



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

ERKEKLERLE SEKS YAPAN HIV İLE ENFEKTE
ERKEKLERDE
ANAL SİTOLOJİK ANORMALLİKLER VE HPV ENFEKSİYONU

Dr. Hatice Kübra Karanalbant

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ

ERKEKLERLE SEKS YAPAN HIV İLE ENFEKTE
ERKEKLERDE
ANAL SİTOLOJİK ANORMALLİKLER VE HPV ENFEKSİYONU

Dr. Hatice Kübra Karanalbant

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOğLU

Tez Danışmanı: Dr. Esra ZERDALİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Tecrübe ve deneyimlerini aktarmak konusunda heyecanını hiçbir zaman kaybetmeyen, öğrenme ve başarma azmimi tetikleyen başta üniversite hocalarım olmak üzere eğitim-öğrenim hayatımın tümünde emeği geçmiş olan bütün hocalarıma teşekkür etmeyi borç bilirim.

Asistanlık hayatım süresince bilgi ve tecrübeleri ile alanımdaki eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM ve Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ'e,

Aynı zamanda tez danışmanım olan ve bu süreçte destek ve motivasyonunu eksik etmeyen Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU'na,

Tıbbi bilgi birikiminin yanı sıra hayat deneyimlerini de aktararak bu uzun asistanlık sürecindeki gelişimime katkı sağlayan aynı zamanda tez danışmanım olmasından da çok mutlu olduğum Dr. Esra ZERDALI'ye,

Değerli bilgileri, vakitleri ve paylaşımları için birlikte çalıştığım bütün uzmanlarıma,

Tez sürecime dahil olmayı memnuniyetle kabul eden ve bu sayede tanışma fırsatı bulduğum Dr.Esengül UZUNER'e ve yardımlarından dolayı patoloji ve genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışma ortamımızı keyifli hale getiren sevgili asistan arkadaşlarıma,

Çalışmam boyunca araştırmama sağladığı desteklerden ötürü Bioeksen Firması'na,

İhtiyaç duyduğum her anda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma,

İnsanlığın gelişimine katkıda bulunan bütün bilim insanlarına,

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
KISALTMALAR	İV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜSÜNÜN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	3
2.2. GENOMİK YAPISI.....	3
2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ VE PATOGENEZ	4
2.4. HPV ENFEKSİYONU BULAŞ YOLLARI	5
2.5. HPV RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.6. HPV TİPLERİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	6
2.6.1. Anal Kanser	6
2.6.2. Anal Kanser Klinik Bulguları	8
2.6.3. Anal Kanser Taraması	8
2.7. HPV TANI YÖNTEMLERİ	12
2.8. HIV VE HPV İLİŞKİSİ	12
2.9. HIV VE HPV İLİŞKİLİ KANSERLER.....	14
2.10. KORUNMA VE AŞI	14
2.11. HPV AŞISI VE HIV	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ETİK KURUL.....	17
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ.....	17
3.3. ÖRNEK ALMA YÖNTEMİ.....	18
3.3.1. Yüksek Riskli Human Papilloma Virüsü Çalışma Tekniği.....	19
3.3.3.1. Nükleik Asit Protokol Bilgisi.....	19

3.4. PZR ÇALIŞMASI.....	19
3.4.1. <i>Patolojik Değerlendirme</i>	20
3.4.2. <i>İstatiksel Analiz</i>	21
4. BULGULAR	22
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	22
4.2. PATOLOJİ VE PZR SONUÇLARI.....	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKÇA	38

KISALTMALAR

ACIP	: Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices)
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizlik Sendromu
AIN	: İntraepitelyal Neoplazi
ART	: Antiretroviral Tedavi
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
E	: Erkek (Early)
EİYS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
HGAIN	: Yüksek Dereceli Anal İntraepitelyal Neoplazi
HGCIN	: Yüksek Dereceli Servikal İntraepitelyal Neoplazi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HİYB	: HIV ile Yaşayan Bireyler
HPV	: İnsan Papilloma Virüsü (Human Papilloma Virus)
HR-HPV	: Yüksek Riskli HPV
HSV-2	: Herpes Simpleks Virüsü Tip 2
L	: Geç (Late)
LGAIN	: Düşük Dereceli Anormal İntraepitelyal Neoplazi
LR-HPV	: Düşük Riskli HPV
NK	: Doğal Öldürücü (Natural Killer)
ORF	: Açık Okuma Penceresi (Open Reading Frame)
Rb	: Retinoblastom
SAGE	: Uzman Stratejik Danışma Grubu (Strategic Advisory Group of Experts)
UNAIDS	: HIV/AIDS Ortak Birleşmiş Milletler Programı (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
VLP	: Virüs Benzeri Partikül

