TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDEKİ ASİSTAN HEKİMLERİN HPV AŞISI HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİ

DR. MERVE AKSU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDEKİ ASİSTAN HEKİMLERİN HPV AŞISI HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİ

DR. MERVE AKSU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. TUNCAY MÜGE ALVUR

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 3
KISALTMALAR 5
TABLOLAR 6
ŞEKİLLER 7
1 GİRİŞ ve AMAÇ 8
2. GENEL BİLGİLER 10
2.1 Human Papilloma Virüs (HPV 10
2.1.3. HPV Patogenezi ve İmmünite 12
2.3. HPV Bağışıklaması 19
3.GEREÇ VE YÖNTEM 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇLAR 45
ÖZET 46
ABSTRACT 48
KAYNAKLAR 50

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, güler yüzü, hoşgörüsüyle desteğini her zaman asistanlarına hissettiren, bilimsel, eğitici ve huzurlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan, asistanı olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum sayın Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur 'a,

Eğitim sürecinde birlikte çalıştığımız, yollarımızın kesişmesinden mutluluk duyduğum Kocaeli Üniversitesi aile hekimliği bölümündeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman desteklerini hissettiğim anne ve babama, hayattaki en büyük şansım olan kardeşlerim Ceren Aksu ve Safa Aksu'ya,

Üniversitede tanışıp sonradan edindiğim kız kardeşim, her anlamda her zaman yanımda olmasından mutluluk duyduğum canım arkadaşım Dr. Şerife Sever'e,

Asistanlık süreciyle başlayan dostluğumuzun değişen şehirlere rağmen devam ettiği, güzel kalpli arkadaşım Aysen Ustaömer'e,

Birlikte anılar biriktirdiğim, tez sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Hatice Sarıkaya'ya,

Dünyada iyiliği, güzelliği arttırmaya çalışan tüm insanlara sonsuz teşekkürler…

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi

CYBH: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HPV: Human Papilloma Virus

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

TABLOLAR

Tablo 1. HPV tipleri ve neden oldukları klinikler 17

Tablo 2. HPV aşı türleri ve etkinlikleri 20

Tablo 3. Hekimlerin demografik değişkenleri ve alışkanlıkları 25

Tablo 4. ‘’Serviks kanseri risk faktörleri açısından değerlendiriniz’’ yanıt dağılımı 26

Tablo 5. ‘’Serviks kanseri risk faktörleri açısından değerlendiriniz’’ yanıt dağılımı 26

Tablo 6. Hekimlerin HPV aşı tutumu ile ilgili dağılımları 27

Tablo 7. Hekimlerin serviks kanseri ve HPV ilgili uygun olan ifadeleri dağılımı 28

Tablo 8. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması .. 29

Tablo 9. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile serviks kanseri risk faktörleri önemli bulmanın karşılaştırılması 30

Tablo 10. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile serviks kanseri risk faktörleri önermelerinin karşılaştırılması 31

Tablo 11. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile HPV aşısı yaptırma dağılımı 32

Tablo 12. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile HPV önerme yanıtlarının karşılaştırılması 34

Tablo 13. Hekimlerin toplam doğru sayısı ile sayısal değişkenlerin karşılaştırılması 35

ŞEKİLLER

Şekil 1. HPV'nin yaşam döngüsü. Beyaz oklar: erken E1, 2, 4, 6, 7 ve geç L1, 2 HPV genlerinin ekspresyonu. 13

Şekil 2. Serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma 19

Şekil 3. Dünya genelinde aşı uygulanma durumu 22

Şekil 4. Dünya genelinde aşı programlarında uygulanan aşı türü dağılımı 22

Şekil 5. Dünya genelinde aşı programlarında uygulanan aşı sayısı dağılımı 23

Şekil 6. Dünya genelinde aşı programlarında aşı uygulama yeri dağılımı 23

Şekil 7. Dünya genelinde aşı programlarında aşı uygulama yeri dağılımı 23

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Human papilloma virüsü (HPV); zarfsız, çift sarmallı DNA virüslerinden olup papillomaviridae ailesine aittir. L1(majör) ve L2 (minör) protein yapılarını içeren kapsidlere sahiptir. Bu kapsidler, HPV'nin genomik içeriği konak hücreye aktarır ve HPV yassı hücreli epitelini enfekte ederek enfeksiyon oluştururlar (1).

İnsanlarda görülen kanserlerinin %15'i virüs kaynaklı olup bunların yaklaşık %4,5'i HPV kaynaklıdır. HPV'nin birçok farklı türü bulunmaktadır. HPV, 200'ün üstünde değişik genoma sahip olup, yaklaşık 150'si insanlarda izole edilmiştir (1, 2). HPV genotip olarak ve keşfedildikleri sıra ile numaralandırılmıştır. Onkojenik potansiyele göre 3'e ayrılmıştır. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük risk; HPV 26, 53 ve 66 olası yüksek risk ve HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 8ve 82 yüksek risklidir. En yüksek onkojenik HPV türü 16 ve 18'dir (3). Yüksek riskli HPV tipleri, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser olan serviks kanseriyle yüksek düzeyde ilişkilidir (4). HPV serviks, vajen, vulva, penis, anüs ve orofarenks kanserlerine neden olduğu bilinmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, HPV enfeksiyonları dünya çapındaki tüm kanserlerin yaklaşık %5'inden sorumludur. Tahminen her yıl 625.600 kadın ve 69.400 erkekte HPV enfeksiyonu nedeniyle kanser geliştirmektedir. Servikal kanser vakalarının neredeyse tamamı (%99,7) HPV kaynaklıdır. HPV'nin neden olduğu tüm kanserlerin %80'i serviks kanseridir. HPV enfeksiyonları aynı zamanda anüs (%71-90), vajina (%65-74), penis (%43-63), vulva (%43-74) ve baş ve boyun kanserlerinin (%10-70) büyük bir kısmından da sorumludur. HPV'den korunmak, HPV ile ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak önemlidir. Bu nedenle birincil koruma, risk faktörlerinin azaltılması ve aşı uygulamasını, ikincil koruma HPV DNA testi ve Pap-Smear testi gibi tarama ve erken tanı yöntemlerini içerir (6).

HPV enfeksiyonu bulaşında cinsel temas ana bulaş yoldur. En yüksek HPV enfeksiyonu oranı genç ve cinsel olarak aktif kadınlar arasında görülür (7). HPV enfeksiyonları hem kadınları hem de erkekleri etkiler; cinsel aktif erkek ve kadınların %80'inin yaşamları boyunca en az bir defa virüs ile karşılaşacağı tahmin edilmektedir (2). Buna karşın enfeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir. HPV enfeksiyonlarının %70'i ilk 1 yıl içinde, %90'ı 2 yıl içinde kendini sınırlar (8). HPV risk faktörleri arasında çoklu cinsel partner, riskli partner, küçük yaşta cinsel ilişkiye başlama, kondom yerine oral kontraseptif kullanımı, ırk, düşük sosyoekonomik düzey sigara, sağlıksız beslenme, immünsupresyon gibi faktörler yer almaktadır (9).

Tüm cinsel yolla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi temel korunma kondom olup; HPV aşılarının da geliştirilmesi ile HPV ilişkili kanserler önlenebilir olmuştur (7). HPV aşıları enfeksiyonun bulaşması riskini azaltarak HPV'nin neden olduğu hastalıklara ve kanserlere karşı koruma sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (10). Şu anda HPV tiplerine özgü L1 proteininden hazırlanan, rekombinant DNA teknolojisiyle geliştirilmiş üç tip HPV aşısı vardır (11). Mevcut HPV aşıları profilaktik aşılardır; yeni HPV enfeksiyonu bulaşmasını engellerken önceden bulaşan enfeksiyonun hastalığa ilerlemesini engelleyemez ve hastalığı tedavi edemezler (12). Aşılama için en uygun zaman ilk cinsel temastan öncedir, kadınlarda ve erkeklerde yapılan çalışmalar aşı koruyuculuğunun HPV maruziyetinden önce uygulanıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir (7, 13). HPV enfeksiyonlarının özellikle 15-24 yaş arası kadınlarda ve 40 yaş üstü orta yaşlı kadınlarda en yüksek görülme oranına sahiptir. Bu nedenle HPV bulaş önlemlerine mümkün olduğunca erken başlaması ve uzun süre devam edilmesi gereklidir (7). HPV aşısı 9 yaşından itibaren uygulanabilmektedir, optimum yanıt için 11-12 yaş aralığı önerilmektedir (12). Dünya genelinde ilk doz uygulama DSÖ üyesi ülkelerde %67 oranında iken, üç doz aşılama oranı %53'tür. Sadece beş ülkede üç doz aşılama hedef grupta %90 üstündedir (14).

Serviks kanserinin aşı ile önlenebilen bir kanser olduğunu halkın bilgisine sunmak ve halk tarafından bu bilginin özümsenmesinde hekimlerin görevi büyüktür. Bu nedenle hekimlerin bu konuyla ilgili yetersiz bilgisinin olması topluma da yansıyacağı için üzerinde durulması gereken konulardan biri olduğunu düşünmekteyiz. Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda halkın bilgilendirilmesi hususunda çok önemli konumda olan hekimlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerini tespit etmek ve mevcut eksiklerin nelerden kaynaklandığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Human Papilloma Virüs (HPV)

2.1.1. HPV Tarihçesi

Genital bölgede ve deride görülen siğillerin tarihi oldukça eskidir; İlk HPV bilgileri Antik Yunan ve Roma'dan bu yana bilinmektedir. Roma döneminde yaşayan Uzak Doğu'ya giden askerlerin ülkelerine döndüklerinde penislerinde siğiller görülmüştür. Roma'da görüntüsünden dolayı siğiller farklı isimler almış, M.S. 1. yüzyılda Romada Celsus'un De Medicina kitabında morfolojik olarak üç tipte tanımlanmıştır. Bunlar yalnızca çocuklarda görülen ve sıklıkla kendiliğinden geçen akrokordon; genital bölgede gelişebilen papillomatöz ve oldukça damarlı bir lezyon olan timion; ve günümüzde plantar siğil olarak bilinen mirmisyendir. 15. yüzyılın sonunda Avrupa'da frengi salgını, genital hastalıklara yeni bir ilgi uyandırdı. Anogenital siğillerin sifilis nedenli olduğunu düşündürmüştür. 18. yüzyılda Benjamin Bell siğillerin sifilizle alakası olmadığını bildirmiş ve kondilamatöz anal kanserden bahseden ilk kişi olmuştur. Domenico Rigoni-Stern 1760–1839 yılları arasında Verona'daki kansere bağlı ölüm belgelerini inceleyerek, rahim ağzı kanserine bağlı ölümlerin evlenmiş kadınlara kıyasla; rahibelerde çok nadir olduğunu saptamış ve rahim ağzı kanserini ilk kez cinsel hastalıklarla ilişkilendirmiştir. 19. yüzyılda kondilomların, gonorenin ardından görülmesi bunların gonoreal siğiller olduğunu düşündürmüştür. 1879 yılında Albert Neisser gonokoku keşfetti ve kondilomlu birçok hastada bel soğukluğu enfeksiyonu belirtisi olmadığı ortaya çıktı. Bu durum siğillerin gonoreye bağlı olduğu fikrine son verdi. 1891'de yayınlanan bir makalede, siğilleri olan 11 yaşında bir çocuğun lezyonlarını kazıdıktan bir hafta sonra başparmağında nasıl siğil oluştuğunu açıklamıştır; yaygın siğillerin, cildin bir veya daha fazla noktasına bulaşıcı bir materyalin yerleşmesiyle ortaya çıktığını belirtmiş ve kondiloma akuminata ve yaygın siğillerin etiyolojisinin birleştiği sonucuna varmıştır. 1893 yılında Fransız dermatolog Gémy'nin, kondiloma akuminata ve yaygın deri siğillerinin aynı patolojik etken tarafından meydana getirilmiş olabileceğini öne sürmüştür. 1907'de Dr. Giuseppe Ciuffo tarafından deneysel olarak gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda insanlar üzerinde görülen siğillerinin viral özellikleri tanımlanmıştır. Etkenin virüs kökenli olduğu keşfedilse de tam olarak tanımlanması için uzun yıllar ve pek çok bilim insanının çalışmaları gerekmiştir. Sonraki on yıllarda siğil araştırmalarının birçok alanında bir dizi önemli atılım meydana geldi: cilt siğillerinde HPV parçacıklarının ortaya çıkması, Pap smearlerde ve servikal biyopsilerde koilositoz kavramı, insan papova grubunun keşfi, genital siğillerde HPV parçacıklarının elektron mikroskobik gösterimi, serviksin düz lezyonlarında koilosit atipisinin HPV belirtisi olarak tanımlanması

Alman virolog Herald zur Hausen 1976'da insan papilloma virüsünün serviks kanserinin nedeninde önemli bir rol oynadığı hipotezini yayınladı ve ardından 1983'te HPV16 ve HPV18 tiplerini tanımladı. HPV aşısının geliştirilmesini mümkün kılan devrim niteliğindeki bir çalışma, 2006 yılında ortaya atıldı. Araştırmaları nedeniyle zur Hausen 2008 yılında Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel Ödülü'ne layık görüldü. Yüzyıllar boyunca bilim, insan patolojisinin başlıca nedeni olan HPV'nin incelenmesinde hem klinik hem de terapötik alanlarda kayda değer bir ilerleme kaydetti. Günümüzde çalışmalar son derece virülan olan bu virüsün yayılmasını sınırlamak için esas olarak önleme tedbirlerine (tarama, korunma, aşılama) odaklanması gerekmektedir (6, 15-18).

Yüksek riskli HPV enfeksiyonu sonrası zamanla servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve servikal kanser gelişmesi 1990'lerin sonlarına doğru yürütülen epidemiyolojik çalışmalar sayesinde ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda HPV ile ilgili veriler toplanarak HPV enfeksiyonunun gelişim süreciyle ilgili önemli bilgiler toplandı ve HPV aşılama ve tarama çalışmalarına yönelik oluşturulan sağlık politikalarının temelini oluşturmuştur (19).

2.1.2. HPV'nin Sınıflandırılması

HPV bazal epiteli enfekte eden yüksek ve düşük risk tipleri olan DNA virüs türüdür. Onkojenik olmayan HPV tipleri (düşük riskli) servikal hücrelerde düşük dereceli anormalliklerle ilişkilidir. Genellikle solunum yolu papillomları ve genital siğillere neden olur. En yaygın düşük riskli HPV tipleri 6 ve 11'dir. Yüksek riskli HPV ile ilişki incelendiğinde servikal kanserlerin %99'u, anal kanserin %90'ı, vajinal kanserlerin %70'i, orofaringeal kanserlerin %60'ı ve penil kanserlerin %60' ile ilişkilidir. Yüksek riskli HPV sık görülen tipleri 16 ve 18 olmasına rağmen daha az oranda tip 31, 33, 45, 52 ve 58'de görülmektedir (20)

HPV, Papillomaviridae ailesine ait 200'den fazla alt tipi tanımlanmış olan dairesel, zarfsız, 55 nanometre çapında, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Virüsler genellikle antijenik yapıların göre sınıflandırılırken, HPV DNA yapısına göre gruplandırılırlar. Bunlar, L1 dizi homolojisinin derecesine göre beş cins olarak sınıflandırılır: alfa, beta, gamma, mu ve nu. Beş cinsin tümü kutanöz türleri içerir ve alfa cinsi ayrıca tüm mukozal türleri içerir. Cins içinde türler sayılarla belirtilir (örneğin, alfa-1, alfa-2, beta-3, gama-10). Bu nedenle serotipler yerine genotipler olarak sınıflandırılırlar. Keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılır ve bilinen 200'den fazla tipi tanımlanmıştır. HPV tipleri, keşif sırasına göre numaralandırılmıştır, bu nedenle tip numaralarının cins ve tür tanımlarıyla hiçbir ilgisi yoktur. Sınıflandırmadaki ana etken, majör viral L1 gen bölgesidir. Yeni bir HPV tipi tanımlanması için diğer tiplere göre L1

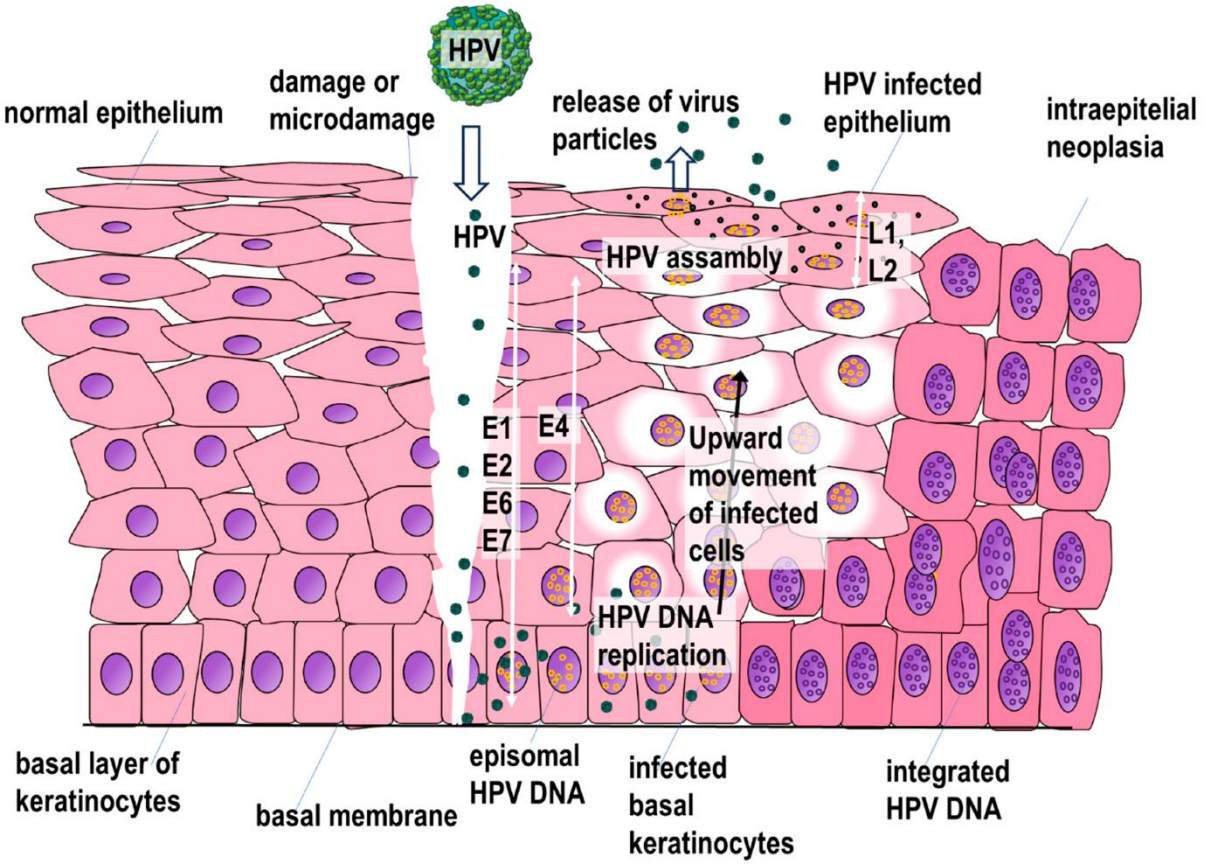
dizisinde %10'dan fazla nükleotid farkı bulunmalıdır. Birçok HPV tipi, tercihen mukozal olmayan cilt yüzeylerini enfekte eder. Bu kutanöz HPV tiplerinin çoğu beta ve gama cinslerindedir. Doğrudan ve dolaylı temas yoluyla bulaşabilirler ve yaygın cilt siğillerine neden olabilirler (21-23)

