virüs aşılarının ne zaman yapılması önerilmektedir? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Bebeklik döneminde Çocukluk döneminde Adölesanlarda (ergenlik döneminde) Seksüel temas başlamadan önce Seksüel temas başladıktan sonra İstenildiği takdirde her zaman Diğer (.....)	
14	**Human Papilloma Virüs aşılarının kaç doz yapılması gerektiğini biliyor musunuz?**	
	Biliyorum □ (.....)	Bilmiyorum □
15	**Human Papilloma Virüs aşılarından birini yaptırdınız mı?**	
	Evet □	Hayır □
16	**Bir önceki soruya cevabınız "Hayır" ise Human Papilloma Virüs aşılarından birini yaptırmayı düşünür müsünüz?**	
	Evet □	Hayır □
17	**Human Papilloma Virüs aşılarından birini çevrenize veya hastalarınıza önerir misiniz?**	
	Evet □	Hayır □
18	**Human Papilloma Virüs ve aşıları hakkında tıp öğrencilerine daha fazla bilgilendirme yapılmasını ister misiniz?**	
	Evet □	Hayır □
19	**Bir önceki soruya cevabınız "Evet" ise sizlere hangi yol veya yollarla sizlere bu bilgilendirmenin yapılmasını istersiniz? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz!)** Fakülte eğitim müfredatı yoluyla Dernek, toplantı veya öğrenci toplulukları aracılığı ile Yazılı veya görsel basın aracılığı ile İnternet aracılığı ile Diğer (.....)	

3.13. Araştırmayı Uygulayanlar ve Uygulama Şekli

Çalışmanın verileri, bir araştırma görevlisi tarafından toplanmıştır. Veri toplama sırasında anket formları, araştırma görevlisi kendini tanıttıktan sonra, çalışmayı ve amacını anlatarak ve gönüllülük esasına uygun olarak, katılmayı kabul eden tıp fakültesi öğrencilerine önceden hazırlanan zarflar içerisinden kapalı olarak verilmiş ve kapalı olarak toplanmıştır. Çalışmaya katılan katılımcıların, isim veya kişisel kimlik verileri kesinlikle istenmemiştir. Bu şartların gözetilmesi ile katılımcıların sayısının artması ve sorulara daha rahat cevap vermeleri amaçlanmıştır.

3.14. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma ile sunulurken, kategorik veriler sayı (%) ile sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Tüm testlerde $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 340 tıp fakültesi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 21,4 ± 2,6 yıl olup katılımcıların araştırılan sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tıp fakültesi öğrencilerinin bazı sosyo-demografik özellikleri

Sosyo-demografik parametreler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	193 (56,8)
Kadın	147 (43,2)
Tıp fakültesi dönem	
Dönem üç ve altı	197 (57,9)
Dönem dört	64 (18,8)
Dönem beş	49 (14,4)
Dönem altı	30 (8,8)
Medeni durum	
Evli	5 (1,5)
Bekar	335 (98,5)
Seksüel aktiflik	
Evet	60 (17,6)
Hayır	280 (82,4)

Katılımcılara HPV hakkında bilgilerinin olup olmadıkları sorulduğunda 216 (%63,5) katılımcı bilgi sahibi olduğunu, 124 (%36,5) katılımcı ise bilgi sahibi olmadığını belirtmiştir. HPV hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten katılımcıların HPV'nin bulaş yolu hakkında verdikleri cevaplar incelendiğinde, 122 (%57,4) katılımcının HPV'nin seksüel temas ile bulaştığını bildiğini, kalan 92 katılımcının ise HPV'nin bulaşma yolu hakkında ya yetersiz bilgi düzeyine sahip olduğu ya da bilmediği görülmüştür. Katılımcıların HPV'nin insan sağlığı üzerine olan etkilerine verdikleri cevap incelendiğinde ise, 144 (%66,7) katılımcının konu hakkında tam olarak bilgi sahibi olduğu (kondilom ve kanser), kalan 72 (%33,3) katılımcının ise yetersiz veya yanlış bilgi sahibi olduğu görülmüştür. Diğer taraftan katılımcıların HPV hakkında en fazla bilgi edinme yolunun fakülte öğrenim süreci 126 (%58,3) olduğu tespit edilmiştir. HPV hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten katılımcıların HPV'nin bulaşma yolu ve insan sağlığı üzerine olan etkileri ile HPV hakkında bilgiyi nereden elde ettikleri ilgili sorulara verdikleri yanıtlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. HPV hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten 216 tıp fakültesi öğrencisinin HPV ile ilgili olarak verdikleri yanıtlar