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HPV Tipleri ve Sebep Oldukları Klinikler.....	6
Tablo 2. Risk Grupları.....	11
Tablo 3. Hastaların Özellikleri	23
Tablo 4. Patoloji ve Pzr Sonuçları.....	25
Tablo 5. Hastaların Özellikleriyle HR-HPV, Sitoloji Durumlarının Analizi.....	27
Tablo 6. Lojistik regresyon modeli (1. Aşama).....	28
Tablo 7. Lojistik regresyon modeli (2. Aşama).....	28
Tablo 8. Lojistik Regresyon (Bağımlı değişken: Sitolojik değerlendirme)	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HPV-16.....	13
Şekil 2. Negatif	9
Şekil 3. ASCUS	10
Şekil 4. ASC-H	10
Şekil 5. LSIL.....	11



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde yüksek riskli Human Papillomavirus (HR-HPV) enfeksiyonunu ve bu zeminde gelişen anal sitolojik anormallikleri değerlendirmek ve anal kanser riski ile ilişkili olabilecek faktörleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yürütülmüştür (01.02.2023, 19-2023). Çalışmanın tasarımı, erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde anal sitolojik anormallikleri ve HPV enfeksiyonunu değerlendiren tanımlayıcı/kesitsel bir araştırmayı içermektedir. Hasta seçimi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde takip edilen 106 erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkek hastanın dahil edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri belirlenmiş ve hastalar, aydınlatılmış onam formu imzalayarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların cinsel yönelim (homoseksüel, biseksüel, transeksüel), son bir yıldaki partner sayısı, kronik hastalıkları, cinsel yolla bulaşan hastalıkları (son iki yıldaki), HPV ilişkili hastalık öyküleri gibi detaylı bilgileri alınmıştır. Anal smear örnekleri, rimel tipi sitolojik smear fırçası kullanılarak alınmış ve Thin Prep® PreservCyt® Solution içinde saklanmıştır. Nükleik asit ekstraksiyonu için Bio-speedy marka hızlı nükleik asit ekstraksiyon kiti ve Zybiox EXM3000 cihazı kullanılmıştır. Yüksek riskli Human Papillomavirus (HR-HPV) analizi, Bio-speedy marka qPZR paneli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Patolojik değerlendirme 2014 Bethesda Sistemi'ne göre yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 106 HIV ile yaşayan birey (HİYB)'in yaş ortalaması 36.29 ± 8.81 'dir. Katılımcıların %67'si homoseksüel olup, %28.3'ü biseksüel ve geri kalan %4.7'si transseksüeldir. Çalışma sonuçları, HİYB'lerin %62.2'sinde en az bir tür HR-HPV'nin pozitif olduğunu ve %33'ünde pozitif patoloji saptandığını göstermektedir. Sigara içen hastalarda HPV pozitif olma olasılığı, içmeyenlere göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p = 0.035$). HIV RNA seviyeleri > 20 kopya/ml olan hastalarda anormal sitoloji saptanma olasılığı, < 20 kopya/ml olanlara göre daha

yüksektir ($p = 0.028$). Bu sonuçlar, HR-HPV enfeksiyonu ve anal sitolojik anormallikler arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç: Analiz sonuçları, HR-HPV enfeksiyonu ile anormal anal sitoloji arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. HIV RNA seviyeleri, sigara kullanımı gibi faktörlerin HR-HPV pozitifliği ve anormal anal sitoloji üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Bu bulgular, HIV ile enfekte olan bireylerde anal kanser tarama stratejilerinin belirlenmesi ve erken teşhis için daha etkili yöntemlerin geliştirilmesi açısından yararlı bir adım olabilir. Ayrıca, anal kanser riskini artırabilecek faktörlerin dikkate alınarak bu riskin azaltılmasına yönelik koruyucu önlemler ve tedavi stratejileri üzerine odaklanan gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: HR-HPV, ESE, Anal Kanser, Anal Sitoloji

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate high-risk Human Papillomavirus (HR-HPV) infection and anal cytological abnormalities in HIV-infected men who have sex with men and to examine factors that may be associated with anal cancer risk.