2.1.3. HPV Patogenezi ve İmmünite

Enfeksiyon, virüsün bazal tabakaya ulaşmasını sağlayan epitelyumdaki bir yara veya mikro hasarı ile başlar. HPV, Sadece bazal tabakanın bölünen keratinositlerini enfekte edebilir. Başlangıçta, majör kapsid proteini L1, bazal membrandaki laminin-332'ye bağlanır. Daha sonra, L1 proteini kallikrein-8 tarafından kesilir ve bu da konformasyonunda bir değişikliğe yol açar. Bir sonraki adım, L1'in epitel veya epidermal bazal tabakanın hücre yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanları ile füzyonudur. L1'deki pozitif yüklü lizin kalıntıları ile negatif yüklü HSPG'ler arasındaki etkileşimle ve ardından siklofilin B'nin etkisiyle L1 ve L2'nin daha fazla konformasyonel değişimi, L2 kapsid proteininin N-terminusunun açığa çıkmasına yol açar. Bu, açığa çıkan L2 parçasının furin tarafından parçalanmasına izin vererek, kapsid proteininin HSPG'lere olan afinitesinde bir azalmaya yol açar. Daha sonra, L2 hücre zarındaki annexin A2 heterotetramerinin S100A10 alt birimine bağlanır ve HPV'nin hücreye klatrin bağımsız endositozuna yol açar (24). Bazı çalışmaların sonuçları, HPV'lerin hücrelere girme şekillerinde farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. HPV 18, 31 ve 45'in penetrasyonu (HPV 16'nın değil) glikozaminoglikanlara (GAG'ler) bağlıdır. Virüsler ile GAG'ler arasındaki etkileşimi engelleyen %15-40 ester-sülfat içeren alglerden elde edilen bir polisakkarit olan karragenan tarafından inhibe edilebilir (6)

Daha sonraki aşamalarda, siklofilinlerin katılımıyla viral DNA kapsidden serbest bırakılır, ancak kapsidin parçalanması muhtemelen tamamlanmamıştır. L1–L2–viral DNA kompleksi sitoplazmik taşıma faktörlerine bağlanır ve Golgi aygıtının yapıları aracılığıyla hücre çekirdeğine doğru taşınır ve mitozun başlangıcında nükleer membran parçalanma anını kullanarak içine girer. Viral DNA, L2 ve muhtemelen L1 içeren veziküller daha sonra mikrotübüller boyunca taşınır, mitotik kromatine bağlanır ve mitozun sonunda viral DNA'yı konak kısıtlama enzimleri tarafından yıkımdan koruyan yeni oluşan nükleer gövdelerinin bir parçası haline gelir. Viral gen transkripsiyonunun başlatılmasının Sp100 dahil olmak üzere bazı PML NB oluşturan proteinlerle etkileşimlerden etkilenmesi muhtemeldir. İlk olarak ifade edilenler, diğer şeylerin yanı sıra viral DNA replikasyonunun aktivasyonuna yol açan HPV E1 ve E2 genleridir (6).

E1 ve E2 proteinleri viral DNA replikasyonunu başlatıp ve aynı zamanda transkripsiyonel aktivatör görevi görür. Virüs erken genleri E5, E6 ve E7 eksprese eder. E5 proteini, bağışıklık tepkisinin kaçmasına neden olur ve büyüme faktörlerine olan hücresel bağımlılığı azaltır ve dolayısıyla hücre proliferasyonunun artmasına yol açar. E6 proteini, tümör supresör protein p53 ile bağlanır ve p53 proteininin bozulmasına neden olur. E7 proteini, Retinoblastom proteini (pRb) ile kompleks bir yapı oluşturur ve ubiquitin-proteazom yoluyla pRb'yi bozar. Daha sonra, virüsün geç genleri ifade ettiği, dairesel viral genomun kopyalanmasını başlaması ve yapısal proteinlerin oluşumu supra-bazal tabakayı enfekte etmeye başlar. Virüs epidermisin veya mukozanın üst katmanlarına ulaştığında, tam viral parçacıklar toplanır ve salınır. Viral kapsid proteinleri (L1 ve L2), farklılaşmaları üzerine hücrelerde virüsü bir araya getirmek için eksprese edilir ve E4 de enfekte hücre üst epitel katmanlarına girdiğinde yaşam döngüsünü tamamlamak için eksprese edilir (25)



Şekil 1. HPV'nin yaşam döngüsü. Beyaz oklar: erken E1, 2, 4, 6, 7 ve geç L1, 2 HPV genlerinin ekspresyonu (25).

HPV enfeksiyonuna karşı konağın savunma yanıtı net olarak anlaşılamamakla birlikte, birçok klinik gözlemin efektif bir immün sistemin HPV enfeksiyonunun çözümünde önemli bir

rol aldığını göstermektedir. Epidermodisplazi verrüsiformis, SCID, yaygın değişken immün yetmezlik, Wisskott-Aldrich sendromu ve ataksi telenjiektazi gibi birincil immün yeterliliklerin verriköz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Şiddetli ve sık HPV enfeksiyonu lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalarda ve HIV enfeksiyonuna sahip olanlarda görülmektedir. HIV enfeksiyonuna sahip kişilerde HPV kaynaklı kutanöz ve anogenital siğiller, kadınlarda servikal intraepitelyal neoplaziler ve homoseksüel erkeklerde anal intraepitelyal neoplaziler ve kanserler yer alır. HIV enfeksiyonu bu hastalıkların insidansını 4 ile 40 kat arasında arttırmaktadır. HIV seronegatifliği olan ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalar karşılaştırıldığında, AIDS olan hastalarda kadınlarda servikste, vulvada ve vajinada, her iki cinste anüste, erkeklerde peniste insitu kanser veya SCC gelişme ihtimali artmaktadır. Bu artışın sebebi CD4 + T lenfosit sayısının azalmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Gebeliğin göreceli olarak immünsüpresyona neden olması nedeni ile HPV insidansı ve şiddetinde artmaya neden olacağı düşünülse bile, gebe olmayan kadınlara kıyasla önemli ölçüde artış olduğu tespit edilememiştir. Bazı araştırma sonuçları doğuştan gelen immünitenin parçası olan Toll benzeri reseptör-9'ün (TLR-9) HPV 16 E6 ve E7 genleri tarafından inhibe olabileceğini göstermiştir. Keratinositler, özellikler TLR-9 patojen ilişkili partikülleri tanıyan toll benzeri reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler; tümör nekroz faktörü-a, vasküler endotelyal büyüme faktörü, IL-5 ve 8, interferonlar gibi çok sayıda sitokin ve kemokin üretimine sebep olur. Bu aktivite artmış lökosit ve anjiyogenez ile ilişkilidir. HPV enfeksiyonu sonrası hücresel ve humoral bir bağışıklık yanıtı gelişir bu yanıtı laboratuvar ile her zaman korelasyonu sağlanması mümkün değildir. L1 ve E7 proteinleri en güçlü antijenler olmakla birlikte, L1 proteinine karşı antikor oluşumu bağışıklama sonrası artar, bu durum mevcut olan aşıların üretilmesinde kullanılmıştır (26)

2.2. HPV Epidemiyolojisi

HPV en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Cinsel aktif bireylerin çoğu hayatlarında en az bir kez HPV ile karşılaşmaktadır. HPV enfeksiyonu yaşanılan bölgeye ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. HPV ile karşılaşma yaşı her geçen gün düşmektedir. Gençlerin bilinçsiz cinsel ilişki yaşamaları HPV ile enfekte olmalarına ve hatta ileride kansere kadar ilerleyen belirti vermeyen kötü prognozalara yol açmaktadır (1, 3). Kadınların yaklaşık yüzde 80'i hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olur (14). 15 yaş üstündeki erkelerin 3'te 1'inin en az bir HPV tipi ile enfekte olduğunu ve 5'te 1'inin yüksek riskli HPV tiplerinden en az biriyle enfekte olduğunu göstermektedir. Bu tahminler HPV enfeksiyonunu kontrol altına

alınmasında ve HPV ile ilişkili hastalık insidansını azaltma çabalarına erkeklerin de dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır (27).

HPV prevalansı Sahra Altı Afrika (%24), Doğu Avrupa (%21,4) ve Latin Amerika (%16,1) en yüksek bölgeler olarak bildirilmiştir (6). Diğer bir çalışmada siyahilerde yüksek riskli HPV prevalansı %33,7 ve Asyalılarda %11,9 olarak saptanmıştır (28). Diğer bir derlemede dünya genelinde HPV prevalansı %32 bulunmuştur. En yüksek prevalans Çin ve Hindistan'da, en düşük prevalans ise Batı Avrupa'da yer alan ülkelerde saptanmıştır. Çalışmada HPV prevalansı az gelişmiş ülkelerde %42,2, gelişmiş ülkelerde %22,6 olduğu görülmüştür (17).

ABD'de HPV ile enfekte en az 20 milyon vaka vardır. Yılda ortalama 6 milyon yeni genital vaka görülmekte ve her sene 35.900 erkek ve kadına HPV kaynaklı kanser tanısı konulduğu bilinmektedir. HPV kadınların yanında erkekleri de enfekte eder ve her 10 kanserden 4'ünden fazlası erkeklerde olur. ABD'de 14.000'den fazla erkek her yıl HPV kaynaklı kansere yakalanır. HPV en sık adolesan ve 25 yaş altı izlenir. Her serviks kanserinin %90'ından fazlası HPV kaynaklıdır. HPV DNA'sı servikal kanserlerin %90,6'sında, anal kanserlerin %91,1'inde, vajinal kanserlerin %75'inde, orofarengeal kanserlerin %70,1'inde, vulvar kanserlerin %68,8'inde, penil kanserlerin %63,3'ünde, oral kavite kanserlerin %32'sinde ve larenks kanserlerinin %20,9'unda tespit edilmiştir. İn situ rahim ağzı kanserinde ise bu oran %98,8 olarak bulunmuştur (29).

Türkiye'de 37.515 kadın ile yapılan bir araştırmada, HPV pozitiflik oranı %3,5 bulunmuş olup, en yüksek prevalansın %4,3 ile 30-34 yaş grubunda olduğu ve en yaygın yüksek riskli tiplerin 16 (%20,7), 51 (%10,8), 31 (%8,7), 52 (%7,1), 56 (%5,7) ile 39 (%5,5),18 (%5,1) olduğu saptanmıştır. HPV pozitif olanlarda sitolojik anormallik %19 olarak saptanmıştır (30). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmaya göre kadınların %23'ü HPV pozitiftir (29). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 2019 yılı Türkiye raporuna göre ülkemizde HPV'ye bağlı gelişen hastalıklarda HPV tip 16 ve 18 prevalansı yaklaşık %4-67 arasında değişmektedir (31).

2.2.1. HPV Risk faktörleri

Erken yaşta cinsel ilişki, birden çok cinsel partner, sünnetsiz erkek partner HPV enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Genç yaşlardan itibaren cinsel açıdan aktif olan ve yaşamları boyunca üç veya daha fazla cinsel partneri olan kadınların HPV 16 ve 18 için yüksek risk altında olduğunu ortaya çıkarmıştır. Düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz beslenme ve kötü hijyen, HPV enfeksiyon rsikini artırmaktadır. Üç ve daha fazla doğum yapan kadınlarda HPV enfeksiyonu riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak, artan hormon seviyeleri ve

bağışıklık sistemindeki değişiklikler nedeniyle hamilelik sırasında HPV enfeksiyonuna duyarlılığın arttığı da rapor edilmiştir. HPV için önemli risk faktörlerinden biri de yaştır. Bu enfeksiyon en sık 18-30 yaş arasındaki cinsel açıdan aktif kadınlarda görülür, ancak 30 yaş üstünde prevalans azalır. HPV'ye bağlı rahim ağzı kanseri öncelikle 35 yaş üstü kadınlarda görülse de enfeksiyonun daha genç yaşlarda ortaya çıktığı ve daha sonraki yaşlarda kanserli lezyonlara dönüştüğü düşünülmektedir. Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımının da HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Hormonal kontraseptif kullanım süresi arttıkça servikal intraepitelyal lezyon gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. HIV, genital herpes, klamidya ve immün baskılayıcılar gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar da HPV enfeksiyonu ve ilerleme riskini artırır. Tütün bileşenleri ayrıca bağışıklık tepkisini bastırır ve servikal hücreler üzerinde mutajenik etkiler göstererek HPV enfeksiyonu riskini artırır. Yüksek riskli HPV pozitif kadınların sigara kullanımına bağlı olarak rahim ağzı lezyonlarına yakalanma riskinin arttığını gösterilmiştir (32)

2.2.2. HPV ile ilişkili sağlık problemleri

HPV enfeksiyon kliniği virüs genotipi, konak immünitesi, lezyon lokalizasyonu, epitelin yapısına göre değişkenlik gösterir. HPV enfekte olan kişilerin %70-90'ında klinik bir bulgu oluşmadan 1-2 yıl içinde vücuttan kendiliğinden atılır. Semptomatik HPV enfeksiyonları çok çeşitlidir (33). HPV enfeksiyonu ciltten temas yoluyla bulaşır ve toplumda kutanöz HPV yaygın görülmektedir. Kutanöz HPV tipleri el ve ayaklarda, bazen de yüzde basit siğiller olarak oluşur. En yüksek insidans 12-16 yaş arasındadır; çocukların %10'unda, yetişkinlerde %3,5 civarında siğil görülmektedir (33, 34). Mukokutanöz tipler onkojenik potansiyellerine bağlı farklı lezyonlar oluşturur. Düşük riskli HPV tipleri benign lezyonlara, anogenital siğillere ve solunum yolu papillomlarına yol açabilir (35). HPV ile ilişkili kanserlere bakıldığında kadınlarda uterus, serviks, ağız, farinks, anüs, vulva ve vajina; erkekler de ağız, farinks, anüs, penis kanserlerine neden olur. Kadınlarda erkeklere göre beş kat daha fazla kanser görülme riski mevcuttur (36).

Nadiren görülen epidermodisplazi verrusiformis, otozomal resesif geçen hücresel immünitedeki defektle karakterize HPV enfeksiyonuna duyarlılığın arttığı genodermatozdur. Güneş gören bölgelerde kütanöz maligniteler görülebilmektedir. Malign transformasyon HPV 5 ve 8 ile ilişkilidir (37).

Penis kanserlerinin %30-50'sinde HPV DNA'sı tanımlanmaktadır. Sistematik bir derlemede penilintraepitelyal neoplazilerde HPV DNA prevalansı %80'dir. En sık görülen onkojenik tip 16 (%68), 6 (%8), 18 (%7) olarak saptanmıştır (38). Penis kanserinde anogenital

bölgede siğil varlığı ve sünnetsiz olma önemli risk faktörüdür. Penis kanserinde penis ağrısı, akıntı, kanama, kötü koku önemli belirtilerindendir. Elle palpe edilen ve gözle görülebilen lezyonlara rastlanılabilir (36).

Anogenital siğiller düşük riskli HPV enfeksiyonu kadınlarda ve erkeklerde anogenital siğillerle neden olur ve %90'ından fazlası HPV 6 ya da 11 ile İlişkilidir. HPV anogenital siğillerin gelişimi enfeksiyon sonrası ortalama kadınlarda 5–6 ay, erkeklerde 11–12 aydır (29)

Servikal kanser vakalarının neredeyse tamamından sorumlu olan HPV, cinsel olarak aktif erkek ve kadınlar arasında en sık görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (29). Globocan veri tabanı incelendiğinde, 2020 yılında, serviks kanserinin kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türü olduğu görülmektedir. Jinekolojik kanser türleri arasında ise ilk sırada bulunmaktadır. Serviks kanser insidansı dünyada yaklaşık 14/100000'dir. Bu oran en yüksek Afrika'da olup, 27/100000'dir. Globocan 2012 verileri incelendiğinde yılda yaklaşık 530.000 yeni serviks kanseri vakası görülmekte iken 2020 verilerine göre yılda yaklaşık 605.000 kadın serviks kanseri tanısı almıştır. Yine aynı raporda yılda yaklaşık 340.000 kadının bu hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Dünyada serviks kanserine bağlı ölüm 6,8/100.000'dir. ABD'de HPV prevalansı yaklaşık %49 bulunmuştur (31). Afrika'da yılda yaklaşık 99.000 yeni serviks kanseri görülmekte ve yaklaşık 60.000 kadın bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Amerika kıtasında ise yılda yaklaşık 83.000 yeni serviks kanseri tespit edilmektedir ve bu hastalıktan yılda yaklaşık 35.000 kadın hayatını kaybetmektedir (39).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2014 yılı Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre, Türkiye'de serviks kanseri görülme oranı prevalansı %2'dir ve serviks kanseri kadın kanserlerinde 10. sıradadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda HPV tip 16 ve 18 prevalansı %4,7, serviks kanserlerinde HPV prevalansı ise %67,6 çıkmıştır (39). Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 verilerine göre ise servikal kanser insidansı 4,3/100000 çıkmış olup kadın kanserlerinde 9. sıradadır. Jinekolojik kanser türleri arasında ise üçüncü sırada yer almıştır (31). Türkiye'de ise yılda yaklaşık 2300 yeni vaka teşhis edilmektedir ve serviks kanseri nedeniyle yaklaşık 1280 kadın hayatını kaybetmektedir. Türkiye'de 15-44 yaş arası kadınlarda kanser nedenli ölümlerde serviks kanseri 8. sırada yer almaktadır (29).