HPV hakkındaki bilgi düzeyi ve edinim yolları	n (%)
HPV bulaş yolu nasıldır?	
Cinsel temas	122 (57,4)
Kan ve kan ürünleri	1 (0,5)
Solunum yolu	5 (2,3)
Hem seksüel temas, hem de kan ve kan ürünleri	76 (35,2)
Hem seksüel temas, kan ve kan ürünleri, hem de solunum yolu	2 (0,9)
Bilmiyorum	8 (3,7)
HPV insan sağlığı üzerine etkileri nelerdir?	
Hiçbir etkisi yok	1 (0,5)
Kondilom	33 (15,3)
Kanser	38 (17,6)
Hem kondilom hem de kanser	144 (66,7)
HPV hakkında nasıl bilgi sahibi oldunuz?	
Fakülte öncesi öğrenim süreci	20 (9,3)
Fakültedeki öğrenim süreci	126 (58,3)
Dernek, toplantı veya öğrenci toplulukları aracılığı ile	4 (1,9)
Yazılı veya görsel basın aracılığı ile	2 (0,9)
İnternet ve sosyal medya	13 (6)
Sağlık çalışanları aracılığıyla	3 (1,4)
Birden fazla kaynak aracılığıyla	48 (22,2)

Kısaltmalar: HPV: Human Papilloma Virus

Katılımcılara HPV aşıları hakkında bilgilerinin olup olmadıkları sorulduğunda 166 (%48,2) katılımcı bilgi sahibi olduğunu, 174 (%51,2) katılımcı ise bilgi sahibi olmadığını belirtmiştir. HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten katılımcıların HPV aşıları hakkındaki sorulara verdikleri yanıtlar incelendiğinde, 129 (%77,7) katılımcının hem erkeklere hem de kadınlara yapılabileceğini doğru olarak bildiği, kalan 47 (%22,3) katılımcının ise eksik bilgiye sahip olduğu görülmüştür. Katılımcıların HPV aşıları için en uygun olgu seçimine verdikleri yanıtlar incelendiğinde 42 (%25,3) katılımcının konu hakkında tam anlamıyla bilgi sahibi olduğu görülürken, kalan 124 (%74,7) olgunun konu hakkında eksik veya yanlış bilgi sahibi olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten katılımcıların aşı dozları hakkında verdikleri cevaplar incelendiğinde 81 (%48,8) katılımcının aşı dozu hakkında herhangi bir bilgiye sahibi olmadığı, cevabı bildiğini belirten 85 (%51,2) katılımcıdan ise 61 (%71,8) tanesinin doz hakkında tam bilgiye sahip olduğu görülmüştür. HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten katılımcıların HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyleri ve konu hakkında bilgiyi nereden elde ettikleri ile ilgili soruya verdikleri cevaplar Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten 166 tıp fakültesi öğrencisinin HPV aşıları ile ilgili olarak verdikleri yanıtlar

HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi ve edinim yolları	n (%)
HPV aşıları kimlere yapılmalıdır?	
Sadece kadınlara	37 (22,3)
Sadece erkeklere	3 (1,8)
Sadece risk gruplarına (örn: seks işçileri…)	7 (4,2)
Hem kadınlara hem de erkeklere	129 (77,7)
HPV aşıları için en uygun olgular kimlerdir?	
Yenidoğanlar	2 (1,2)
Sadece çocuklar	5 (3)
Sadece ergenler	32 (19,3)
Sadece cinsel yaşamı başlamayanlar	48 (28,9)
Sadece cinsel yaşamı başlayanlar	5 (3)
Cinsel yaşamı başlamamış ergenler	42 (25,3)
İsteyen herkes	32 (19,3)
HPV aşısı kaç doz yapılmalıdır?	
Biliyorum	85 (51,2)
3 doz	61 (71,8)
Diğer	24 (28,2)
Bilmiyorum	81 (48,8)

Kısaltmalar: HPV: Human Papilloma Virus.

Anketimizin son bölümüne katılımcıların verdiği cevaplar incelendiğinde, sadece 9 (%2,6) katılımcı HPV aşılarından birini yaptırdığını belirtmiştir. Ancak, aşı yaptırmayan katılımcılardan 162 (%47,6) tanesi gelecekte HPV aşılarından birini yaptırmayı istediğini belirtmiştir. Diğer taraftan 244 (%71,8) katılımcı HPV aşılarından birini gelecekte çevresine ve hastalarına önereceğini bildirmiştir. Son olarak, 290 (%85,3) katılımcı HPV ve HPV aşıları hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak istediğini belirtmiştir. Bu konuda daha fazla bilgi sahibi olmak isteyen katılımcıların ise yaklaşık yarısı (n = 141, %48) birden fazla yöntemle bilgiye ulaşmayı istediğini belirtirken, bunu sırasıyla fakülte eğitimi (n = 84, %28,6), yazılı veya görsel basın (n = 28; % 9,5), dernek – toplantı - öğrenci toplulukları (n = 23, %7,8) ve internet - sosyal medya (n = 18, % 6,1) takip etmiştir.