Materials and Methods: This study was conducted with the approval of the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital Non-Interventional Research Ethics Committee (01.02.2023, 19-2023). The study design included a descriptive/cross-sectional study evaluating anal cytological abnormalities and HPV infection in HIV-infected men who have sex with men. Patient selection was carried out by including 106 HIV-infected men who have sex with men who were being followed up in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of Haseki Training and Research Hospital. Inclusion and exclusion criteria were determined and patients were included in the study after signing an informed consent form. Detailed information such as sexual orientation (homosexual, bisexual, transsexual), number of partners in the last year, chronic diseases, sexually transmitted diseases (in the last two years), HPV-related disease history were obtained. Anal smear samples were taken using a mascara-type cytological smear brush and stored in Thin Prep® PreservCyt® Solution. Bio-speedy brand rapid nucleic acid extraction kit and Zybio EXM3000 device were used for nucleic acid extraction. High-risk Human Papillomavirus (HR-HPV) analysis was performed using Bio-speedy qPZR panel. Pathological evaluation was performed according to the 2014 Bethesda System.

Results: The mean age of 106 individuals living with HIV (PLHIV) who participated in the study was 36.29 ± 8.81 years. 67% of the participants were homosexual, 28.3% were bisexual and the remaining 4.7% were transgender. The results of the study show that 62.2% of the PLHIV were positive for at least one type of HR-HPV and 33% had positive pathology. Smoking patients were significantly more likely to be HPV positive than non-smokers ($p = 0.035$). Patients with HIV RNA levels > 20 copies/ml were more likely to have abnormal cytology than those with levels < 20 copies/ml ($p = 0.028$). These results suggest a strong association between HR-HPV infection and anal cytological abnormalities.

Conclusion: The results of the analysis show that there is a significant association between HR-HPV infection and abnormal anal cytology. The effects of factors such as HIV RNA levels and smoking on HR-HPV positivity and abnormal anal cytology were determined. These findings may be a beneficial step in determining anal cancer screening strategies in HIV-infected individuals and developing more effective methods for early diagnosis. In addition, future studies focusing on preventive measures and treatment strategies to reduce this risk by considering the factors that may increase the risk of anal cancer are needed.

Keywords: HR-HPV, ESE, Anal Cancer, Anal Cytology



1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) ve HPV (Human Papillomavirus), cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Rahim ağzı kanserinin birincil nedeni olan HPV, cinsel ilişkiden hemen sonra hızla kazanılır ve birden fazla genotiple enfeksiyon yaygındır, bu da HPV'yi dünya çapında oldukça yaygın bir cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) haline getirmektedir (1–4). UNAIDS tarafından 2023 yılında sunulan bir rapor göre HIV enfeksiyonu, özellikle erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında artan bir yayılım göstermektedir (5).

Günümüzde antiretroviral tedavi (ART) sayesinde HIV, bir zamanlar ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen bir durumdan kronik bir sağlık sorununa dönüşmüştür. Bu tedavi yöntemleri, HIV ile enfekte bireylerin bağışıklık sistemini destekleyerek, hastalığın ilerlemesini kontrol altına almaya yardımcı olmaktadır. Dolayısıyla, ART ile birlikte HIV ile yaşam, daha uzun ve daha sürdürülebilir bir hale gelmiştir. Yaşanan gelişmeler, HIV ile enfekte olan bireylerin yaşam süresinin uzaması ve HIV ile ilişki olmayan kanser riskinin artması gibi yeni dinamikleri de beraberinde getirmiştir. Anal kanser de kazanılmış bağışıklık yetersizlik sendromu (AIDS) tanımlayıcı olmayan malignitelerden biridir ve HIV ile enfekte ESE bireylerde daha sık görülmesi yönüyle çalışmamızın odağını oluşturmaktadır.

Literatürde konuya ilişkin olarak sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Anal kanser gelişimi için risk faktörleri arasında, özellikle anal HPV enfeksiyonu, yüksek riskli cinsel davranışlar ve düşük CD4 seviyeleri ile ilişkilendirilen HIV enfeksiyonu ön plana çıkmaktadır (6–8). HPV enfeksiyonunun anal kanser ve anal skuamöz intraepitelyal lezyonlar için nedensel bir faktör olduğu bilinmektedir.