Tablo 1. HPV Tipleri ve Neden Oldukları Klinikler(40)

Hastalık	HPV Tipi
Kutanöz Siğiller	1, 2, 3, 4, 27, 57
Anogenital Siğiller	6, 11, 53
Mukozal Kanserler	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Melanom Dışı Cilt Kanserleri	1, 5, 8, 9, 17, 20, 23, 38
Bowen Hastalığı	16, 18, 31, 32, 34

Epidermodisplazi Verrusiformis	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 49, 50

2.2.3 HPV Tarama Yöntemleri

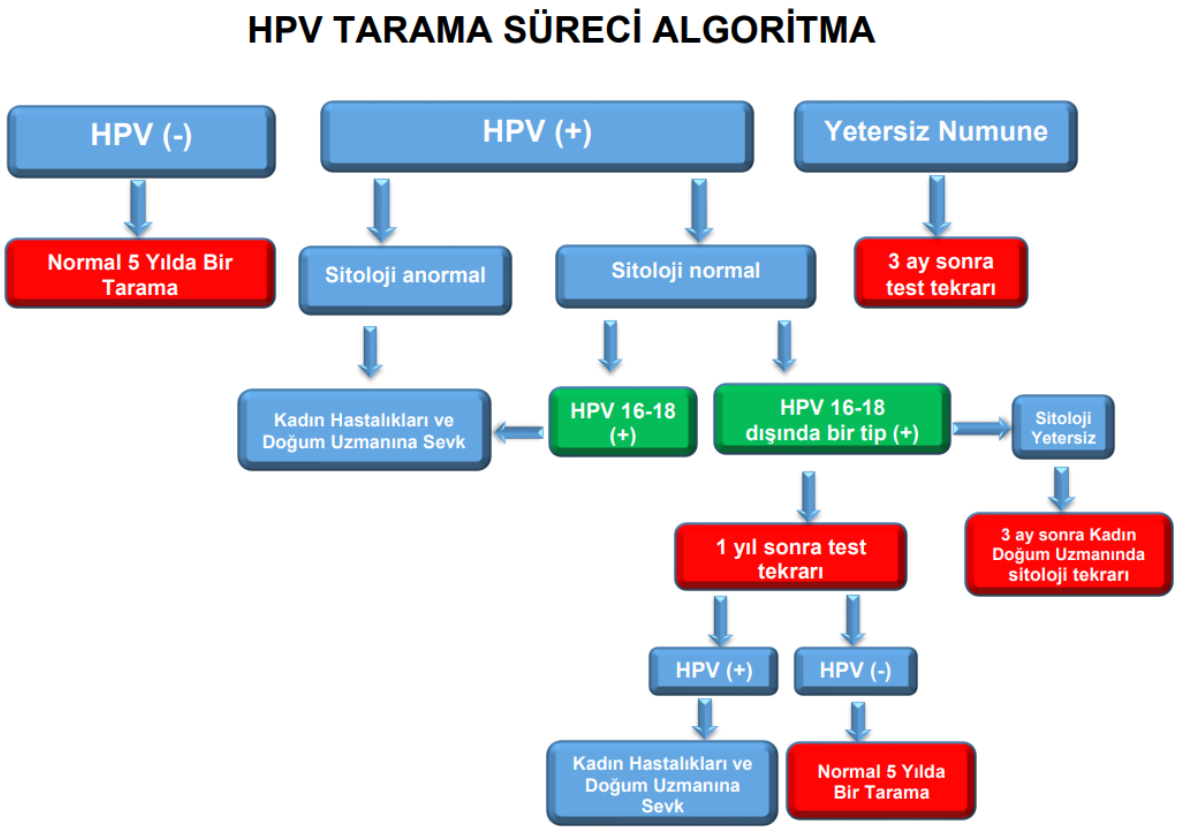
Tarama yöntemleri sayesinde semptom ve kanser oluşmadan prekanseröz değişiklikler tespit edilmektedir. Tarama yöntemi olarak pap smear testi, HPV DNA testleri kullanılmaktadır (41). Pap smear kullanılarak servikal displazi saptanabilmektedir. Pap smear serviksin transformasyon zonundan dökülen yüzeysel hücrelerin toplanıp sitopatolog tarafından incelenmesi şeklindeki işlemdir, bu yöntem düşük maliyetlidir. Bu yüzden servikovajinal tarama yöntemi olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak en önemli dezavantajları %55,4 oranında duyarlılığı düşüktür ve HPV tiplemesi yapılamaz. PAP smear testinin bir kere yapılıp negatif gelmesi kanser riskini %45 oranında, dokuz defa yapılıp negatif gelmesi bu riski %99 oranında azaltmaktadır (42, 43).

Mevcut veya geçmişteki HPV enfeksiyonunun ayırıcı tanısı için güvenilir bir serolojik test olmadığı ve virüs izole edilemediği için kesin tanı HPV DNA'nın moleküler testlerle saptanmasına dayanır. HPV DNA testi ise serviks kanseri taramasında kullanılan testler içinde en objektif ve tekrarlanabilir olanıdır. Serviks kanserli hastaların %99,9'unda HPV DNA pozitif gelmiştir. PCR analizi, HPV DNA'yı tespit etmek için altın standart moleküler tanı testidir. Hem yayma hem de doku numuneleri HPV DNA için analiz edilebilir. Ayrıca son yıllarda idrar örneklerinde PCR analizi ile HPV DNA tespit edilmektedir (42, 44).

ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) tarama yönergelerinde; 21-29 yaş arası kadınlar için üç yılda bir pap smear testi ile sitoloji bakılması, sitolojide etken saptanan veya 30-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir yüksek riskli HPV testi yapılması onaylanmıştır (45). Cinsel geçmişe bakılmaksızın 21 yaş altındaki kadınlarda taramanın faydadan çok zarara sebep olacağı düşünülmektedir. Bu yaş grubunda servikal kanser çok nadir görülmektedir, tarama yapılması kanser insidansı veya mortalite oranını azaltmamaktadır (46). 65 yaş üstünde taramayı durdurma kararı alabilmek için yeterli tarama geçmişine sahip olması gerekmektedir. Son 10 yıl içinde yapılan testlerde biri son 5 yıl içinde olmak şartıyla üç defa ardışık negatif sitoloji sonucu ya da iki kez ardışık negatif yüksek riskli HPV sonucu olan kadınlar yeterli tarama geçmişi olan kadınlar olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler yeterli tarama geçmişi olan kadınlarda 65 yaş üstünde yapılan taramanın önemli bir faydası olmayacağını kanıtlamaktadır (46). USPSTF, anormal test sonuçları olan tüm kadınları doğrudan kolposkopiye yönlendirmenin gereksiz kolposkopilere neden olabileceğini belirtmiş

fakat yüksek riskli HPV pozitif kadınlarda kolposkopi yapılması gerekenlerin seçimiyle ilgili strateji belirtmemişlerdir (45)

Ülkemizde de DSÖ'nün önerilerine uyarak 30-65 yaş kadınlarda 5 yılda bir HPV DNA veya Pap-smear testiyla tarama yapılmaktadır. Pap-smear HPV DNA test sonucun negatif olan kadınlar 5 yıl sonra tekrar taranmaktadır. HPV DNA testi pozitif olanlarda ya da smear testi sonucu normal olmayan hücre tespit edilmesi halinde ileri tetkiki için sevk edilmektedir. Kanser taramasındaki amaç yürütülen hedef nüfusun en az %70'ine ulaşabilmektir (31, 47).



Şekil 2. Serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma (48)

2.3. HPV Bağışıklaması

HPV aşılamasının birincil amacı rahim ağzı kanserlerini, HPV ile ilişkili diğer kanserleri ve HPV enfeksiyonlarıyla ilişkili genital siğilleri önlemektir. HPV aşıları, virüs tarafından oluşan servikal kanser başta olmak üzere anal, vajinal, vulvar kanser gibi kanserlerin %90'ından fazlasını engelleme gücüne sahiptir (49, 50). Birçok ülkede aşı etkisini izleme çalışmaları yapılmaktadır. Ulusal programında dört suş içeren HPV aşısı bulunan ülkelerin 10 yıllık gerçek yaşam verilerinde genital siğil oranında %90, HPV 6, 11, 16, 18 lezyonlarında %90, yüksek grade servikal sitolojik anomalilerde %85 azalma izlenmiştir (49, 50).

Tüm aşılar, malignitelerin çoğuna neden olan HPV tip 16 ve 18'i ortak olarak hedef almakta ve ek HPV tiplerine göre aşılar üç farklı şekilde geliştirilmiştir. Ülkelere göre kullanılan aşı tipleri farklılık göstermekle birlikte 100'den fazla ülkede ulusal aşı programlarına dahil edilmiştir (10). HPV'nin rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. Aşıların içerisinde biyolojik ürünler bulunmaz ve viral DNA içermez. Bu nedenle bulaşıcı değillerdir (29). Kuadrivalan HPV aşısı Gardasil, 2006 yılında FDA tarafından lisanslanan ticari olarak temin edilebilen ilk HPV aşısıdır. Bivalan HPV aşısı olan Cervarix 2007 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Cervarix, rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %70'ine neden olan HPV'nin en yaygın onkojenik genotipleri olan tip 16 ve 18 karşı koruma sağlar. Gardasil, HPV 16 ve 18'e ek olarak genital siğillerin yaklaşık %90'ına neden olan HPV 6 ve 11'i de hedef alır. 2014 yılında, dokuz valanlı bir aşı olup HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 ve 58'e karşı koruma sağlayan Gardasil 9 FDA tarafından lisans almıştır. Gardasil 9'un kapsadığı beş ilave tip, rahim ağzı kanseri vakalarının diğer %20'siyle ilişkili HPV tiplerini kapsayabilir; dolayısıyla Gardasil 9 rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %90'ına karşı koruma potansiyeline sahiptir (51, 52)

Tablo 2. HPV aşı türleri ve etkinlikleri (10, 31, 53)

Aşılar	Etki Ettiği HPV Türleri	Serviks Kanserinden Koruma Oranları	Yaş
Bivalan Aşı (Cervarix)	HPV 16, 18	%70	9-26 Kadin Erkek
Kuadrivalan Aşı (Gardasil)	HPV 6, 11, 16,18	%70-75	9-25 Kadin
9 Valanlı Aşı (Gardasil 9)	HPV 6,11,16,18, 31, 33,	%90	9-45 Kadin Erkek

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), 11-12 yaşında HPV aşısının rutin olarak yapılmasını önermekte, aşılamanın 9 yaşında başlayabileceğini söylemektedir. 26 yaşına kadar daha önce yeterince aşılanmamış bireyler için telafi aşılaması önerilmektedir. Daha önce yeterince aşılanmamış 26 yaş üzeri her birey için rutin aşılamayı ACIP önermemektedir. 27-45 yaşlar arasında klinik ortak karar ile bazı yetişkinlere yapılabileceğini söylemektedir. Hamile olan kişilere HPV aşısı yapılması konusunda ACIP, aşılamanın gebelik sonrasına ertelenmesini önermektedir. HPV aşılaması öncesi gebelik testi yapmaya gerek yoktur. Emziren kişiler HPV aşısı yaptırabilirler. Aşılama programı 15 yaşına kadar aşılamaya başlamış bireyler için 2 doz (0, 6-12. ay), 15 yaşından sonra veya immünsüpresif durumu olan bireyler için 3 doz (0, 1-2, 6. ay) ACIP tarafından önerilir (35). Amerikan obstetrisyenleri ve jinekologlar koleji (ACOG) HPV aşısını 11 veya 12 yaşında rutin aşılama için önermekle

birlikte 9 yaşında da aşılamaya başlanabileceğini önermektedir. Çalışmalar, 9-14 yaş arası bireylerde 6 ay arayla iki doz HPV aşısının, üç doz verilen 15-26 yaş arası bireylerdeki antikor titrelerine eşit olduğunu göstermektedir. İki doz arasındaki süre 6-12 ay kadar olmalıdır. 5 aydan daha kısa sürede aşılanma olduysa üçüncü doz aşı gereksinimi ortaya çıkar. 15-26 yaş aralığında ilk dozdan 1-2 ay sonra ve ilk dozdan 6 ay sonra toplamda üç dozluk aşı şeması önerilmektedir. Amerika'da aşı 27-45 yaş aralığı için ruhsatlandırılmıştır ancak bu yaş aralığındaki kadınların çoğu zaten HPV ile karşılaşmış olacağından rutin herkese önerilmez (54)

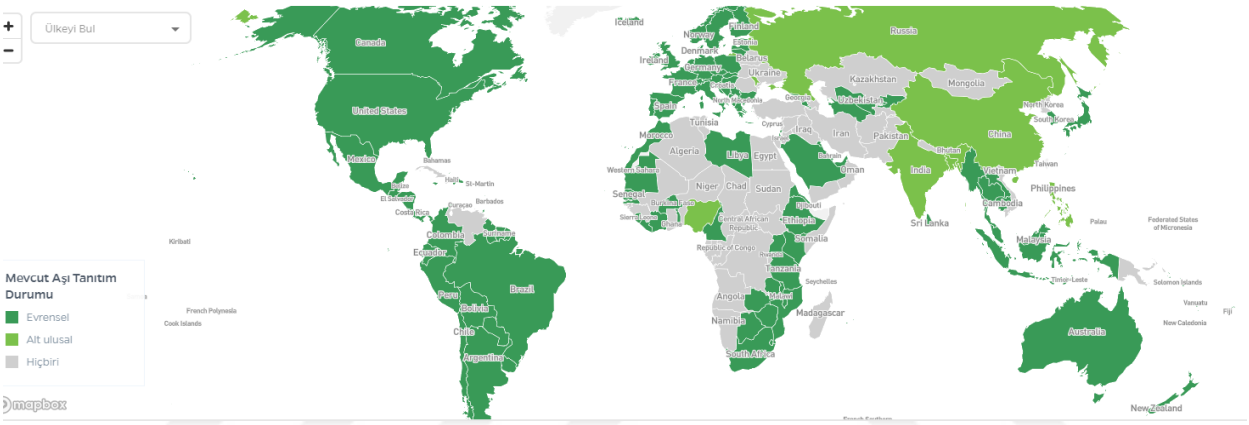
Dünya çapında 118 milyon kadın en az tek doz profilaktik HPV aşısı olmuştur fakat prekanseröz lezyon gelişimi uzun sürede gerçekleştiği için insidansı azaltmayabileceği düşünülmektedir. Aşı HPV nedenli enfeksiyonlarda %90 azalma sağlasa da var olan enfeksiyonun tedavisine fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle terapötik aşı geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Henüz klinik olarak kullanılabilecek terapötik aşı bulunamamıştır. Kanser patogenezi çok iyi bilindiği için profilaktik aşı konusunda önemli gelişme kaydedilmiştir fakat bağışıklık mekanizması tam çözülemediği için terapötik aşı konusunda yeterli düzeye gelinememiştir (13).

Birincil HPV aşılama kapsamı dünya çapında büyük farklılıklar göstermektedir. Avustralya veya İngiltere gibi okul temelli aşılama programlarına sahip ülkeler nispeten yüksek aşılama oranlarına ulaşmıştır. Avustralya'da 2015 yılı verilerine göre üç doz aşılanan kadınların oranı %78 ve erkeklerin oranı %67'dir (55) İngiltere2de 2018/19 yılı verilerine göre iki doz aşılananların oranı %83,9 bulunmuştur (56) Ulusal aşı programına sahip olmasına veya yüksek gelirli olmasına rağmen bazı ülkelerde aşılama oranları hala istenilen düzeyde değildir. Özellikle, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HPV aşılaması, diğer yüksek gelirli ülkelerin çok gerisindedir; 2019'da ergen kızlar arasındaki oran %57'dir (56). Almanya'da ise 2015 yılı verilerine göre 15 yaşındaki kızların sadece %31'i tamamen aşılanmıştır (57).