Tıp fakültesi öğrencileri klinik öncesi öğrenim alanlar (n = 197, %57,9) ve klinik öğrenim alan öğrenciler (n = 143, %42,1) olarak iki gruba ayrıldığında ise, klinikte öğrenim alan katılımcıların %65,7 (94/143)'si HPV bulaş yolunu doğru olarak bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların % 14,2 (28/197)'si HPV bulaş yolunu doğru olarak bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P < 0,01). Gruplar HPV'nin insan sağlığı üzerine etkileri hakkındaki bilgileri açısından karşılaştırıldığında ise klinikte öğrenim alan katılımcıların % 74,8 (107/143)'ü HPV'nin hem kondilom hem de kanser ile ilişkili olduğunu doğru olarak bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların % 18,8 (37/197)'i HPV HPV'nin hem kondilom hem de kanser ile ilişkili olduğunu doğru olarak bilmişti. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (P < 0,01).

HPV aşıları hakkında klinik öncesi öğrenim alan katılımcılar ile klinik öğrenim alan katılımcıların bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında, klinikte öğrenim alan katılımcıların %63,6 (91/143)'sı HPV aşılarının hem kadınlara hem de erkeklere önerildiğini doğru olarak bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %13,7 (27/197)'si HPV aşılarının hem kadınlara hem de erkeklere önerildiğini doğru olarak bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,01$). Diğer taraftan klinikte öğrenim alan katılımcıların %19,6 (28/143)'sı HPV aşıları için en uygun olguların cinsel yaşamı başlamamış ergenler olduğunu doğru olarak bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %7,1 (14/197)'i HPV aşıları için en uygun olguların cinsel yaşamı başlamamış ergenler olduğunu doğru olarak bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0,01$). Son olarak klinikte öğrenim alan katılımcıların %37,8 (54/143)'i HPV aşılarının üç doz şeklinde uygulandığını bilirken klinik öncesi öğrenim alan katılımcıların %3,5 (7/197)'i HPV aşılarının üç doz şeklinde uygulandığını bilmişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,01$).

5. TARTIŞMA

DSÖ'nün "Dünya Kanser Raporu" (2012) verilerine göre; jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanser türü serviks kanseridir. Servikal kanser tüm yeni kadın kanserlerin yaklaşık % 12 'sini ve tüm dünyada kanser ölümlerinin % 7,5 'ini oluşturmaktadır. 2012'de dünya çapında yaklaşık olarak 528.000 yeni serviks kanseri vakası ve buna bağlı olarakta yaklaşık 266.000 ölüm oldu. (72) Diğer taraftan epidemiyolojik olarak serviks kanseri için en önemli risk faktörü ise yüksek riskli HPV enfeksiyonudur (73).

Son 50 yılda HPV hakkındaki bilgi düzeyinin artması, hem serviks kanseri hem de HPV ile ilişkili diğer ano-genital benign, pre-kanseröz ve kanser lezyonlarının etyopatogenezini anlamamızı sağlamıştır. Geliştirilen HPV aşıları da, HPV ilişkili bu lezyonların önlenmesi açısından büyük bir başarı olarak görülmektedir.

Ancak HPV aşıları ile elde edilebilecek başarı topluma bu bilgiye ulaştırıcak kaynakların hem yeterliliğine hem de sıklığı na bağlıdır. Bu nedenle başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir. Geleceğin hekim adaylarının HPV ve HPV aşıları hakkında bilgi ve tutumlarının öğrenilmesi ise hem bu konuda elde edilebilecek başarıyı ön görmemizi sağlayacak, hem de ülke olarak geliştirilecek stratejileri belirlememizde yol gösterecektir.