Anal kanser açısından en riskli gruplardan biri olan HIV ile enfekte ESE’de HPV ve anormal sitoloji prevelansını değerlendirmek, anal kanser açısından riskle ilişkili olabilecek faktörleri ortaya koymak, böylece anal karsinomu erken teşhis etmek, geç tanıya ve tedaviye bağlı morbiditelerin önüne geçmek için bu çalışma önem arz etmektedir. Bu hasta grubunda tarama stratejilerinin birbirine üstünlüğü veya faydası ile ilgili net öneriler bulunmamaktadır. Bu yüzden daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda anal kanser açısından en yüksek risk altında bulunan HIV ile enfekte ESE arasında, HPV ve anormal sitoloji prevalansı sistematik bir biçimde değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme, anal kanserin gelişiminde potansiyel faktörleri belirlemeye yönelik bir çerçevede yapılmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda tarama stratejilerinin, özellikle sitoloji, HPV taraması ve anoskopi gibi yöntemlerin birbirine üstünlüğü veya kombine faydaları konusunda şu ana kadar belirgin ve kesin önerilerin olmaması nedeniyle daha fazla veri ve derinlemesine analizlere olan ihtiyaç vurgulanmaktadır. Çalışmada elde edilecek verilerin anal kanser teşhisi ve tedavisindeki gecikmeleri minimize etmeye, erken tanı ve müdahaleyi artırmaya yönelik klinik uygulamalarda ve sağlık politikalarında etkileri olacağı beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜSÜNÜN GENEL ÖZELLİKLERİ

Human Papilloma Virüsü (HPV), zarfı olmayan, sferik protein kapside sahip ve çift sarmallı DNA taşıyan, papillomaviridea ailesine ait bir virüstür. İnsanların epitel hücrelerini enfekte eder ve replikasyon döngüleri, epitel farklılaşmasıyla ilişkilidir (9). Bu viruslar diğer virüslerin serotipik sınıflandırılmasının aksine DNA yapılarına göre genotipik olarak sınıflandırılır ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılır (10). Günümüzde 200'den fazla HPV tipi izole edilmiştir (10).

2.2. GENOMİK YAPISI

Papilloma virüsleri, yedi ya da sekiz erken geni (E1-E8) ve iki geç (yapısal) geni (L1-L2) kodlar (10). Erken bölgede sekiz, geç bölgede ise iki açık okuma çerçevesi (open reading frame; ORF) bulunur. Bu 10 ORF viral replikasyon döngüsündeki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir.

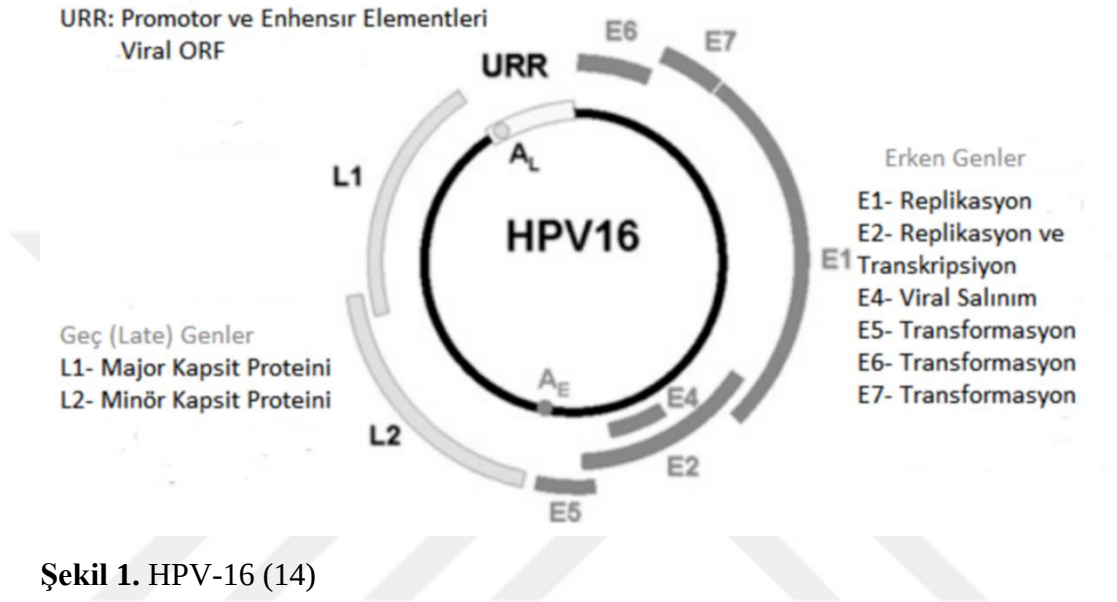
E1, DNA helikazı kodlayarak viral replikasyonun başlatılması ve amplifikasyonunda rol alır. E2 ise, viral transkripsiyon ve replikasyonda görevlidir. E2 aktivasyonunun, HPV ile enfekte hücrelerde apoptozu ve yaşlanmayı uyardığı, E6 ve E7 transkripsiyonunu kısmen inhibe ettiği belirlenmiştir (10,11). E4 geninin, genom amplifikasyonunun desteklenmesi, virion salınımının kolaylaştırılması, geç genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilgili görevleri bulunmaktadır. E5 geninin, hücreler arası füzyonu kolaylaştırması ve HPV'nin immün yanıtı kaçıması gibi işlevleri vardır. Apoptozu izleyen DNA hasarında da rol oynamaktadır.