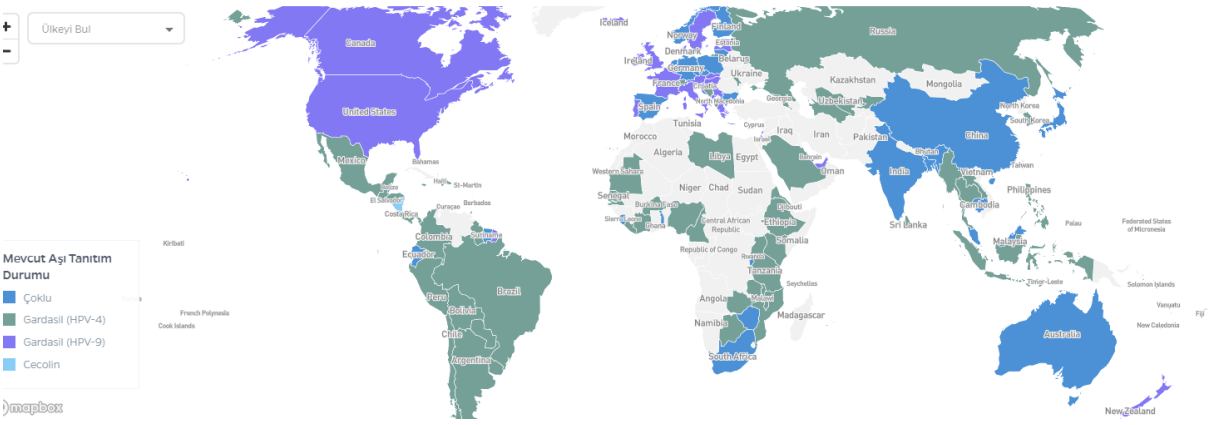
Romanya, Lesoto, Kazakistan sırasıyla 2011, 2012 ve 2015 yıllarında programlarını durdurmuştur. Japonya'da ulusal aşılama programında olmasına rağmen 2013'ten beri aşılama askıya alınmıştır. Peru ayrıca 2012 ve 2013 yılları arasında aşılamayı geçici olarak durdurmuştur. Bahamalar, Japonya ve Singapur hala 15 yaşın altındakiler için üç doz programını önermektedir. Dünya genelinde ülkelerin yarısından fazlası (%55) HPV aşısını uygulamaya koymuş olsa da, farklı nüfus büyüklükleri nedeniyle dünya genelinde kızların %70'i hala HPV aşısını henüz uygulamaya koymamış ülkelerde yaşamaktadır. Hem erkek hem kadınlarda aşılama öneren ülkelerden bazıları Kanada, ABD, Danimarka, Almanya, İrlanda,

İsrail, İtalya, Norveç, İsviçre, Avustralya, Yeni Zelenda, Arjantin, Brezilya, Dominik, Guyana, Türkmenistan'dır (14)

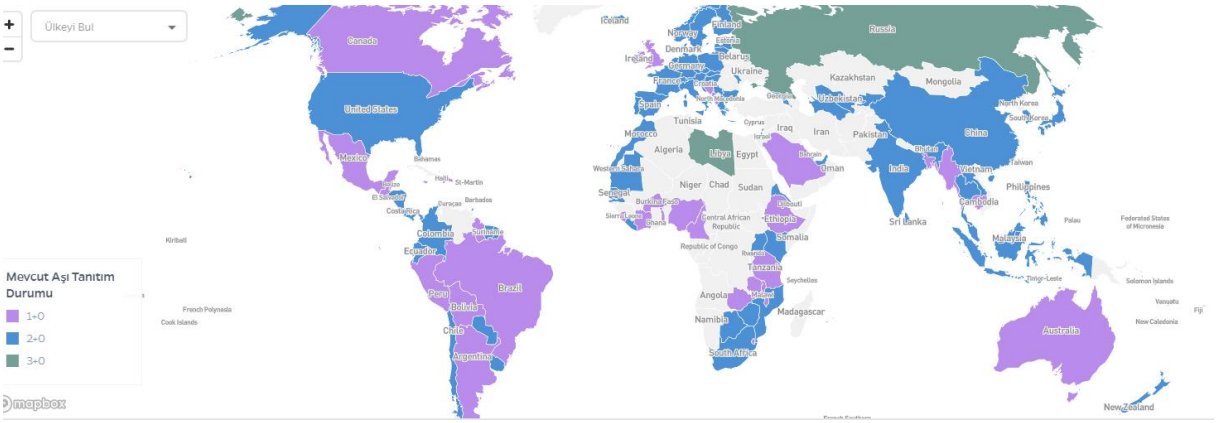
Türkiye'deki HPV aşılanma oranlarına bakıldığında, daha önce yapılan çalışmalarda %0,9-3,9 arasında değiştiği görülmektedir (58). Türkiye'de HPV aşısının yeterince bilinmemesi, öneminin anlaşılamaması, SGK kapsamında yer almaması, yüksek maliyeti, üç doz uygulanması, hedef kitlede çocukların ve adolesanların yer alması ve ebeveynlerin aşıyı yeterince benimsememesi gibi nedenler ise HPV aşısının Türkiye'de yaygınlaşmasında ve aşılanma oranlarının artırılmasındaki engeller olarak öne çıkmaktadır (59)



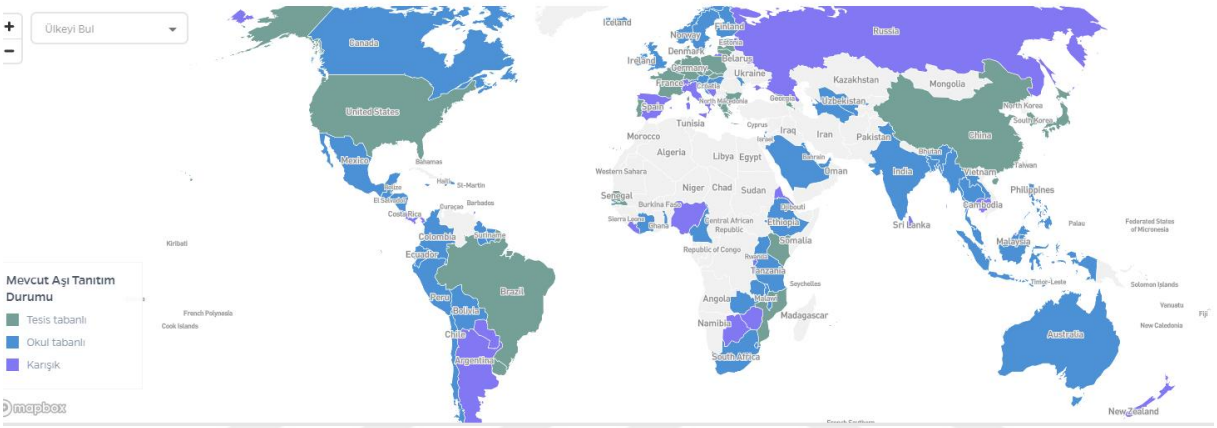
Şekil 3. Dünya genelinde aşı uygulanma durumu (60)



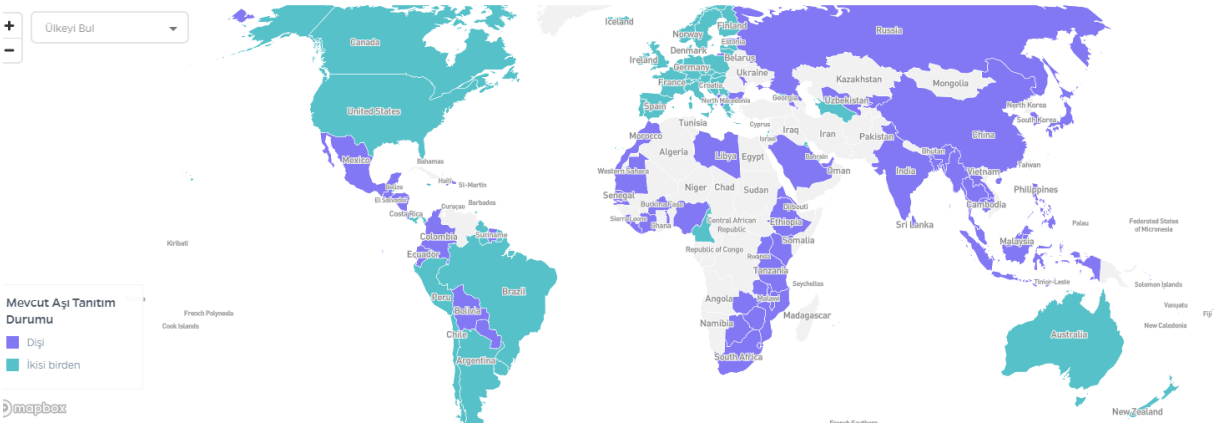
Şekil 4. Dünya genelinde aşı programlarında uygulanan aşı türü dağılımı (60)



Şekil 5. Dünya genelinde aşı programlarında uygulanan aşı sayısı dağılımı (60)



Şekil 6. Dünya genelinde aşı programlarında aşı uygulama yeri dağılımı (60)



Şekil 7. Dünya genelinde aşı programlarında aşı uygulama yeri dağılımı (60)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel anket çalışması olup 01.06.2024-01.09.2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan asistan hekimlere Google Formlar üzerinden anket oluşturularak e-posta, karekod, telefon veya yazılı form ile ulaştırarak yüz yüze doldurularak yapılmıştır. Bölümlerin asistan temsilcilerine de ulaşılarak asistan hekimlerin anketimize katılması hedeflenmiştir. Kantin ve yemekhane gibi ortak alanlara panolara karekod asarak anketimize ulaşmaları sağlanmıştır. Verilerin toplanması için hazırlanan ankette 19 soru içeren iki bölüm bulunmaktadır. İlk bölümde sosyodemografik bilgiler, ikinci bölümde HPV aşısı hakkında bilgi düzeyini değerlendiren sorular yer almaktadır.

Dahil Etme Kriterleri

Kocaeli Üniversitesi Hastane'sinde asistan hekim olarak çalışmak

Dışlama Kriterleri

Anketi doldurmaya engel sağlık sorunu olmak.

İstatistiksel değerlendirme

IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapılacaktır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değrlendirilmiştir. Normal dağılım gösteremeyen verimiz için ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75. persantil) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde ve kişi sayısı olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışamaya dahil edilen hekimlerin 100'ü (%60,61) kadın, 65'i (%39,39) erkektir. Hekimlerin 63'ü (%51,64) evli, 59'u (%48,36) bekardır. Hekimlerin 34'ü (%33,64) sigara, 50'si (%30,30) alkol kullanmaktadır.

Tablo 3. Hekimlerin demografik değişkenleri ve alışkanlıkları

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Cinsiyet	Kadın	100	60,61
	Erkek	65	39,39
Branş	Dahili bölüm	142	86,06
	Cerrahi bölüm	17	10,30
	Temel bölüm	6	3,64
Medeni durum	Evli	63	51,64
	Bekar	59	48,36
Sigara tütün	Kullanmıyor	126	76,36
	1-10 adet gün	17	10,30
	11-20 adet gün	13	7,88
	20 adet gün üstü	7	4,24
	Eski içici	2	1,21
Alkol	Kullanmıyor	115	69,70
	Kullanıyor	44	26,67
	Eski içici	6	3,64

Hekimlerin serviks kanseri risk faktörlerini önemli bulma sırası en çok 163 (%98,79) kişi HPV, 162 (%98,18) kişi birden fazla partner, 161 (%97,58) partnerin çok kişi ile birlikteliği yanıtları verilmiştir.

Tablo 4. ‘’Serviks kanseri risk faktörleri açısından değerlendiriniz’’ yanıt dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
Sigara	Önemsiz	16	9.76
	Önemli	148	90,24
Alkol	Önemsiz	61	36,97
	Önemli	104	63,03
Erken cinsellik başlangıcı	Önemsiz	6	3,64
	Önemli	159	96,36
Birden fazla partner	Önemsiz	3	18,2
	Önemli	162	98,18
Partnerin çok kişiyle	Önemsiz	4	2,42
	Önemli	161	97,58
Oral kontraseptif kullanımı	Önemsiz	83	50,30
	Önemli	82	49,70
Gebelik	Önemsiz	71	43,03
	Önemli	94	56,97
Obezite	Önemsiz	63	38,18
	Önemli	102	61,82
HIV (Human Immunodeficiency Virus)	Önemsiz	23	14,02
	Önemli	141	85,98
HSV (Herpes Simpleks Virüs)	Önemsiz	55	33,33
	Önemli	110	66,67
Klamidya	Önemsiz	59	35,76
	Önemli	106	64,24
HPV (Human Papilloma Virüs)	Önemsiz	2	1,21
	Önemli	163	98,79
EBV (Epstein-Barr Virüsü)	Önemsiz	79	48,17
	Önemli	85	51,83
Düşük sosyoekonomik düzey	Önemsiz	9	5,45
	Önemli	156	94,55

Hekimlerin serviks kanseri erken tanı ile ilgili önerilere katılma oranı, sırasıyla en çok 164 kişi (%99,39) Pap smear erken tanıda önemlidir, 161 kişi (%97,58) Periyodik muayene erken tanıda önemlidir, 158 kişi (%95,76) Serviks kanseri erken dönemde tanınabilmektedir olarak saptanmıştır.

Tablo 5. Serviks kanseri tanısı ile ilgili önerilerin dağılımı

		n(kişi sayısı)	%(yüzde)
	Katılmıyorum	7	4,24

Serviks kanseri erken dönemde tanınabilmektedir	Katılıyorum	158	95,76
Pap smear erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	1	,61
	Katılıyorum	164	99,39
HPV DNA erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	22	13,33
	Katılıyorum	143	86,67
Periyodik muayene erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	4	2,42
	Katılıyorum	161	97,58
Kolposkopi erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	48	29,27
	Katılıyorum	116	70,73
Cervikal biyopsi erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	35	21,21
	Katılıyorum	130	78,79

Hekimlerin 24'ünün (%14,63) HPV aşısı yapıldığı, 25'inin (%15,15) yalnızca kızıma, 98'inin (%59,39) hem kızına hem oğluna HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü saptanmıştır. Aşı yaptırmak istemeyenlerin en sık diğer nedenleri belirttiği saptanmıştır. Hekimlerin 98'i (%60,12) aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunu düşündüğü saptanmıştır. Hekimlerin bilgi kaynaklarını incelendiğinde 98'i (%60,12) medikal kaynaklardan, 39'u (%23,64) doktorlardan, 18'i (%10,91) arkadaşlarından, 10'u (%6,06) internet ve medyadan bilgi edindiği saptanmıştır.

Tablo 6. Hekimlerin HPV aşı tutumu ile ilgili dağılımları

		n(kişi sayısı)	**%(yüzde)**
HPV aşısı yapıldı mı	Hayır	140	85,37
	Evet	24	14,63
Çocuğunuza HPV aşısı yaptırmayı düşünürmüşsünüz	Hayır düşünmem	18	10,91
	Kararsızım	24	14,55
	Evet ,yalnızca kızıma	25	15,15
	Evet, yanlızca oğluma	0	0,00
	Evet hem kızıma hem oğluma	98	59.,
Kız çocuğunuza yaptırmak istemiyorsanız nedeni nedir	Diğer	25	51,02
	Aşı hakkında yeterli bilgim yok.	12	24,49
	Aşının etkinliği hakkında yeterli bilgim yok.	4	8,16
	Maliyeti yüksek.	3	6,12
	Aşının yan etkilerinden korkuyorum.	3	6,12
	Gereksiz olduğunu düşünüyorum	2	4,08
Erkek çocuğunuza yaptırmak istemiyorsanız nedeni nedir	Diğer	24	34,78
	Aşı hakkında yeterli bilgim yok.	18	26,09

	Aşının etkinliği hakkında yeterli bilgim yok.	4	5,80
	Maliyeti yüksek.	5	7,25
	Aşının yan etkilerinden korkuyorum.	5	7,25
	Gereksiz olduğunu düşünüyorum	13	18,84
HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunuzu düşünüyormuşsunuz	Evet	98	60,12
	Hayır	65	39,88
HPV konusunda bilgi kaynağı	Medikal kaynaklardan	98	59,39
	Doktorlardan	39	23,64
	Arkadaş ve çevreden	18	10,91
	İnternet ve medyadan	10	6,06
HPV aşısı ne zaman yapılmalı	Fikrim yok	6	3,64
	0-8 yaş arası	2	1,21
	9-12 yaş arası	68	41,21
	13-26 yaş arası	87	52,73
	26 yaş üstü	2	1,21
Serviks kanseri ve HPV hakkında eğitim almak ister misiniz?	Hayır	34	10,60
	Evet	131	79,39

Hekimlerin serviks kanseri ve HPV ilgili uygun olan ifadelerin dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hekimlerin serviks kanseri ve HPV ilgili uygun olan ifadeleri dağılımı

		n(kişi sayısı)	**%(yüzde)**
HPV enfeksiyonu genellikle semptomatik seyreder	Katılmıyorum	131	80,37
	Katılıyorum	32	19,63
Çoğu HPV tipi kendiliğinde düzelmez	Katılmıyorum	78	47,27
	Katılıyorum	87	52,73
HPV alt tipleri servikal kansere neden olabilir	Katılmıyorum	3	1,82
	Katılıyorum	162	98,18
HPV genital siğile neden olabilir	Katılmıyorum	4	2,42
	Katılıyorum	161	97,58
Periyodik jinekolojik muayne 21 yaşından sonra yapılmaya başlanmalıdır	Katılmıyorum	32	19,39
	Katılıyorum	133	80,61
Pap smear testi 21 yaşından sonra 3 yılda 1 yapılmalıdır	Katılmıyorum	30	18,18
	Katılıyorum	135	81,82
	Katılmıyorum	41	24,85

HPV DNA pap smear ile birlikte bakılmalıdır	Katılıyorum	124	75,15
Anormal smear testi HPV enfeksiyonundan koruyucudr	Katılmıyorum	2	1,21
	Katılıyorum	163	98,79
Kondom kullanımı HPV enfeksiyonundan koruyucudur	Katılmıyorum	43	26,06
	Katılıyorum	122	73,94
Sünnet HPV enfeksiyonunu azaltır	Katılmıyorum	77	46,67
	Katılıyorum	88	53,33
HPV aşısı ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalıdır	Katılmıyorum	46	27,88
	Katılıyorum	119	72,12
Aşı etkinliği için 3 doz aşı gereklidir	Katılmıyorum	28	16,97
	Katılıyorum	137	83,03
HPV aşısı rutin takvimde mevcuttur	Katılmıyorum	160	96,97
	Katılıyorum	5	3,03
HPV aşısı ömür boyu koruyuculuk sağlar	Katılmıyorum	59	35,98
	Katılıyorum	105	64,02

Hekimlerin demografik değişkenleri ve alışkanlıkları ile toplam doğru yanıtları arsında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 8. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

		Ortalama+SD	**Ortanca (persantil 25-75)**	**Test istatistiği**	**p**
Cinsiyet	Kadın	25,59±2,6	26(24-28)	-1,406	0,160
	Erkek	24,21±2,5	25(24-27)		
Branş	Dahili bölüm	25,58±2,5	26(24-27)	2,598	0,273
	Cerrahi bölüm	24,56±3,2	26(22-27)		
	Temel bölüm	24,4±1,5	25(24-25)		
Medeni durum	Evli	25,93±2,2	26(25-28)	-1,311	0,190
	Bekar	25,31±2,6	26(24-27)		
Sigara tütün	Kullanmıyor	25,59±2,4	26(24-27)	2,907	0,573
	1-10 adet gün	25,53±3,2	26(24-27)		
	11-20 adet gün	24,23±2,9	25(21-26)		
	20 adet gün üstü	25,29±1,6	26(25-26)		

	Eski içici	24,5±6,4	24,5(20-29)		
Alkol	Kullanmıyor	25,69±2,5	26(25-27)	3,121	0,210
	Kullanıyor	25,05±2,3	25(24-27)		
	Eski içici	23,83±3,8	25,5(22-26)		
Sigara	Önemsiz	24,33±2,2	25(22-26)	1,913	0,056
	Önemli	25,56±2,6	26(24-27)		
Alkol	Önemsiz	25,48±2,6	26(24-27)	0,235	0,814
	Önemli	25,42±2,5	26(24-27)		

***Mann Witney-U (ikili değişken) Kruskall Wallis (üç ve üstü değişken)**

Hekimlerin erken cinsellik başlangıcını serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin birden fazla partner olmasını serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,017).