Çalışmamız Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören 197'si (% 57,9) klinik öncesinde, 143'ü ise (% 42,1) klinikte eğitim alan toplam 340 tıp fakültesi öğrencisi üzerinde yapılmıştır. Katılımcı öğrencilerin yaş ortalaması 21 iken, % 17,6'sı seksüel olarak aktif olduğunu belirtmiştir. Klinikte eğitim alan öğrencilerin HPV hakkında klinik öncesi öğrencilere göre anlamlı olarak daha fazla bilgi sahibi olduğu görülse de, genel olarak bakıldığında, öğrencilerin sadece % 35,8'inin HPV bulaşı hakkında, % 42,3'ünün ise HPV' nin insan sağlığı üzerine yeterli bilgi sahibi olduğu görülmüştür. Diğer taraftan yine klinikte eğitim alan öğrencilerin HPV aşıları hakkında klinik öncesi öğrencilere göre anlamlı olarak daha fazla bilgi sahibi olduğu görülmüştür. Ancak genel olarak bakıldığında öğrencilerin sadece % 12,3'ünün aşıların hedef popülasyonu hakkında, % 17,9'unun ise aşı dozları hakkında bilgi sahibi olduğu tespit edilmiştir.

Yakın bir zamanda tıp fakültesi öğrencileri üzerine yapılan ve demografik özellikleri çalışmamıza benzer bir çalışmada, Önsüz ve ark.'ları klinikte eğitim alan öğrencilerin sadece % 54'ünün HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtmişlerdir (74). Yazarlar öğrencilerin HPV aşıları hakkında bilgi düzeylerindeki yetersizliğin yanı sıra aşıların uygulama aşamasında da (örneğin doz, cinsiyet vb.) bilgilerinin eksik olduğunu bulmuşlardır (74). Bu bulgular açısından bizim çalışmamız ile Önsüz ve ark.'larının çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Uzman hekimler ve diğer sağlık çalışanlarının HPV ve etkilerini hakkında düzeylerini değerlendiren çalışmalarda yapılmıştır. Örneğin hemşireler üzerine Pınar ve ark.'larının

yaptıkları başka bir çalışmada katılımcıların sadece % 55'inin HPV'nin klinik etkileri hakkında bilgi sahibi olduğunu tespit edilmiştir (75).Yazarlar çalışma sonucunda hemşirelerin HPV ve klinik etkileri hakkında yetersiz bilgi sahibi olduğunu bildirmişler ve bunun nedeninin hemşirelerin fakülte eğitimi sürecince konu hakkında yeterince bilgilendirilmemesini neden olarak göstermişlerdir (75). Sağlık çalışanları üzerine benzer bir çalışma da Yüksel ve ark.'ları tarafından yapılmış; hekimlerin, hemşirelerin ve diğer sağlık personellerinin HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi sorgulanmıştır. Bu çalışmada katılımcıların HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyleri ise sırasıyla %76,6'ya % 65,1; % 74,4'ye % 50 ve % 35,6'ya % 33,5 olarak tespit edilmiştir (76). Bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın ortak sonucu hekim ve hekim dışı sağlık personelinin HPV ve HPV aşıları hakkında yetersiz ve eksik bilgi sahibi olduğudur.

HPV ve HPV aşıları hakkında toplumun bilgi düzeyini inceleyen Ozan ve ark.'larının bulguları ise oldukça dikkat çekicidir (77). Bu çalışmada incelenen 18 yaş üstü 336 kadınların sadece % 33,4'ünün HPV hakkında bilgi sahibi olduğu bulunurken, katılımcıların yarısından fazlasının (% 55,4) HPV aşıları hakkında hiçbir bilgisinin olmadığı tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise Güvenç ve ark.'ı inceledikleri 314 öğrenciden sadece % 55,7 'in HPV hakkında ,% 55,4 'ünün ise HPV aşıları hakkında bilgi sahibi olduğunu tespit etmiştir (78). Oysa ABD'de Ragin ve ark.'nın HPV ve HPV aşıları hakkında bilgi düzeyini inceledikleri bir genel popülasyon çalışmasında katılımcıların %87' sinin HPV ve HPV aşıları hakkında bilgi sahibi oldukları bulunmuştur (79). Bu sonuçlar, sağlık çalışanlarının yanı sıra toplumumuzda da HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyinin gelişmiş ülkelere göre oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan çalışmamıza katılan öğrenciler arasında HPV aşısı uygulamasının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan sadece 9 öğrenci (% 2,6) HPV aşılarından birini yaptırdığını belirtirken kalan öğrencilerin sadece % 47,6'sı gelecekte HPV aşılarından birini yaptırmak istediğini belirtmiştir. Benzer şekilde katılımcı öğrencilerin % 71,8'i HPV aşılarını gelecekte çevrelerine ve hastalarına önereceklerini belirtmişlerdir.

Aile hekimlerini üzerine yapılan bir çalışmada Revanlı ve ark.'ı hekimlerin HPV aşılarını önerme oranının % 59,5 olduğunu tespit etmişlerdir. (80). ABD'de sağlık çalışanları üzerine yapılan bir başka çalışmada ise katılımcıların % 76'sının HPV aşılarını hastalarına önerdikleri belirtmişlerdir.(81). Kanada'da aile hekimleri üzerine yapılan başka bir çalışmada ise katılımcıların %95 'i hastalarına HPV aşılarını önerdiklerini belirtmiştir (82). Elde edilen sonuçlar ülkemizde olduğu gibi diğer ülkelerde de HPV aşılarını önerme oranında farklılıklar olduğunu göstermiştir. Ancak McRee ve ark.'larının da belirttikleri gibi HPV aşılama başarısını etkileyen en önemli faktör hekimler başta olmak üzere sağlık çalışanlarının konu hakkında bilgi düzeyi ve tutumlarıdır (83). Bizim çalışmamız ile benzer bir çalışmada olan Önsüz ve ark.'larının yaptıkları çalışmada katılımcı tıp fakültesi öğrencilerinin % 95,8'i gelecekte HPV aşılarını hastalarına önereceklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada daha yüksek bir oran elde edilmesinin sebebi katılımcı öğrencilerin HPV ve HPV aşıları hakkında eğitim almış, klinikte eğitim alan öğrencilerden oluşmasıdır.(74)

Her ne kadar çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi yetersiz olarak tespit edilse de, öğrencilerin konu hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak istedikleri görülmüştür. Katılımcıların yaklaşık yarısının (% 48) birden fazla kaynak aracılığı ile bilgiye ulaşmak istemesi, öğrencilerin ön yargılardan bağımsız olarak bilgiye ulaşma

amacında olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç, HPV ve HPV aşıları hakkındaki eğitim sürecinin sadece fakülte eğitim süreci ile sınırlı kalmaması, aksine öğrenci toplulukları veya yazılı/görsel basın ile de desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

HPV günümüzde en sık cinsel yolla bulaşan hastalık olarak kabul edilmektedir. HPV nedeni ile oluşan benign, prekanseröz ve malign lezyonlar ise hem toplum sağlığını bozmakta ve hem de ülkemize ekonomik yük getirmektedir. Yaklaşık 10 yıldır kullanımda olan HPV aşılarının ise özellikle bireyler virüs ile karşılaşmadan uygulandığında oldukça etkili olduğu ve gelecekte bu virüs ile oluşan kanserleri önliyeceği düşünülmektedir. Ancak HPV aşılarının beklenen etkinliğe ulaşabilmesi başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının topluma yeterli ve devamlı bilgi vermesi ile mümkün olacaktır. Bu noktada toplum eğitimini üstlenen hekimlerin HPV ve HPV aşıları hakkındaki bilgi düzeyi ve tutumları önem kazanmaktadır.

Çalışmamız hem örneklem sayısı hemde tıp eğitimi gören her dönemdeki öğrenciyi kapsaması açısından da ülkemizde yapılan ilk geniş kapsamlı çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler de üç temel noktada özetlenebilir;

İlk olarak, tıp fakültesi öğrenim sürecinde verilen HPV ve HPV aşıları hakkındaki teorik eğitimin etkili olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler klinikte öğrenim gören öğrencilerin klinik öncesi öğrencilere göre HPV ve HPV aşıları hakkında anlamlı olarak daha fazla bilgiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ancak klinikte öğrenim de gören öğrencilerde dahi bu eğitimin yeterli olmadığıdır.