Hekimlerin gebelik öyküsünü serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin HIV pozitif olmasının serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin HSV pozitif olmasının serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin klamidya pozitif olmasının serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin EBV pozitif olmasının serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 9. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile serviks kanseri risk faktörleri önemli bulmanın karşılaştırılması

		Ortalama+SD	**Ortanca (persantil 25-75)**	**Test istatistiği**	**p**
Erken cinsellik başlangıcı	Önemsiz	21,5±1,8	21(21-21)	3,385	**<0,001**
	Önemli	25,6±2,4	26(25-27)		
Birden fazla partner	Önemsiz	21,33±4,5	21(17-26)	1,758	0,079
	Önemli	25,52±2,4	26(24-27)		
Partnerin çok kişiyle	Önemsiz	20,5±4	19,5(17,5-23,5)	2,395	**0,017**
	Önemli	25,57±2,4	26(24-27)		
OKS kullanımı	Önemsiz	25,5±2,7	26(24-27)	-0,081	0,936

	Önemli	25,39±2,4	26(25-27)		
Gebelik	Önemsiz	24,59±2,5	25(23-26)	3,614	**<0,001**
	Önemli	26,05±2,4	26(25-28)		
Obezite	Önemsiz	25,17±2,9	25(24-27)	0,963	0,335
	Önemli	25,61±2,3	26(25-27)		
HIV	Önemsiz	22,87±3	23(20-26)	4,369	**<0,001**
	Önemli	25,88±2,2	26(25-27)		
HSV	Önemsiz	23,79±2,6	25(22-26)	5,777	**<0,001**
	Önemli	26,28±2,1	26(25-28)		
Klamidya	Önemsiz	24,23±2,3	25(23-26)	4,801	**<0,001**
	Önemli	26,13±2,4	26(25-28)		
HPV	Önemsiz	22±,	22(22-22)	0,176	0,228
	Önemli	25,46±2,5	26(24-27)		
EBV	Önemsiz	24,45±2,5	25(23-26)	5,067	**<0,001**
	Önemli	26,41±2,2	26(25-28)		
Düşük sosyoekonomik düzey	Önemsiz	24,11±3,5	25(22-26)	1,263	0,207
	Önemli	25,52±2,5	26(24-27)		

***Mann Witney-U**

Hekimlerin HPV DNA erken tanıda önemli serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin periyodik muayene erken tanıda önemli serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,005).

Hekimlerin kolposkopi erken tanıda önemli serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin servikal biyopsi erken tanıda önemli serviks kanserinde önemli bulanların doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,002).

Tablo 10. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile serviks kanseri risk faktörleri önermelerinin karşılaştırılması

		Ortalama+SD	**Ortanca (persantil 25-75)**	**Test istatistiği**	**p**
Serviks ca erken dönemde tanınabilmektedir	Katılmıyorum	27,17±4,1	26,5(25-29)	-1,044	0,297
	Katılıyorum	25,37±2,5	26(24-27)		
Pap smear erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	,±,	,(,-,)	-	-
	Katılıyorum	25,44±2,5	26(24-27)		
HPV DNA erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	23,15±2,9	23(21-26)	3,675	**<0,001**
	Katılıyorum	25,78±2,3	26(25-27)		
	Katılmıyorum	21,67±4,5	22(17-26)	1,668	**0,005**

Periyodik muayene erken tanıda önemlidir	Katılıyorum	25,52±2,5	26(24-27)		
Kolposkopi erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	24,04±2,9	24,5(22-26)	3,728	**<0,001**
	Katılıyorum	26,02±2,1	26(25-27,5)		
Cervikal biyopsi erken tanıda önemlidir	Katılmıyorum	24,15±2,6	25(22-26)	3,045	**0,002**
	Katılıyorum	25,78±2,4	26(25-27)		
HPV aşısı yapıldı mı	Hayır	25,6±2,5	26(25-27)	-2,028	**0,043**
	Evet	24,43±2,7	25(23-26)		

***Mann Witney-U**

HPV aşısı yaptıran hekimlerin doğru yanıt sayısı yaptırmayanlardan düşük saptanmıştır (p=0,043).

Tablo 11. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile HPV aşısı yaptırma dağılımı

		Ortalama+SD	**Ortanca (persantil 25-75)**	**Test istatistiği**	**p**
HPV aşısı yapıldı mı	Hayır	25,6±2,5	26(25-27)	-2,028	**0,043**
	Evet	24,43±2,7	25(23-26)		
Çocuğunuza HPV aşısı yaptırmayı düşünürmüşsünüz	Hayır düşünmem	26,06±2,1	26(25-27,5)	2,526	0,471
	Kararsızım	25,86±2,7	26(25-28)		
	Evet ,yalnızca kızıma	25,29±2,6	26(23-27,5)		
	Evet hem kızıma hem oğluma	25,28±2,6	25,5(24-27)		
Kız çocuğunuza yaptırmak istemiyorsanız nedeni nedir	Diğer	25,2±2,6	25(24-27)	4,809	0,440
	Aşı hakkında yeterli bilgim yok.	26,45±2,4	26(26-28)		
	Aşının etkinliği hakkında yeterli bilgim yok.	26,5±3,5	26,5(24-29)		
	Maliyeti yüksek.	27,67±1,5	28(26-29)		
	Aşının yan etkilerinden korkuyorum.	25,33±3,8	27(21-28)		

	Gereksiz olduğunu düşünüyorum	25,5±0,7	25,5(25-26)		
Erkek çocuğunuza yaptırmak istemiyorsanız nedeni nedir	Diğer	24,96±2,5	25(24-27)	8,897	0,113
	Aşı hakkında yeterli bilgim yok.	26,53±2,1	26(26-28)		
	Aşının etkinliği hakkında yeterli bilgim yok.	25,5±2,4	24,5(24-27)		
	Maliyeti yüksek.	27,4±1,8	28(26-29)		
	Aşının yan etkilerinden korkuyorum.	25,6±3	27(24-28)		
	Gereksiz olduğunu düşnüyorum	24,5±2,8	25(22-27)		
HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunuzu üşünüyormuşsunuz	Diğer	25,53±2,5	26(25-27)	-0,758	0,449
	Aşı hakkında yeterli bilgim yok.	25,31±2,7	25(24-27)		
HPV konusunda bilgi kaynağı	Medikal kaynaklardan	25,61±2,5	26(24-27)	1,552	0,670
	Doktorlardan	25,42±2,8	26(24-28)		
	Arkadaş ve çeveden	24,5±2,9	26(22,5-26)		
	İnternet ve medyadan	25,44±1	26(25-26)		
HPV aşısı ne zaman yapıldı	Fikrim yok	25,67±2,6	26(25-28)	1,735	0,748
	0-8 yaş arası	24,5±0,7	24,5(24-25)		
	9-12 yaş arası	25,28±2,5	26(24-27)		
	13-26 yaş arası	25,59±2,6	26(25-27)		
	26 yaş üstü	25±4,2	25(22-28)		

***Mann Witney-U (ikili değişken) Kruskall Wallis (üç ve üstü değişken)**

Hekimlerin çoğu HPV tipi kendiliğinde düzelmez önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Hekimlerin HPV genital siğile neden olabilir önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,037).

Hekimlerin periyodik jinekolojik muayene 21 yaşından sonra yapılmaya başlanmalıdır katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,010).

Hekimlerin Pap smear testi 21 yaşından sonra 3 yılda 1 yapılmalıdır önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,001).

Hekimlerin HPV DNA pap smear ile birlikte bakılmalıdır önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin Kondom kullanımı HPV enfeksiyonundan koruyucudur önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,003).

Hekimlerin Sünnet HPV enfeksiyonunu azaltır önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Hekimlerin HPV aşısı ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalıdır önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,014).

Hekimlerin Aşı etkinliği için 3 doz aşı gereklidir önermesine katılıyorum yanıtını verenlerin doğru yanıt sayısı önemsiz bulanlardan yüksek saptanmıştır (p=0,013).

Tablo 12. Hekimlerin toplam doğru yanıt sayısı ile HPV önerme yanıtlarının karşılaştırılması

		Ortalama+SD	**Ortanca (persantil 25-75)**	**Test istatistiği**	**p**
Serviks kanseri ve HPV hakkında eğitim almak isterimsiniz	Hayır	24,94±3	25(23-27)	1,553	0,120
	Evet	25,57±2,4	26(25-27)		
HPV enfeksiyonu genellikle semptomatik seyreder	Katılmıyorum	25,54±2,6	26(25-27)	-0,940	0,347
	Katılıyorum	25,06±2,4	25,5(23,5-27)		
Çoğu HPV tipi kendiliğinde düzelmez	Katılmıyorum	24,71±2,5	25(23,5-26)	3,499	**<0,001**
	Katılıyorum	26,12±2,4	26(25-28)		
HPV alt tipleri servikal kansere neden olabilir	Katılmıyorum	23,5±3,5	23,5(21-26)	0,912	0,403
	Katılıyorum	25,47±2,5	26(24-27)		

HPV genital siğile neden olabilir	Katılmıyorum	22,75±2,6	23(20,5-25)	2,082	**0,037**
	Katılıyorum	25,51±2,5	26(24-27)		
Periyodik jinekolojik muayene 21 yaşından sonra yapılmaya başlanmalıdır	Katılmıyorum	24,23±2,9	25(22-27)	2,572	**0,010**
	Katılıyorum	25,74±2,4	26(25-27)		
Pap smear testi 21 yaşından sonra 3 yılda 1 yapılmalıdır	Katılmıyorum	23,86±3	24,5(22-26)	3,276	**0,001**
	Katılıyorum	25,78±2,3	26(25-27)		
HPV DNA pap smear ile birlikte bakılmalıdır	Katılmıyorum	23,76±2,4	24(22-25)	4,961	**<0,001**
	Katılıyorum	25,98±2,3	26(25-27,5)		
Anormal smear testi HPV enfeksiyonundan koruyucudur	Katılmıyorum	24±0	24(24-24)	1,368	0,171
	Katılıyorum	25,46±2,6	26(24-27)		
Kondom kullanımı HPV enfeksiyonundan koruyucudur	Katılmıyorum	24,52±2,5	25(23-26)	3,010	**0,003**
	Katılıyorum	25,78±2,5	26(25-28)		
Sünnet HPV enfeksiyonunu azaltır	Katılmıyorum	24,75±2,3	25(24-26)	3,833	**<0,001**
	Katılıyorum	26,09±2,6	26(25-28)		
HPV aşısı ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalıdır	Katılmıyorum	24,52±3	25(22,5-26)	2,463	**0,014**
	Katılıyorum	25,8±2,3	26(25-27)		
Aşı etkinliği için 3 doz aşı gereklidir	Katılmıyorum	24,2±2,7	25(22-26)	2,457	**0,014**
	Katılıyorum	25,68±2,4	26(25-27)		
HPV aşısı rutin takvimde mevcuttur	Katılmıyorum	25,44±2,5	26(24-27)	0,106	0,915
	Katılıyorum	25,5±2,6	26(23,5-27,5)		
HPV aşısı ömür boyu koruyuculuk sağlar	Katılmıyorum	25,72±2,8	26(25-28)	-1,304	0,192
	Katılıyorum	25,28±2,4	25(24-27)		

***Mann Witney-U**

Hekimlerin toplam doğru yanıtı ile sayısal değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13. Hekimlerin toplam doğru sayısı ile sayısal değişkenlerin korelasyonu

		Yaş	Kaç yıllık	Kaç çocuk	Toplam doğru
Yaş	r	1,000	0,852**	,527**	,092
	p	.	,000	,000	,250
Kaç yıllık	r	0,852**	1,000	,505**	,052
	p	,000	.	,000	,515
Kaç çocuk	r	0,527**	0,505**	1,000	,179*
	p	0,000	0,000	.	,025
Toplam doğru	r	0,092	0,052	,179*	1,000
	p	0,250	0,515	,025	.

*Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Human Papilloma Virüs (HPV) cinsel yol ile bulaşan viral hastalıkların başında gelmekte olup cinsel olarak aktif 25 yaş altındaki bireylerin %75'inin hayatlarının bir döneminde bu virüs ile karşılaşmış oldukları bilinmektedir. HPV, dünyada en sık karşılaşılan 4. kanser olan serviks kanseri için de en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (61). GLOBOCAN veri tabanına göre dünyada 2020'de 604.127 kadına serviks kanseri tanısı konulduğu ve 341.831 kadının da bu hastalık sonucunda yaşamını kaybettikleri bildirilmiştir. (62). Serviks kanseri ölümcül olmasına rağmen tarama programları ile erken safhada yakalandığında önlenebilir bir kanserdir. Ancak daha da önemlisi primer korunma ile yani hastalık hiç oluşmadan önlenmesi üzerinde durulması gerekmektedir. Bunun için de serviks kanserinin etiyolojisinde kilit rol alan HPV enfeksiyonunun önlenmesi için bu virüse karşı etkili olan koruyucu aşılar geliştirilmiştir (63).

Human Papilloma Virüs (HPV) aşısı, HPV ile ilişkili benign ve malign lezyonların çoğuna karşı koruma sağlamaktadır (64). HPV aşısı sayesinde gelişen immun yanıt, doğal HPV enfeksiyonundan sonra gelişen immun yanıt ile kıyaslandığı zaman aşının, enfeksiyonun kendisinden daha fazla immun yanıt oluşturduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni de HPV enfeksiyonu viremi yapmadan epitelle sınırlı kalırken HPV aşısının sistemik olarak immun yanıta neden olmasındandır (65). Aşı bireysel olarak bağışıklanmayı sağladığı gibi toplumsal bağışıklanmaya da yardımcı olmaktadır. Aşının toplumsal bağışıklanmaya katkısı; aşılanmayan kişilerin, aşılanan kişiler sebebiyle hastalık etkeniyle temaslarının azalması sonucunda toplumda o hastalığın görülme hızının azalması şeklindedir. Toplumsal bağışıklığı sağlayarak enfeksiyon hastalıklarını ve bunlara sekonder gelişen morbidite ve mortalite oranlarını azaltabilmek için aşılama programları etkili en iyi yöntem olarak kabul görmektedir (66).