İkincil olarak, elde ettiğimiz veriler öğrencilerin HPV aşılarını kendilerine, çevrelerine ve gelecekte hastalarına önerme konusunda istenen düzeyde olmadığını koymuştur. Bunun nedeni bilgi eksikliği olabileceği gibi, çalışmamızda inceleme imkânı bulamadığımız sosyo-ekonomik sebepler, dinsel inançlar ve kültürel yaklaşımlar olabilir. Bu konuda öğrencilerin HPV aşılarına karşı olan inanç ve inkarlarını açıklamak için yapılacak yeni çalışmalar ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Son olarak, verilerimiz bizlere tıp fakültesi öğrencilerinin HPV ve HPV aşıları hakkında daha fazla bilgiye sahip olmak istediklerini ve bu amaçlı her türlü iletişim kanalına açık olduklarını göstermiştir. Bizim açımızdan çalışmamızın en yüz güldüren tarafıda budur. Çünkü eğitim devamlıdır ve sürekli tekrarlarla pekiştirilmesi gerekmektedir. Öğrencilerin konu hakkındaki eğitiminin sadece müfredatla sınırlı tutulmaması, öğrenci toplulukları ve yazılı-görsel basın ile pekiştirilmesi başarıyı arttırmak için anahtar olarak görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yakut H, Cetinkaya N. HPV infection during adolescence and hpv vaccination. The Journal of Gynecology–Obstetrics and Neonatology 10(39):1627-1629, 2013.
2. Demir G, Şahin T. Selcuk Universitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgileri Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 4 (3):19-24, 2014.
3. Karabulutlu O, Kılıç M. Üniversite öğrencilerinin cinsel sağlık ve üreme sağlığı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik veSağlık Bilimleri Dergisi; 14:2, 2011.
4. Siyez D, Siyez E. Universite oğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin bilgi düzeylerinin incelenmesi Türk Üroloji Dergisi –Turkish Journal of Urology; 35(1):49-55, 2009.
5. Barut A. Serviks kanserinde erken tanı ve tedavi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. Mart 2000.
6. Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papilloma virüs (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of Advisory Committee on Immunisation Practices. Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):300-4.
7. Topçu S, Ulukol B,Emüler S S, Topçu H O,Peker G C, Dökmeci F, Başkan S. Physicians awareness and approaches to human papillomavirus infection and vaccination Cukurova Med J 2018;43(2):326-331
8. Güvenç G, Akyüz A, Seven M. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşıları ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2012; 54:104-110.
9. McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated humanpapillomaviruses. Curr Opin Virol 2012;2: 459-466.
10. Ozan H, Demir B. Ç, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların human papilloma virüs ve hpv aşısı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Uludag Med J 2011; 37(3):145–148.
11. Smith J S, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. Int J Cancer 2007; 121: 621-632.
12. Demirkaya N. Servikal lezyon saptanan hastalarda thin prep yöntemi ile hpv prevelansının araştırılması. Şişli Etfal Eğitim ve Araştıma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. Uzmanlık Tezi 2009.
13. Syrjanen, S. M,. Syrjanen K. J. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. Ann. Med 1999; 31:175–187.
14. Motoyama S, Ladines-Llave C. A, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis; Kobe J. Med. Sci. 2004; 50: 9-19.
15. Schmitz M, Driesch C, Jansen, L, Runnebaum I.B, & Durst M. Non-random integration of the HPV genome in cervical cancer. Plos One 2012(7); e39632.

16. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
17. Baer H, Allen S, Braun L. Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research. J Community Health 2000; 25: 67-78.
18. Akhan S E. Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. Ankem Derg 2007; 21(ek 2): 96-98.
19. GLOBOCAN 2012 [Online]. International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer estimated ıncidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Availablefrom: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp (Accessed 2015 October 30).
20. Humanpapillomavirus(HPV) http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/ Mart 2018
21. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/2011_Kanser_Istatistikleri_ANA_rapor.pdf
22. United States Cancer Statistics No. 2 CS290182-A DATA BRIEF March 2018 Cancers associated with human papillomavirus by state, 2010–2014 https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm (mart 2018)
23. Orth G, Jablonska S, Favre M, Kruvasan O, Jarzabek-Chorzelska M, Rzesa G. Epidermodisplazya verrüsiformis lezyonlarında iki tip insan papilloma virüsünün karakterizasyonu. Proc Natl Acad Sci US A .1978; 75: 1537-1541.
24. Sakal J W. Virüs İndüklü Tavşan Papillomlarının Karsinomuna Gelişimi Shope, R. E. (1932) J. Exp. Med. 56, 793-822.
25. zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events. Lancet 1982; 2: 1370-1372.
26. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. Servikal karsinomdan bir papillomavirüs DNAsı ve farklı coğrafi bölgelerden alınan kanser biyopsisi örneklerinde görülme sıklığı. Ulusal Bilimler Akademisi ABD Bildirileri. 1983; 80 : 3812-3815.
27. Esposito S, Bosis S, Pelucchi C. Pediatricians knowledge and attitudes regarding humanpapillomavirus disease and its prevention. Vaccine 2007; 25: 6437-6446.
28. Bosch F X, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55: 244–65.
29. Kafkas J Med Sci 2013; 3(3):136–144 • doi: 10.5505/kjms.2013.52724© 2012 Avcı G A, Bozdayı G. Human Papillomavirus. Kafkas J Med Sci. 2013; 3(3): 136-144.
30. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. Front Biosci 2002; 7: 641–649.
31. Khan M J, Castle PE, Lorincz AT. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specifi c HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1072–1079.
32. Genital HPV enfeksiyonu – bilgi formu. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. 2017 https://www.cdc.gov/std/hpv/hpv-Fs-July-2017.pdf 25 temmuz 2017'te erişildi.
33. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:24-31.
34. Shukla S, Bharti AC, Mahata S, Hussain S, Kumar R, Hedau S. Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. Indian J Med Res 2009; 130: 222-33.

35. Liu Y, Chen JJ, Gao Q, et al. Multiple Functions of Human Papillomavirus Type 16 E6 Contribute to the Immortalization of Mammary Epithelial Cells. J Virol 1999;73:7297-307.
36. Hu Z,D Zhu D, Ma D A genome-wide map of HPV in cervical cancer Nature Genetics 2015 ;47:158-163 (2015)
37. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. British Journal of Cancer. 2013;108(6):1332-1339. doi:10.1038/bjc.2013.63.
38. Tekpınar H. Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastaların kanser taramalarına ilişkin yaklaşımlarının değerlendirilmesi Turkish Journal of Family Practice 2018;22(1):28-36.
39. John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Barbara L. Hoffman, Karen D. Bradshaw, F. Gary Cunningham. Williams Jinekoloji, 2010:426-46
40. Bradley J, Barone TM, Mahe C, et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource setting. Int J Gynaecol Obstet 2005; 89: 21-29.
41. Avcı G A, Bozdayı G. Human Papillomavirus. Kafkas J Med Sci. 2013; 3(3): 136-144.
42. İyibozkurt AC, Berkman S. HPV testleri ve HPV tespitinde yeni yöntemler. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik dergisi 2009; 2: 38-41.
43. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. Int J Gynecol Pathol 2000; 19: 16- 28.
44. Lin HP, Wang YP, Chiang CP (2011) Expression of p53, MDM2, p21, heat shock protein 70, and HPV 16/18 E6 proteins in oral verrucous carcinoma and oral verrucous hyperplasia. Head Neck 33:334–340. doi: 10.1002/hed.21452
45. Cuzick J, Arbyn M, Sankanarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine. 2008; 26: 29-41.
46. Tosun M, Malatyaoğlu E. Servikal Kanserlerde Tarama ve Erken Tanı Yöntemleri Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2014;7(4):18-24
47. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 727- 746.
48. Kanbur A, Çapık C. Cervical Cancer Prevention, Early Diagnosis-Screening Methods and Midwives / Nurses Role Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi (2011) 61-72.
49. Yüce K. HPV Infections Transmission and Prevention Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2009;2(1):82-5.
50. Öztürker C, Sönmez G. Endometrium ve serviks kanserlerinde görüntüleme. TRD Sem 2015;3:1–11. https://doi.org/10.5152/ trs.2015.158.
51. Ege S. Gebe Kadınlarda Human Papilloma Virüs sıklığının araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı; 2014.
52. Stanley M. HPV - enfeksiyon ve aşılamaya karşı bağışıklık yanıtı. Bulaşıcı Ajanlar ve Kanser . 2010; 5: 19. doi: 10.1186 / 1750-9378-5-19.
53. Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. Cell Host Microbe 2010;8(3):260-70.
54. Huh W K ,Joura E A , Giuliano AR , Iversen OE, Andrade RP, Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial thelancet11 novamber 2017; cilt 390(10108)2143-2159.