Uluslararası yapılan çalışmalar incelendiğinde dünyada HPV aşılanma oranlarının %40,5 ile %92,4 arasında değişiklik gösterdiği görülmektedir (67-69). Ülkemizde HPV aşılanma oranları ise yapılan çalışmalarda %0,9-3,9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (70-72). Ülkemizdeki aşılanma oranının dünya geneline göre düşük olduğu görülmekte olup bunun nedeni olarak HPV aşısıyla ilgili yeterli bilgiye sahip olmamak, aşının SGK kapsamında bulunmaması ve yüksek maliyet vb. nedenler sayılabilir (73, 74). HPV enfeksiyonu ve serviks kanseriyle mücadele konusunda hem kanser taramaları hem de aşıyla ilgili olumsuz tutum ve davranışları ortadan kaldırabilmek için hekimlere ve sağlık çalışanlarına çok önemli görevler

düşmektedir. Norveç'te sağlık çalışanları ile yapılmış olan bir araştırmada HPV enfeksiyonu ve aşılamayla ilgili pratisyen hekimlerin daha fazla bilgiye ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir (75). Yapılan çalışmalarda Türkiye'de sağlık çalışanlarının farkındalığının ve bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (76, 77). Revanlı ve ark.'nın (78) ülkemizde yapmış olduğu başka bir çalışmada da aşı hakkında bilgi sahibi olduğunu belirten hekimlerin aşı önerme oranlarına bakıldığında beklendiği kadar da yüksek olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Serviks kanserinin aşı ile önlenebilen bir kanser olduğunu halkın bilgisine sunmak ve halk tarafından bu bilginin özümsenmesinde hekimlerin görevi büyüktür. Bu nedenle hekimlerin bu konuyla ilgili yetersiz bilgisinin olması topluma da yansıyacağı için üzerinde durulması gereken konulardan biri olduğunu düşünmekteyiz. Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda halkın bilgilendirilmesi hususunda çok önemli konumda olan hekimlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerini tespit etmek ve mevcut eksiklerin nelerden kaynaklandığını araştırmayı amaçladık.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HPV aşısının ülkelerin ulusal aşı programında yer almasını önermiş olup 2024 yılı itibariyle dünyada 137 ülkede HPV aşıları ulusal programlara dahil edilmiştir (79). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'ne göre 30 Avrupa ülkesinden 28'inde 9-14 yaş arası kız ve erkek çocukları bağışıklama programı kapsamında HPV aşısıyla aşılanmaktadır. Bulgaristan ise sadece adölesan dönemdeki kız çocuklarını programına dahil etmiştir. Bu 29 Avrupa ülkesinin tamamında aşı ücretleri ulusal sağlık sistemleri tarafından karşılanmaktadır (80). Yapılan açıklamalarda HPV aşısının en az 1 dozunu alan adölesan çağdaki kızların oranı 2022 yılında %20 iken 2023 yılında %27'2 ye yükselmiştir. Serviks kanserinin önlemek için belirlenen HPV aşı hedefinin %90 olduğu düşünüldüğünde bu oranların düşük olduğu görülmektedir. Yüksek gelirli ülkelerdeki adölesan çağdaki kızların yalnızca %56'sına, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise %23'üne ulaşılabildiği bildirilmiştir. Aşılama oranlarında ülkeler arasında ciddi farklılıklar olduğu görülmektedir. Avustralya ya da İngiltere gibi okul temelli aşılama programları olan ülkeler nispeten daha yüksek aşılama oranlarına ulaşmaktayken yine de istenilen oranlara ulaşılamadığı gözler önündedir. Avustralya'da üç doz oranı kadınlarda %78 ve erkeklerde %67 iken İngiltere'de iki doz aşı oranı %83,9 olarak bildirilmiştir (81, 82). Almanya'da ise adölesan çağdaki kızların sadece %31'i aşılanmıştır (83). Ülkemizde ise yapılan araştırmalarda bu oranın %0,9- 3,9 arasında değişmekte olduğu saptanmış olup bu oran dünyadaki aşılanma oranlarına göre çok düşük oranda kalmıştır (70-72). Talmaç ve ark.'nın (84) çalışmasında İstanbul'da Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi'nde hemşirelerin %6'sının HPV aşısı yaptırdığı tespit edilmiştir. Akkoyun (85) ise Edirne'de kadın sağlık çalışanlarının %3'ünün aşısı olduğunu bildirmiştir. Aşılanma

oranlarının düşük kalmasının nedenleri; HPV aşısıyla ilgili halkın yeteri kadar bilgiye sahip olmaması ve aşılamanın öneminin anlaşılamamış olması, aşının ulusal aşı programında olmadığı için SGK kapsamında bulunmaması, yüksek maliyetinin olması ve üç doz uygulanmasının gerekmesi, aşılanmanın hedef kitlesindede çocukların ve adölesanların bulunması ve ebeveynlerin aşıyı yeteri kadar benimsememesi olarak sıralanmaktadır. Bizim çalışmamıza katılan hekimlerin %14,63'ünün HPV aşısı olduğu saptandı. Topluma bakıldığında ülke genelindeki aşılanma oranına göre bulduğumuz değer daha yüksek olmasına rağmen hekimlerin aşılanma oranının daha yüksek olması gerektiği düşüncesindeyiz. Kendisi aşılanan ve aşının önemini kavrayan ve bunu hastalarına anlatan hekimlerin toplumsal bağışıklığın sağlanması ve aşı ile önlenebilen bir kanser olan serviks kanseriyle mücadelede en önde yer alması gerekmektedir.

Literatür incelendiğinde HPV aşısıyla ilgili olan çalışmaların toplum ile yapılanlar ve sağlık çalışanları ile yapılanlar şeklinde ikiye ayrılarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanlarıyla yapılan çalışmaları ele alarak sonuçlarımızın karşılaştırılmasının daha doğru yapılacağını düşünmekteyiz. Yüksel ve ark.'nın (86) yapmış olduğu bir çalışmada kız çocuklarına aşı yaptırmak isteyenlerin oranı hekimler içerisinde %84,9 iken hemşirelerde %64 olarak bildirilmiştir. Erkek çocuklarına aşı yaptırmak isteyenler ise hekimlerde %58,4, hemşirelerin %46 olarak saptanmıştır. Ayrıca kendinize HPV aşısı yaptırmayı düşünür müsünüz diye sorulduğunda hekimlerin %39,6'sı, hemşirelerin ise %48'i evet cevabını vermiştir. Görkem ve ark.'nın (87) araştırmasında sağlık personelinin %74,5'inin kızları için HPV aşısını yaptırmak istedikleri saptanmıştır. Güdücü ve ark.'nın (88) hemşirelik öğrencileri ve tıp fakültesi öğrencileri ile yapmış olduğu bir araştırmada ise katılımcıların %52'snini kızlarına aşı yaptırabilecekleri sonucuna ulaşmışlardır. Satılmışoğlu ve ark.'nın (89) sağlık çalışanlarıyla yapmış olduğu çalışmasında katılımcıların %28'inin kendine HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü, yine aynı oranda %28'inin kızına da HPV aşısını yaptırmayı düşündükleri bildirilmiştir. Öz ve ark.'nın (90) araştırmasında sağlık çalışanlarının %30,5'inin kendisine ya da yakınına HPV aşısı yaptırdığı öğrenilirken %65,8'inin kendisine ve %71,6'sının kızına HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü sonucuna ulaşılmıştır (65). Ağırman ve ark.'nın (91) sağlık çalışanlarının kanseri önlemedeki tutumlarını araştırmayı amaçladığı bir çalışmasında kız çocuğu olan sağlık çalışanlarının %21,6'sının çocuklarına HPV aşısı yaptırdığını bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarının aşı yaptırmak istememelerinin nedenleri ya da HPV aşısının ülkemizde yaygınlaşmamasının nedenlerinin incelediğimizde Güdücü ve ark.'nın (88) çalışmasında katılımcıların %41'inin aşının güvenilirliğinde sorun yaşadıkları, %10'unun

aşı maliyetini yüksek buldukları öğrenilmiştir. Naki ve ark.'nın (92) çalışmasında ise kendileri, kız çocukları veya erkek çocuklarına aşı yaptırmaları önündeki engelleri incelediklerinde ilk sırada bilgi eksikliğinin olduğu ve bunu yan etkilerle ilgili endişelerinin olması takip ettiği görülmüştür. Başka bir çalışmada da HPV aşısının yaygınlaşmasının önündeki en büyük engelin %68 oran ile yeterli bilince ve bilgiye sahip olmamak saptanırken bunu %13,7 oran ile aşı yan etkilerinden korkmak ve %12,4 ile aşı maliyetinin yüksek olmasının izlediği görülmüştür. Yine aynı çalışmada katılımcıların %73,9'u HPV aşısının ulusal aşı programına dahil edilmesi gerektiği düşüncesinde olduğu saptanmıştır (86). Çalışmamıza katılan hekimlerin %15,15'inin yalnızca kızına, %59,39'unun hem kızına hem oğluna HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü öğrenildi. Ayrıca hekimlerin %60,12'sinin HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunu düşündüğü saptanmış olup bilgi kaynaklarını incelendiğinde %60,12'si medikal kaynaklardan, %23,64'ü doktorlardan, %10,91'i arkadaşlarından, %6,06'sı internet ve medyadan bilgi edindiğini belirtti. Aşı yaptırmak istemeyenlerin nedenleri incelendiğinde ise istemeyen hekimlerin yaklaşık %25'inin HPV aşısıyla ilgili bilgisinin olmadığı ve %18'inin de erkek çocuklarına aşı yapılmasının gereksiz olduğunu düşündüğü öğrenildi. Çalışmamızda bu oranlar genel olarak literatür ile uyumlu olmasına rağmen hekimlerde böyle oranların ve düşüncelerin olması üzerinde düşünülmesi ve çözüm üretilmesi gereken sonuçlardır. Primer korunmanın öneminin hekimlere eğitim hayatı boyunca sürekli bir şekilde tekrarlanarak anlatılması ve benimsenmesinin sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Böyle düşünmemizin nedeni olarak da yapılan çalışmalar incelendiğinde ebeveynlerin ya da bireylerin aşı ile ilgili bilgilendirilme yapıldıktan sonra ya da hekimleri tarafından önerildikten sonra HPV aşısını yaptıracaklarını belirttikleri çalışmaların mevcut olmasından kaynaklanmaktadır (93). Literatüre bakılınca aşılarla ilgili sınırlı bilgiye sahip olmanın aşılamadan kaçınma nedeni olarak belirtildiği görülmektedir. Bu yüzden HPV aşısının sağlık bakım ve eğitiminde anahtar rol oynayan sağlık çalışanlarının hizmet içi eğitimler ile güncel bilgilere ulaşmaları sağlanmalıdır.

HPV aşısı konak hücreleri enfekte etmeden HPV'yi nötralize eden humoral antikorları açığa çıkaran bir aşıdır (94). Aşı 3 doz şeklinde 0, 2 ve 6. aylarda uygulanmaktadır. İlk cinsel ilişkiden önce uygulandığında %100'e yakın koruma sağlandığı çalışmalarda bildirilmiştir. Geçmişte cinsel ilişki yaşanması ya da HPV ile ilişkili hastalık öyküsünün olması aşı için kontraendikasyon oluşturmamakta olup aşılamadan önce HPV testinin yapılması önerilmemektedir. Günümüzde HPV aşısı 11-12 yaşındaki kızlara rutin olarak yapılması önerilmekte olup cinsel aktif olsun veya olmasın 9-26 yaş aralığında olan kadınların ve

erkeklerin aşı yaptırılması istenmektedir (95). Aşının 11-12 yaşlarında yapıldığında en etkili olduğu bilinmektedir. DSÖ, 9-14 yaş arasında olan erkeklerin ve kızların tam olarak korunmaları için 2 doz aşı olmalarını gerektiğini belirtmiştir. Ancak 15-45 yaş aralığında tam korunma sağlanması için 3 doz gerektiği vurgulanmıştır (64). HPV aşılarının 45 yaş üstü erişkinlerde kullanımı lisanslı değildir (96). Günümüzde ülkemizde 2 valanlı, 4 valanlı ve 9 valanlı HPV aşılarının üçü de satışta bulunmakta olmasına rağmen Türkiye'de HPV aşıları ulusal aşı programında bulunmamaktadır. Ayrıca ülkemizde HPV aşıları SGK tarafından da karşılanmamaktadır (97). Tolunay ve ark.'nın (98) Türk pediyatristler ve jinekologlar ile yapmış olduğu bir araştırmada 11-12 yaş kız çocuklarını HPV aşısı için primer hedef olarak görenlerin oranı %76,8 olarak saptanmıştır. Kolcu'nun (99) çalışmasında ise hekimlerin%61,1'i HPV aşısı için hedef grubun 11-12 yaş çocuklar olduğunu belirtmiştir. Özsaran ve ark.'nın (100) tıp fakültesi öğrencilerinin katıldığı çalışmasında HPV aşının kaç doz yapıldığını bilenlerin oranının %45,2 olduğu bildirilmiştir. Acar ve ark.'nın (101) çalışmasındaysa hekimlerde bu oran %40,3 olarak bulunmuştur. Milecki ve ark.'nın (102) Polonya'daki tıp öğrencileriyle çalışmasında ise öğrencilerin %79'u HPV aşısının zorunlu olması gerektiği bildirilmiştir. Emre ve ark.'nın (103) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ile yapmış oldukları çalışmada katılımcıların %69'unun HPV aşısının rutin aşılama programına alınması gerektiğini belirttiği görülmektedir. Özsürekçi ve ark.'nın (104) araştırmasında hekimlerin %70'inin HPV aşısının ulusal aşı takvimine eklenmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Çeşmeci ve ark.'nın (105) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki intern doktorlarla yapmış olduğu bir araştırmada öğrencilerin %95,1'inin HPV aşısının rutin aşı programında bulunmadığını bildikleri saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hekimlerin HPV aşısı ne zaman yapılır soruna %52,73'ü 13-26 yaş arası, %41,21'i 9-12 yaş arası cevabını verdi. Ayrıca katılımcıların %72,12'si HPV aşısının ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalı olduğunu belirtirken %83'ü aşının etkinliği için 3 doz aşının yapılması gerektiğini, %64'ü de HPV aşısının ömür boyu koruyuculuk sağladığını doğru cevapladı. Ancak hekimlerin %3'ü HPV aşısının rutin uygulanan aşılama takviminde mevcut olduğunu sandıkları görüldü. Oranlarımızın literatür ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte olmasına rağmen HPV aşısıyla ilgili hekimlerin bilgilendirilmesinin arttırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hekimlerimizin asistanlık eğitiminde olduğu gibi sonraki süreçlerde de belirli eğitim programlarına dahil edilerek bilgi düzeylerinin arttırılması gerektiği kanaatindeyiz. Eksik doz ve zamanında aşılanmanın yeterli immün yanıtın oluşmasında önemli olduğunu düşündüğümüz zaman hekimlerimizin HPV aşısıyla ilgili bilgilerinin güncel olmasının çok önemli olduğu görülmektedir.

Çoğunlukla HPV enfeksiyonu herhangi bir belirtiye yol açmaz ve kendi kendini sınırlar. Ancak kalıcı HPV enfeksiyonu kadınlarda serviks kanserine ve diğer anogenital kanserlere, orofaringeal kanserlere ve genital siğillere yol açabilir. Kadınların %70-80'i hayatlarının bir bölümünde HPV'ye maruz kalmaktadır (106). Genellikle 30 yaş altında olan kişilerde HPV saptanmakla birlikte kadınlarda 24, erkeklerde de 25-29 yaş arasında doruk noktasına ulaşmaktadır (107). HPV enfeksiyonlarının çoğunluğu asemptomatik olup herhangi bir soruna neden olmaz. Yeni servikal HPV enfeksiyonu olan insanların %70'i enfeksiyonu 1 yıl içersindede, yaklaşık %90'ı da 2 yıl içersinde iyileşir. Cinsel aktivite davranışları, cinsel partner sayısı, bağışıklık durumu HPV bulaş riskini belirler. Serviks kanserinin oluşması için yüksek riskli HPV tipleriyle 2 yıldan uzun bir süre dirençli enfeksiyon olması gerekir (108). HPV enfeksiyonunun kansere neden olmasında hazırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bunlar; sigara kullanımı, 2 veya daha fazla doğum yapmış olmak, uzun süreli OKS kullanımıdır (109). İlk cinsel birliktelik yaşının erken olması cinsellik ve üreme sağlığını etkileyen önemli faktörlerden olup cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte erken yaşta evlilik, erken doğum, adölesan gebelikler ve istenmeyen gebelikler de özellikle yüksek riskli HPV tipleriyle enfeksiyonu arttırmakta ve serviks kanseri için de risk faktörüdür. Yapılan araştırmalarda serviks kanseri riskinin en temel belirleyicilerden birinin erkek partnerin cinsel davranışı olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde riskli cinsel davranışlarda bulunma oranının kadınlardan daha yüksek olduğu ve bu nedenle partnerler arasındaki bulaşta enfeksiyon kaynağının erkek partnerden kaynaklanma ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (110). Serviks kanserinin HPV enfeksiyonu dışındaki risk faktörleri olarak immunsuprese olmak, HIV ya da HSV gibi enfeksiyonlar, obezite, düşük sosyoekonomik durum, genetik predispozisyon olarak sayılabilir (111). Yapılan çalışmalarda HPV'nin serviks kanserine yol açabileceği yanıtı oranı Görkem ve ark.'nın (87) çalışmasında sağlık personelinde %89,1, Schmidt-Grimminger ve ark.'ı (112) %70, Sherman ve ark.'ı (113) ise %99 olarak bildirmiştir. Hekimlerde ise kalıcı HPV enfeksiyonunun serviks kanserine yol açabileceğini belirtme oranı Almughais ve ark.'nın (114) çalışmasında %79, Anfinan ve ark.'ı (115) %97, Naki ve ark.'ı (92)ise %100 olarak bulmuşlardır. Yiğitalp'in (116) araştırmasında katılımcıların %96,9'unun HPV enfeksiyonunun CYBH olduğunu, %89,8'inin birden fazla cinsel partnerin, %73,7'sinin ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olmasının, %67,3'ünün HPV enfeksiyonunun serviks kanseri riskini arttırdığını bildiği gösterilmiştir. Hekimlerle yapılan başka bir araştırmada katılımcıların tamamına yakını erken yaşta cinsel ilişkinin, birden fazla cinsel partner olmasının ve sigara içmenin risk faktörü olduğunu bilmiş olmasına rağmen yarısından azı OKS kullanımının ve multiparitenin serviks kanseri risk faktörü olduğunu bilmişlerdir (117). Kayıkçıoğlu'nun (118)

araştırmasında katılımcıların %67,7'sinin HPV enfeksiyonunun, %66,2'sinin sigara kullanmanın, %67,7'sinin immunsüpresyonun, %83,1'inin multiple cinsel partnerin serviks kanseri için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Çalışmamıza katılan hekimlerin serviks kanseri risk faktörlerini önemli bulma sıraları %98,79'u HPV, %98,18'i birden fazla cinsel partner, %97,58'i cinsel partnerin çok kişi ile birlikteliği şeklindeydi. Ayrıca % 96,36'sı erken cinsellik başlangıcını, %94,55'i düşük sosyoekonomik düzeyi, %90,24'ü sigarayı, %85,98'ü HIV'i, %61'82'si obeziteyi, %56,97'si gebeliği ve %49,7'si de OKS kullanımı önemli risk faktörü olarak belirtti.