55. Joura E A, Giuliano A R, Iversen O E. 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women N Engl J Med 2015; 372: 711-723.
56. Petrosky E, Bocchini J A, Hariri S, Chesson H, Curtis C R, Saraiya M, Unger EE R, Markowitz L E. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR Morb Mortal Wkly Tem. 2015 Mar 27; 64 (11): 300-304.
57. Tanrıverdi A,Yıldırım G. HPV aşılarının türkiyedeki genel durumu Tajev bülteni mayıs 2008; 2:4-13.
58. Şahbaz A, Erol O. HPV vaccination practice J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:126-130. DOI: 10.4274/tjod.22230.
59. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA ve diğ. 13-17 Yaş Arası Adolesanlarda Ulusal, Bölgesel, Devlet ve Seçilmiş Yerel Alan Aşılama Oranları - Amerika Birleşik Devletleri, 2016.. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Aralık 16; 65 (49): 1405-1408. doi: 10.15585 / mmn0 mm6549a5.
60. Dilley S,Miller K, Huh. HPV vaccination. W. Gynecologic Oncology (2018); 148:3–4.
61. Schneider A, Koutsky LA. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. IARC Sci Publ 1992;119:25–52. [PubMed: 1330914]
62. Markowitz LE , Dunne EF , Saraiya M , Chesson HW , Curtis CR , Gee J , Bocchini JA Jr , Unger ER ; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Tavsiye Numarası 2014 Dec 12; 63 (49): 1182.
63. Petrosky E, Bocchini J A, Hariri S, Chesson H, Curtis C R, Saraiya M, Unger E R, Markowitz L E, Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Mar 27; 64(11): 300–304.
64. Papillomavirus (HPV) Vaccines canada communicable disease report Advisory Committee Statement (ACS) Can Commun DisRep. 2012; 38 (ACS-1): 1–62.
65. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA: Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. Sex Transm Infect. 2009;85:111-115.
66. Rositch AF, Krakow M. Invited Commentary: Moving From Evidence to Impact for Human Papillomavirus Vaccination-The Critical Role of Translation and Communication in Epidemiology. Am J Epidemiol 2018; Jun 1;187(6):1277-1280.
67. Tran BX, Than PTQ, Doan TTN, et al. Knowledge, attitude, and practice on and willingness to pay for human papillomavirus vaccine: a cross-sectional study in Hanoi, Vietnam. Patient preference and adherence. 2018;12:945-954. doi:10.2147/PPA.S165357.
68. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: casecontrol study nested within a population based screening programme in Australia. BMJ. 2014;348:g1458.
69. Quinn S, Goldman RD. Human papillomavirus vaccination for boys. Canadian Family Physician. 2015;61(1):43-46.
70. Güvenç G,, Akyüz A, Seven M. Hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinin human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşıları ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. Gülhane Tıp Derg 2012; 54: 104-110.

71. Canadian Immunization Guide: Part 4 - Active Vaccines Last complete chapter revision :March 2018..
72. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and prevalence Worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (25 Temmuz 2018)
73. Akhan SE. Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. Ankem derg 2007; 21(ek 2):96-98.
74. Önsüz M F, Topuzoğlu A, Bilgi Z, Yılmaz M, Amuk N, Fahridin F. The Evaluation of the Knowledge Levels and Attitudes of Medical Students Who Have Accomplished Obstetric and Gynaecological Diseases Internship in a Medical School about Human Papilloma Virus Vaccine. TAF Prev Med Bull 2011; 10(5): 557-564.
75. Pınar G, Algıer L, Çolak M, Abbasoğlu A. hemşirelerin serviks kanseri ve HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi Aral›k 2007, Cilt 10, Sayı 4, Sayfa 94-98
76. Yüksel B, Şencan H, Kucur S K , Gözükara İ, Seven A, Polat M, Keskin N. The Knowledge And Tendency Of Doctors, Nurses And Hospital Staff Working In Dumlupınar University - Evliya Celebi Research And Training Hospital About Human Papilloma Virus (HPV) İnfections And HPV Vaccination Jinokoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015; Volum: 12, Sayı: 2, Sayfa: 64 - 67.
77. Ozan H, Çetinkaya B, Atik Y, Gümüş E, Özerkan K. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastaların Human Papilloma Virüs ve Hpv Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 37(3): 145-148.
78. Güvenç G , Memnun S, Akyüz A. (2012). Hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinin humanpapilloma virüs enfeksiyonu ve aşıları ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. Gulhane Medical Journal, 54(2), 1-. Jun2012, Vol. 54 Sayı 2, p104-110. (Kontrol No : 2483215)
79. Ragin C ve ark. Knowledge about human papillomavirus and the HPV vaccine – a survey of the general population . Infect Agent Cancer 2009; 4: 1-10.
80. Revanlı R, Yüceer C , Şenol E , Azap A , Erbay A, Çavuş S A ,Karakuş R. Awareness and Attitude of Family Physicians About Human Papilloma Virus and Herpes Zoster Vaccines Klimik Dergisi 2016; 29(1): 15-20
81. McRee AL , Gilkey MB , Dempsey AF .HPV vaccine hesitancy: findings from a statewide survey of health care providers J Pediatr Health Care. 2014 Nov-Dec;28(6):541-9. doi: 10.1016/j.pedhc.2014.05.003. Epub 2014 Jul 10
82. Duval B, Gilca V, McNeil S, Dobson S, Para D, Gemmill M L, Sauvageau C, Lavoie F, Ouakki M, Vaccination against human papillomavirus: A baseline survey of Canadian clinicians' knowledge, attitudes and beliefs Elsevier Vaccine Volume 25, Issue 45, 7 November 2007, Pages 7841-7847
83. McRee AG. HPV vaccine hesitancy: Findings from a statewide survey of health care providers. J Pediatr Health Care 2014;28(6):541-9.