Tarama yapılması önerilen HPV ile ilişkili tek kanser servik kanseri olarak bildirilmiştir (119). Serviks kanser taramaları asemptomatik bütün kadınlara yapılmakta olup burada amaç prekanseröz oluşumların ve HPV enfeksiyonlarının teşhis edilmesidir. DSÖ, serviks kanser taramaları için PAP smear ve sıvı bazlı sitoloji, yüksek riskli HPV türleri için HPV DNA testi, serviksin asetik asitle görsel muayenesi olarak üç farklı yöntemi önermektedir (120). Ülkemizde de serviks kanseri taramasının geliştirilmesi ve toplum tabanlı uygulanabilmesi amacıyla PAP smear, HPV DNA taraması gibi yöntemlerin kullanıldığı programlar bulunur (121). Türkiye'de yenilenen ulusal kanser tarama standartlarına göre 30-65 yaş grubundaki her kadının 5 yılda bir HPV testiyle taranması, pozitif olgularda smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır (122) Sitoloji sonuçları pozitif çıktığında da tanı kolposkopi ile doğrulanarak histolojik tanı amacıyla şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılarak uygun tedavi uygulanır (123). Yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının 3/4'ünden fazlası PAP smear ve serviks kanseriyle ilgili bilgiye sahip olduğu, ancak yarısından azının HPV kanser ilişkisi ve HPV aşısı hakkında bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir (124). Korunma yöntemi olarak en çok tercih edilen kondomun, HPV bulaşını azaltsa da yok etmediği bilinmektedir. Cocchio ve ark.'nın (125) yapmış olduğu araştırmada HPV enfeksiyonundan kondom ile korunulabileceği düşüncesi oranının %75 olduğu bildirilmiştir. Hekimlerle yapılan başka bir çalışmada da hekimlerin serviks kanserinden korunmayla ilgili doğru bilgi oranının %87 olduğu saptanmıştır (113). Adjei Boakye ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada ise HPV enfeksiyonunun kendiliğinden iyileşebileceği düşüncesi oranı %46 bulunmuştur. Naki ve ark.'ı (92) ise hekimlerin %76'sının HPV enfeksiyonunun kendiliğinden iyileşebileceğini düşündüğü belirtmiştir. Çalışmamıza katılan hekimlerin serviks kanseriyle ilgili bilgi düzeylerini incelediğimizde; en çok %99,39'unun Pap smear testinin erken tanıda önemli olduğunu belirttiği ve bunu %97,58 oranla periyodik muayenenin erken tanıda önemli olduğu izlemekte olduğu görüldü. %95,76'sı serviks kanserinin erken dönemde tanınabildiği görüşündeyken %86,67'sı HPV DNA'nın erken tanıda

önemli olduğunu belirtti. Bunun dışında %98,18'i HPV alt tiplerinin servikal kansere neden olduğunu, %97,58'inin HPV'nin genital siğile neden olduğunu, %80,61'inin periyodik jinekolojik muayenenin 21 yaşından sonra yapılmaya başlanması gerektiğini, %81,82'inin Pap smear testinin 21 yaşından sonra 3 yılda 1 yapılması gerektiğini, %75,15'inin HPV DNA'nın pap smear ile birlikte bakılması gerektiğini ve %73,94'ünün de kondom kullanımının HPV enfeksiyonundan koruyucu olduğunu düşündüğü görüldü. Ancak hekimlerin %52,73'ü çoğu HPV tipinin kendiliğinde düzelmediğini ve %19,63'ü de HPV enfeksiyonunun genellikle semptomatik seyrettiğini düşünmekteydi. Ayrıca hekimlerin %79,39'unun da serviks kanseri ve HPV ile ilgili eğitim almak istedikleri görüldü.

Çalışmamıza katılan hekimlerin sorulara doğru yanıt vermesiyle cinsiyet, yaş, meslekteki yıl, branş, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hekimlerden erken cinsellik başlangıcını, birden fazla partner olmasını, gebelik öyküsünü, HIV pozitifliğini serviks kanserinde risk faktörü olarak görenlerin önemsiz görenlere göre doğru yanıt sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Ayrıca erken tanıda HPV DNA'yı, periyodik muayeneyi, kolposkopiyi, servikal biyopsiyi önemli bulanların doğru yanıt verme oranları diğerlerine göre anlamlı olarak dafa fazla saptandı. HPV genital siğile neden olabilir, periyodik jinekolojik muayene 21 yaşından sonra yapılmaya başlanmalıdır, HPV DNA pap smear ile birlikte bakılmalıdır ve kondom kullanımı HPV enfeksiyonundan koruyucudur önermesine katılan hekimlerin önemsiz bulanlara kıyasla doğru yanıt sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Bununla beraber hekimlerin HPV aşısı ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalıdır ve aşı etkinliği için 3 doz aşı gereklidir önermesine katılanların doğeu yanıt sayıları daha fazlaydı.

HPV virüsünün mukozayı enfekte etmesi ile başlayıp yaklaşık 8 haftaya varan latent periyot, daha sonrasında da preinvaziv ve prekanseröz lezyonların oluşumu yıllar almaktadır. Bu süre içerisinde hastalık genellikle asemptomatik seyretmektedir. Hastalığın erken tanı ve tarama yöntemleri yardımıyla saptanması ve çok büyük oranda tedavi edilebilmesi mümkündür. Bu yüzden erken tarama çok önemli olup bu konuyla ilgili hem hekimlerin hem de toplumun sürekli bilgilendirilmesi gerekmekte ve bu bilgilerinde hafızlarda güncel olarak tutulması gerekmektedir. Ayrıca serviks kanseri aşı ile önlenebilen tek kanser olduğu için hem bireysel

hem de toplumsal bağışıklığın kazanılması primer korunma için son derece önemlidir. Toplumsal bağışıklığın sağlanmasında anahtar rol oynayan hekimlerin HPV aşılarıyla ilgili sahip olduğu bilgilerin yeterli olmadığı görülmekte olup hekimlerin hizmet içi eğitimler, asistanlık sürecindeki eğitimlerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Sağlık yöneticilerine düşen başka bir görev de HPV aşısının ulusal rutin aşılama programına alınmasının sağlanmasıdır. Aşı ile önlenebilen bir kanser türü ile mücadelede aşının topluma yayılmasının sağlanması gerçekliği göz ardı edilmeyerek bu gücün kullanılması gerekmektedir. Ayrıca erken tarama ile ilgili daha fazla bilgilendirme yapılmasının sağlanması gerekirse erken tarama yapmayanların kanser olduğu takdirde gerekli sağlık ödemelerinin yapılmayacağı gibi yaptırımların uygulanması da düşünülmesi gereken fikirler arasında olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza katılan hekimlerin %14,63'ünün HPV aşısı olduğu saptandı.%15,15'inin yalnızca kızına, %59,39'unun hem kızına hem oğluna HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü öğrenildi. Ayrıca hekimlerin %60,12'sinin HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunu düşündüğü saptanmış olup bilgi kaynaklarını incelendiğinde %60,12'si medikal kaynaklardan, bilgi edindiğini belirtti. Aşı yaptırmak istemeyenlerin nedenleri incelendiğinde ise istemeyen hekimlerin yaklaşık %25'inin HPV aşısıyla ilgili bilgisinin olmadığı ve %18'inin de erkek çocuklarına aşı yapılmasının gereksiz olduğunu düşündüğü öğrenildi.

Hekimlerin HPV aşısı ne zaman yapılır soruna %52,73'ü 13-26 yaş arası, %41,21'i 9-12 yaş arası cevabını verdi. Ayrıca katılımcıların %72,12'si HPV aşısının ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalı olduğunu belirtirken %83'ü aşının etkinliği için 3 doz aşının yapılması gerektiğini, %64'ü de HPV aşısının ömür boyu koruyuculuk sağladığını doğru cevapladı. Ancak hekimlerin %3'ü HPV aşısının rutin uygulanan aşılama takviminde mevcut olduğunu sandıkları görüldü. Serviks kanseri risk faktörlerini önemli bulma sıraları %98,79'u HPV, %98,18'i birden fazla cinsel partner, %97,58'i cinsel partnerin çok kişi ile birlikteliği şeklindeydi. Serviks kanseriyle ilgili bilgi düzeylerini incelediğimizde; en çok %99,39'unun Pap smear testinin erken tanıda önemli olduğunu belirttiği ve bunu %97,58 oranla periyodik muayenenin erken tanıda önemli olduğu izlemekte olduğu görüldü. %95,76'sı serviks kanserinin erken dönemde tanınabildiği görüşündeyken %86,67'sı HPV DNA'nın erken tanıda önemli olduğunu belirtti. Ayrıca hekimlerin %79,39'unun da serviks kanseri ve HPV ile ilgili eğitim almak istedikleri görüldü.

Çalışmamıza katılan hekimlerin sorulara doğru yanıt vermesiyle cinsiyet, yaş, meslekteki yıl, branş, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda bir önermeye ya da bir soruya doğru cevap verenlerin diğer soru ya da önermelere de doğru yanıt verme ihtimalinin artmış olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki oranlarla paralel olmasına rağmen hem aşılanma oranının hem de bilgi düzeyinin beklenen ve istenenden daha düşük düzeyde olduğu saptanmış olup toplumsal bağışıklığın sağlanmasında anahtar rol oynayan hekimlerin HPV aşılarıyla ilgili sahip olduğu bilgilerin yeterli olmadığı görülmektedir. Bu nedenle hekimlerin hizmet içi eğitimler, asistanlık sürecindeki eğitimlerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç: Serviks kanserinin aşı ile önlenebilen bir kanser olduğunu halkın bilgisine sunmak ve halk tarafından bu bilginin özümsenmesinde hekimlerin görevi büyüktür. Bu nedenle hekimlerin bu konuyla ilgili yetersiz bilgisinin olması topluma da yansıyacağı için üzerinde durulması gereken konulardan biridir. Çalışmamızda halkın bilgilendirilmesi hususunda çok önemli rolü olan hekimlerin HPV aşısı hakkındaki bilgi düzeylerini tespit etmek ve mevcut eksiklerin nelerden kaynaklandığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız 01.06.2024-01.09.2024 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan asistan hekimlere Google Formlar üzerinden anket oluşturularak e-posta, karekod ,telefon veya yazılı form ile ulaştırarak yüz yüze doldurularak yapılmıştır. Verilerin toplanması için hazırlanan ankette 19 soru içeren 2 bölüm bulunmaktadır. İlk bölümde sosyodemografik bilgiler, ikinci bölümde HPV aşısı hakkında bilgi düzeyini değerlendiren sorular yer almaktadır. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır. Verilerin Normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis testi ile belirlendi. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact ki kare testi kullanıldı. Nümerik Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza %60,61'i kadın ve %39,39'u erkek olmak üzere toplam 165 asistan hekim katılmıştır. Asistan hekimlerin branşları incelendiğinde %86,06'sı dahili bölüm, %10,3'ü cerrahi bölüm ve %3,64'ü de temel bölümlerde asistanlık eğitimi görmekteydi. Katılımcıların %14,63'ünün HPV aşısı olduğu saptanmıştır. %15,15'inin yalnızca kızına, %59,39'unun hem kızına hem oğluna HPV aşısı yaptırmayı düşündüğü öğrenilmiştir. Aşı yaptırmak istemeyenlerin nedenleri incelendiğinde ise istemeyen hekimlerin yaklaşık %25'inin HPV aşısıyla ilgili bilgisinin olmadığı ve %18'inin de erkek çocuklarına aşı yapılmasının gereksiz gördükleri belirtilmiştir. Ayrıca hekimlerin %60,12'sinin HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olduğunu düşünürken %79,39'unun serviks kanseri ve HPV ile ilgili eğitim almak istekleri saptanmıştır. HPV aşısı ne zaman yapılır soruna hekimlerin %52,73'ü 13-26 yaş arası, %41,21'i 9-12 yaş arası cevabını vermiştir. Ayrıca katılımcıların %72,12'si HPV aşısının ne kadar erken yapılır ise o kadar faydalı olduğunu belirtirken %83'ü aşının etkinliği için 3 doz

aşının yapılması gerektiğini, %64'ü de HPV aşısının ömür boyu koruyuculuk sağladığını doğru cevaplamıştır. Serviks kanseri risk faktörlerini önemli bulma sıraları %98,79'u HPV, %98,18'i birden fazla cinsel partner, %97,58'i cinsel partnerin çok kişi ile birlikteliği şeklindeydi. Serviks kanseriyle ilgili bilgi düzeylerini incelediğimizde; en çok %99,39'unun Pap smear testinin erken tanıda önemli olduğunu belirttiği ve bunu %97,58 oranla periyodik muayenenin erken tanıda önemli olduğu izlemekte olduğu görüldü. %95,76'sı serviks kanserinin erken dönemde tanınabildiği görüşündeyken %86,67'sı HPV DNA'nın erken tanıda önemli olduğunu belirtmiştir. Çalışmamıza katılan hekimlerin sorulara doğru yanıt vermesiyle cinsiyet, yaş, meslekteki yıl, branş, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda bir önermeye ya da bir soruya doğru cevap verenlerin diğer soru ya da önermelere de doğru yanıt verme ihtimalinin artmış olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları literatürdeki oranlarla paralel olmasına rağmen hem aşılanma oranının hem de bilgi düzeyinin beklenen ve istenenden daha düşük düzeyde olduğu saptanmış olup toplumsal bağışıklığın sağlanmasında anahtar rol oynayan hekimlerin HPV aşılarıyla ilgili sahip olduğu bilgilerin yeterli olmadığı görülmektedir. Bu nedenle hekimlerin hizmet içi eğitimler, asistanlık sürecindeki eğitimlerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: HPV, serviks kanseri, erken tanı

ABSTRACT

Objective: Physicians have a major role in informing the public that cervical cancer is a cancer that can be prevented by vaccination and in ensuring that this information is internalized by the public. Therefore, the fact that physicians have insufficient knowledge on this issue is one of the issues that should be emphasized, as it will also reflect on society. In our study, we aimed to determine the knowledge levels of physicians, who play a very important role in informing the public, about the HPV vaccine and to investigate the reasons for the current deficiencies.

Materials and Methods: Our study was conducted between 01.06.2024 and 01.09.2024 by creating a survey via Google Forms and sending it to resident physicians working at Kocaeli University Hospital via e-mail, QR code, telephone or written form and filling it out face to face. The survey prepared for data collection included 2 sections containing 19 questions. The first section included sociodemographic information, and the second section included questions assessing the level of knowledge about the HPV vaccine. IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) package program was used for statistical evaluation. The conformity of the data to normal distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov Test/Shapiro Wilk test. The differences between the groups were determined for numerical variables with normal distribution using the Mann Whitney U Test and the Kruskal Wallis test for numerical variables without normal distribution. Fisher's Exact chi-square test was used for categorical variables to evaluate the differences between the groups. The relationship between numerical variables was evaluated using Spearman Correlation Analysis.

Results: A total of 165 resident physicians participated in our study, 60.61% of whom were female and 39.39% were male. When the branches of the resident physicians were examined, 86.06% were receiving residency training in the internal medicine department, 10.3% in the surgical department, and 3.64% in basic departments. It was determined that 14.63% of the participants had received HPV vaccination. It was learned that 15.15% of them considered vaccinating only their daughters and 59.39% of them considered vaccinating both their daughters and sons. When the reasons for not wanting to be vaccinated were examined, it was stated that approximately 25% of the physicians who did not want to have HPV vaccination did not have information about HPV vaccination and 18% of them thought that vaccinating their sons was unnecessary. In addition, it was determined that 60.12% of the physicians thought that they had information about HPV vaccination, while 79.39% wanted to receive training on cervical cancer and HPV. When asked when to get the HPV vaccine, 52.73% of the physicians

answered between the ages of 13-26, and 41.21% between the ages of 9-12. In addition, 72.12% of the participants stated that the earlier the HPV vaccine is administered, the more beneficial it is, while 83% stated that 3 doses of the vaccine are required for the vaccine to be effective, and 64% correctly answered that the HPV vaccine provides lifelong protection. The order of importance of cervical cancer risk factors was 98.79% HPV, 98.18% multiple sexual partners, and 97.58% having multiple sexual partners. When we examined the level of knowledge about cervical cancer, it was seen that 99.39% stated that the Pap smear test was important for early diagnosis, and this was followed by 97.58% that periodic examinations were important for early diagnosis. While 95.76% of them thought that cervical cancer could be diagnosed at an early stage, 86.67% stated that HPV DNA was important in early diagnosis. No significant relationship was found between the correct answers given by the physicians participating in our study and gender, age, years in the profession, branch, marital status, smoking and alcohol use. It was determined in our study that those who answered a proposition or a question correctly were more likely to answer other questions or propositions correctly.

Conclusion: Although the results of our study are parallel to the rates in the literature, it was determined that both the vaccination rate and the level of knowledge were lower than expected and desired, and it was seen that the knowledge of physicians, who play a key role in ensuring social immunity, about HPV vaccines is not sufficient. For this reason, we think that physicians should be supported with in-service training and training during the residency process.

Keywords: HPV, cervical cancer, early diagnosis

KAYNAKLAR

1. Böyük M, Çıtak Bilgin N. HPV Enfeksiyonuna Güncel Bir Bakış: Nedenleri, Etkileri ve Korunma. Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi. 2023;3(1):40-7.

2. Milano G, Guarducci G, Nante N, Montomoli E, Manini I. Human papillomavirus epidemiology and prevention: is there still a gender gap? Vaccines. 2023;11(6):1060.

3. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2018;47:2-13.

4. Koç Ö, Baltacı N, Doğan Yüksekol Ö. Kadinlarin serviks kanseri taramasi inançlarinin hpv aşisina yönelik inançlari ile ilişkisi. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2023;17(1):31-41.

5. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. The Lancet global health. 2020;8(2):e180-e90.

6. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(14):7616.

7. Dal Ö, Gafarlı L, Karagöz Mİ, Çakır Güngör AN. HPV (İnsan papillomavirus) aşısına güncel yaklaşımlar. Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi. 2024;4(1):18-23.

8. Çolak M, Demir MK. Aile sağlığı merkezine başvuran kadınlarda human papillomavirüs (hpv) sıklığının, genotip dağılımının ve olası risk faktörlerinin araştırılması. Gevher nesibe journal of medical and health sciences. 2021;6(11):12-9.

9. Gökçek MB, Yıldız S, Özdemir ME, Ünsal NE, Aslan B, Benli AR. Kayseri ili 2018 yılı HPV tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Turkish Journal of Public Health. 2021;19(3):244-50.

10. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. UpToDate Waltham, MA Accessed September. 2018;15.

11. De Oliveira CM, Fregnani JHT, Villa LL. HPV vaccine: updates and highlights. Acta cytologica. 2019;63(2):159-68.

12. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2019*. Annals of Internal Medicine. 2019;170(3):182-92.

13. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(14):1340-8.

14. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. Preventive medicine. 2021;144:106399.

15. Karamanou M, Agapitos E, Kousoulis A, Androutsos G. From the humble wart to HPV: a fascinating story throughout centuries. Oncology Reviews. 2010;4:133-5.

16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. The lancet. 2007;370(9590):890-907.
17. Yu Y, Xu M, Sun J, Li R, Li M, Wang J, et al. Human papillomavirus infection and vaccination: awareness and knowledge of HPV and acceptability of HPV vaccine among mothers of teenage daughters in Weihai, Shandong, China. PloS one. 2016;11(1):e0146741.

18. Karamanou M, Agapitos E, Kousoulis A, Androutsos G. From the humble wart to HPV: a fascinating story throughout centuries. Oncology Reviews. 2010;4(3):133-5.

19. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. Viruses. 2017;9(10):267.

20. Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. Journal of Surgical Oncology. 2021;124(6):920-2.

21. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020;40(5):602-8.

22. Burd EM. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. Clinical microbiology reviews. 2016;29(2):291-319.

23. Kazancı F, Koçak AA, Çolak M, Erdem Ö, Onan MA, Bozdayı G. HPV Tip 66'yı Olası Yüksek Riskli Grupta Değerlendirmeli miyiz? Ankara Gazi Üniversitesi'ndeki HPV Tip 66'nın Prevalansı, Klinik ve Histopatolojik Değerlendirmesi. Gazi Medical Journal. 2021;32(1).

24. Aksoy P, Gottschalk EY, Meneses PI. HPV entry into cells. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2017;772:13-22.

25. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. Cancer letters. 2021;496:104-16.

26. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-Book: 2-volume set: Elsevier health sciences; 2019.

27. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health. 2023;11(9):e1345-e62.

28. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. 2017.

29. Agabekova B, Özler NB, Luboteni R. HPV İlişkili Kanserlere Karşı Mücdelede HPV Aşıları Hakkında Derleme. Turkey Health Literacy Journal. 2021;2(2):89-98.

30. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million T urkish women. International journal of cancer. 2018;142(9):1952-8.

31. Akalın A. Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar. Androloji Bülteni (Andrology Bullettin). 2022;24(2).

32. Böyük M, Bilgin NÇ. HPV enfeksiyonuna güncel bir bakış: nedenleri, etkileri ve korunma. Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi. 2023;3(1):40-7.

33. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2018;47:14-26.

34. Palefsky JM, Hirsch M, Bloom A. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Waltham: UpToDate. 2018.

35. Meites E. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2019;68.

36. Young AN, Jacob E, Willauer P, Smucker L, Monzon R, Oceguera L. Anal Cancer. The Surgical Clinics of North America. 2020;100(3):629-34.

37. Karapınar T, Erdoğan HK, Bulur I, Saraçoğlu ZN, Dündar E. Epidermodisplazia verrusiformis tanısı konulan iki kardeş: Olgu sunumu epidermodisplazia verrusiformis. Güncel Pediatri. 2019;17(3):435-41.

38. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.

39. Selçuk AK, Yanıkkerem E. Serviks kanseri ve human papillomavirus (HPV) prevalansi ile HPV aşi programlari. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi. 2018;4(2):40-55.

40. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. New Microbiol. 2017;40(2):80-5.

41. Feldman S, Crum CP. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. Goff B, Chakrabarti A, editors. 2021.

42. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.

43. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. Tropical Doctor. 2019;49(1):34-9.

44. Aydoğdu SGM, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. Androl Bul. 2018;20:25-9.

45. Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical cancer screening: more choices in 2019. Jama. 2019;321(20):2018-9.

46. Ngo-Metzger Q, Adsul P. Screening for cervical cancer. American Family Physician. 2019;99(4):253-4.

47. Tunçez İH, Aksoy N, Koc M. Ulusal Kanser Tarama Programı Sonuçları; Bir İl Örneği. Phoenix Medical Journal. 2021;3(2):69-73.

48. T. C. Sağlık Bakanlığı THSKK, Başkanlığı D. Türkiye Kanser Kontrol Programı. 2021. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf.

49. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. Reviews of Infectious Diseases. 2016;63(4):519-27.

50. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2019;394(10197):497-509.

51. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: an updated review. Vaccines. 2020;8(3):391.

52. Başli M, Aksu H, Toptaş B. Bir üniversitede öğrenim gören sağlik yüksekokulu öğrencilerinin Human papilloma virüs VE HPV aşisi ile ilgili bilgi ve görüşleri. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019;8(1):1-17.

53. Zhang Z, Zhang J, Xia N, Zhao Q. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. Human vaccines & immunotherapeutics. 2017;13(10):2280-91.

54. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ET, Group ACSGD. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. CA: a cancer journal for clinicians. 2020;70(4):274-80.

55. Brotherton JM, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. The Medical Journal of Australia. 2017;206(6):262.

56. Lacy J, Tessier E, White J, Saliba V. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2018/19. 2019.

57. Koch R. Institute. Update from the KV vaccination surveillance–vaccination rates of selected vaccines [Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance–Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland]. Epidemiol Bull. 2018;34:335-82.

58. Dönmez S, Öztürk R, Kısa S, Karaoz Weller B, Zeyneloğlu S. Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. Journal of American College Health. 2019;67(5):410-7.

59. Agadayi E, Karademir D, Karahan S. Knowledge, Attitudes and Behaviors of Women who have or have not had human papillomavirus vaccine in Turkey about the Virus and the vaccine. Journal of Community Health. 2022;47(4):650-7.

60. [Available from: https://view-hub.org/vaccine/hpv.

61. C. SARI, U. KÜÇÜK, L. ADIGÜZEL, ve B. C. DEMİRBAĞ, "Üniversite Öğrencilerinin HPV, HPV Aşısına İlişkin Görüş ve Düşünceleri ile Aşılanma Sıklığının Belirlenmesi", Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, c. 7, sy 3, ss. 461-471, Eyl. 2023,.

62. H. Sung vd., "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", CA Cancer J Clin, c. 71, sy 3, ss. 209-249, May. 2021.

63. Güner H, Taşkıran Ç. Serviks kanseri epidemiyolojisi ve human papilloma virüs. TJOD 2007; 4: 11-19.

64. WHO. Safety update of HPV vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2017; 92(28): 398-401.

65. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. Infectious agents and cancer 2010; 5: 1-6.

66. Fine P, Eames K, Heymann DL. ―Herd immunity‖: a rough guide. Clinical infectious diseases 2011; 52(7): 911-6.

67. Falik RB, Albrecht SA, Cassidy BL. Policy support for expanding the adolescent vaccine school mandate in Pennsylvania to include the human papillomavirus (HPV) vaccine. Journal of the American Association of Nurse Practitioners 2019; 31(4): 263-8.

68. Mascaro V, Pileggi C, Currà A, Bianco A, Pavia M. HPV vaccination coverage and willingness to be vaccinated among 18–30 year-old students in Italy. Vaccine 2019; 37(25): 3310-6.

69. Natipagon-Shah B, Lee E, Lee S-Y. Knowledge, beliefs, and practices among US college students concerning papillomavirus vaccination. Journal of Community Health 2021; 46: 380-8.

70. Dönmez S, Öztürk R, Kısa S, Karaoz Weller B, Zeyneloğlu S. Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. Journal of American College Health 2019; 67(5): 410-7.

71. Guvenc G, Seven M, Akyuz A. Health belief model scale for human papilloma virus and its vaccination: adaptation and psychometric testing. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2016; 29(3): 252-8.

72. Yörük S, Açıkgöz A, Ergör G. Determination of knowledge levels, attitude and behaviors of female university students concerning cervical cancer, human papiloma virus and its vaccine. BMC women's health 2016; 16(1): 1-8.

73. Agadayi E, Karademir D, Karahan S. Knowledge, Attitudes and Behaviors of Women who have or have not had human papillomavirus vaccine in Turkey about the Virus and the vaccine. Journal of Community Health 2022; 47(4): 650-7.

74. Doğan DA, Öztürk DDGZ. 18-30 Yaş Aralığındaki Genç Yetişkinlerin HPV ve HPV Aşısı Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. Sağlik Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştirma Merkezi, Thesis in Medicine. 2022 2022.

75. Nilsen K, Aasland OG, Klouman E. The HPV vaccine: knowledge and attitudes among public health nurses and general practitioners in Northern Norway after introduction of the vaccine in the school-based vaccination programme. Scandinavian journal of primary health care 2017; 35(4): 387-95.

76. Özbakır NA, ÖzÇahin A, Edirne T. Family doctors and nurses' knowledge levels and awareness of cervical cancer and Hpv Vaccine in an urban area in Turkey. Pamukkale Medical Journal 2019; 12(3): 457-66.

77. Gol I, Erkin O. Knowledge and practices of nurses on cervical cancer, HPV and HPV vaccine in Cankiri state hospital, Turkey. age 2016; 10: 9.1.

78. Revanli RA, Yüceer C, Senol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavus S, et al. Aile Hekimlerinin Insan Papilloma Virusu ve Zona Asilari Hakkindaki Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarinin Arastirilmasi/Awareness and Attitude of Family Physicians About Human Papilloma Virus and Herpes Zoster Vaccines. KLIMIK Dergisi 2016; 29(1): 15.

79. World Health Organization. HPV Dashboard. [Available from: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard.

80. European Centre for Disease Prevention and Control An agency of the European Union. Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. [Available from: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1#:~:text=Two%2Ddose%20schedule%20at%200%20and%206%20months%20

81. Brotherton JM, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. The Medical Journal of Australia 2017; 206(6): 262.

82. Tessier E, Saliba V. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18 Report for England. Public Health England 2018.

83. Koch R. Institute. Update from the KV vaccination surveillance–vaccination rates of selected vaccines [Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance–Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland]. Epidemiol Bull 2018; 34: 335-82.

84. Talmaç MA, et al. "Knowledge level about HPV infection and cervical cancer screening tests." Journal of Contemporary Medicine 13.5 (2023): 949-953.

85. Akkoyun, E. Kadın sağlık çalışanlarının human papilloma virüsü hakkında bilgi düzeyleri ve serviks kanseri erken tanı yöntemleri ile ilgili uygulamaları. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Edirne, 2023.

86. Yüksel B. ve ark. Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV Aşısı Hakkında Bilgi Düzeyi ve Genel Eğilimler; Dumlupınar Üniversitesi - Evliya Çelebi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'ndeki Doktor, Hemşire ve Sağlık Personellerini İçeren Anket Taraması. Jinokoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015; Volum: 12, Sayı: 2, Sayfa: 64 - 67.

87. Görkem Ü, Toğrul C, Ġnal HA, Salman-Özgü B, Güngör T. Üniversite hastanesinde çalışan yardımcı sağlık personelinin Human Papilloma Virüs ve aşısı hakkında bilgi düzeyleri ve tutumları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72(4): 303-10.

88. Güdücü N, Gönenç G, İşçi H, Yiğiter AB, Dünder İ. Sağlık çalışanları, tıp öğrencileri ve hemşirelik öğrencilerinde İnsan Papilloma Virüsü, servikal kanser ve HPV aşısı farkındalığı. Journal of Clinical Experimental Investigations. 2012;3(3):318-25.

89. Satılmışoğlu, Z. Z. , Özer Aslan, İ. , Can, N. , Gülcivan, G. , Yıldız, T. & Şentürk, M. (2018). Kız Çocuk Ebeveyni Hemşire Annelerin HPV Aşısı Hakkında Bilgi Düzeyi: Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Anket Çalışması . Namık Kemal Tıp Dergisi , 6 (3) , 104-108.

90. Öz M, Özel Ş, Ustün Y. Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşu Çalışanlarının Serviks Kanseri Taraması Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.16(4):220-4.

91. Ağırman E, Gençer MZ, Arıca S. Sağlık Çalışanlarının Kanseri Önlemeye Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışları. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2019;6(2):220-7.

92. Naki MM, Çelik H, Api O, Toprak S, Özerden E, Ünal O. Awareness, knowledge and attitudes related to HPV infection and vaccine among non-obstetrician-gynecologist healthcare providers. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2010;11(1):16.

93. Açoğlu EA, Oğuz MM, Şenel S. Ebeveynlerin Hpv Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeylerİ Ve Yaklaşımları. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.13(2):78-82.

94. Christensen ND, Cladel NM, Reed CA, Budgeon LR, Embers ME, Skulsky DM, McClements WL, Ludmerer SW, Jansen KU. Hybrid papillomavirus L1 molecules assemble into virus-like particles that reconstitute conformational epitopes and induce neutralizing antibodies to distinct HPV types. Virology. 2001 20;291:324-34.

95. American college of Obstetricians and Gynecologists: Committee Opinion No.344. Human papilloma virus Vaccination. Obstet Gynecol 108:699, 2006.

96. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:698-702.

97. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ruhsatlı ürünler listesi.

98. Tolunay O, Çelik U, Karaman SS, Celik T, Resitoglu S, Donmezer C, vd. Awareness and Attitude Relating to the Human Papilloma Virus and its Vaccines Among Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Specialists in Turkey. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;15(24):10723-8.

99. Kolcu H. Samsun İlinde Görev Yapan Aile Hekimleri Ve Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencilerinin Hpv, Meningokok ve Rotavirüs Aşıları Hakkında Bilgi, Tutum Ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.

100. Özsaran Z, Demirci S, Aras AB. Tıp fakültesi öğrencileri arasında HPV aşısı bilgi düzeyini değerlendiren anket çalışması. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2011;14(2):40-4.

101. Acar Özbakır N, Özşahin A, Edirne T. Family doctors and nurses' knowledge levels and awareness of cervical cancer and Hpv Vaccine in an urban area in Turkey. Pamukkale Tıp Dergisi. 2019;12(3):466-457.

102. Milecki T, Michalak M, Milecki J, et al. 2021. Polish medical students knowledge regarding human papillomavirus ways of transmission, risk of cancer development and vaccination, and their intention to recommend vaccination. Vaccines, 9;776.

103. Emre N, Özşahin A, Edirne T. 2020. Pamukkale Üniversitesi tıp fakültesi öğrencilerinin human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşısı hakkında bilgi düzeyleri. Euras J Fam Med, 9;42-50.

104. Ozsurekci Y, Oncel EK, Bayhan C, Celik M, Ozkaya-Parlakay A, Arvas M, et al. Knowledge and attitudes about human papillomaviruses and immunization among Turkish pediatricians. Asian Pacific J Cancer Prev. 2013;14(12):7325–9.

105. Çeşmeci, Y., et al., İnternlerin Gözünden Hpv Enfeksiyonlari ve HPV Aşışı Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 2015; 18(3): 85-92.

106. Okay A, Aydın SS, Levent A. İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve Aşılarının Kullanımı Sonrası Toplumsal Etkileri. Abant Tıp Dergisi 11.1 (2022): 143-151.

107. Erdemir, Fikret. Human papilloma virüs (HPV) ve erkek cinsel sağlığı. Androloji Bülteni 59 (2014): 217-21.

108. Markovic, Nenad, and Olivera Markovic. What every woman should know about cervical cancer. Dordrecht: Springer, 2008.

109. Schiffman, Mark, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. The lancet 370.9590 (2007): 890-907.

110. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, De Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 1996; 88(15): 1060-7.

111. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. Virol J. 2011 3;8:269.

112. Schmidt-Grimminger D, Frerichs L, Black Bird AE, Workman K, Dobberpuhl M, Watanabe-Galloway S. HPV knowledge, attitudes, and beliefs among Northern Plains American Indian adolescents, parents, young adults, and health professionals. J Cancer Educ. 2013;28(2):357-66.
113. Sherman SM, Bartholomew K, Denison HJ, Patel H, Moss EL, Douwes J, Bromhead C. Knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among health professionals in New Zealand. PLoS One. 2018;13(12):e0197648.

114. Almughais ES, Alfarhan A, Salam M. Awareness of primary health care physicians about human papilloma virus infection and its vaccination: a cross- sectional survey from multiple clinics in Saudi Arabia. Infect Drug Resist. 2018;11:2257-2267.

115. Anfinan NM. Physician's knowledge and opinions on human papillomavirus vaccination: a cross-sectional study, Saudi Arabia. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):963.

116. Yiğitalp G. Ebe ve Hemşirelerin Serviks Kanseri, Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu ve Aşısı ile İlgili Bilgi, Tutum ve Davranışları-Diyarbakır Örneği. Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences 11.4 (2019).

117. Eke R.N., Sezik HA, Özen M. Serviks Kanseri; Kadın Hekimler Yeterince Farkında mı? Tepecik Eğit ve Araşt Hast Dergisi. 2016;26(1): p. 53-57.

118. Kayikçioğlu H. Kadın hemşirelerin serviks kanseri taraması ve human papillomavirus farkındalığının değerlendirilmesi. TJCL. June 2023;14(2):306-311.

119. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516–42.

120. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition [Internet]. Geneva; 2021. 115 p.

121. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi BaĢkanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. 2017.

122. TC Sağlık Bakanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi BaŞkanlığı.

123. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV): World Health Organization; 2021.

124. Thanapprapasr D, Chittithaworn S, Lertkhachonsuk AA, Udomsubpayakul U, Wilailak S. Female hospital-based healthcare professionals' knowledge of cervical cancer, HPV and attitudes towards HPV vaccination. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2010;11(2):429-33.

125. Cocchio S, Bertoncello C, Baldovin T, Fonzo M, Bennici SE, Buja A, Majori S, Baldo V. Awareness of HPV and drivers of HPV vaccine uptake among.

126. Adjei Boakye E, Tobo BB, Rojek RP, Mohammed KA, Geneus CJ, Osazuwa- Peters N. Approaching a decade since HPV vaccine licensure: Racial and gender disparities in knowledge and awareness of HPV and HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(11):2713-2722.