E6 ile E7 temel onkogenik proteinlerdir. Tümör süpresör genlerinin fonksiyonlarını baskılamadaki kritik rolü vurgulanmaktadır (10, 11).

E6, p53 üzerindeki etkisiyle kromozomal onarım yapılmadan hücrelerin bölünmesine, kromozomal defektli hücrelerin birikmesine ve apoptotik etkinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. E7 proteinleri benzer etkiyi, tümör süpresör etkisi bulunan retinoblastom (Rb) ailesi üyelerini inaktive ederek oluşturmaktadır.

E8'in E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (12).

L1 geni major kapsid proteinini kodlar, L1 proteini virüs benzeri partikül (VLP) olarak davranabilmektedir. Bu nedenle hücre kültürlerinde üretilerek HPV aşılarında immünojen olarak kullanılmaktadır. L2 ise HPV'nin enfektivitesini sağlayan minör kapsid proteinidir (13).



Şekil 1. HPV-16 (14)

2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ VE PATOGENEZ

HPV, mikroabrazyonlar yoluyla epitelyuma girebilir, ilk olarak bazal keratinositleri enfekte eder, heparan sülfat proteoglikanları ilk bağlanmadan sorumlu reseptör olarak gözükmektedir (15). Yüksek orandaki viral proteinlerin ekspresyonu farklılaşmış epitelyal hücrelerde olur. Virüsün hücre içine girişi üç hafta ile sekiz ay sürebilen latent asemptomatik enfeksiyon ile sonuçlanabilir veya gelişen klinik enfeksiyon bir-üç ay içerisinde siğil, papillom veya intraepitelyal neoplazi gibi prodüktif bir lezyonun gelişmesine öncülük edebilir. Hücrelerde karakteristik koilositoz görülürken, papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen lezyonları meydana getirir.

Viremi yapmaz ve enfeksiyon kapasitesi epitel tabakasıyla sınırlıdır, enfekte hücre kendi doğal süreci sonunda ölür (16).

HPV enfeksiyonlarının çoğunluğu semptomlara veya hastalığa neden olmaz ve enfeksiyondan sonraki 12-24 ay içinde iyileşir. Persiste eden veya preneoplastik lezyona ilerleyen enfeksiyonların yalnızca küçük bir kısmı kanserle sonuçlanır (17).

Antiviral immün yanıtta yer alan antijen sunan hücreler, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, Toll benzeri reseptörler, nükleer faktör kappa B ve interlökinler, interferon ve tümör nekroz faktörü gibi çeşitli sitokinler ve kemokinler viral hedeflerdir ve tümör oluşumuna katkıda bulunur (18).

2.4. HPV ENFEKSİYONU BULAŞ YOLLARI

HPV en yaygın görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Çoğu kaynak görülme sıklığının %45 olduğunu tahmin etmektedir. Yetişkinlerde hayat boyu görülme oranı % 75'i bulmaktadır (19).

En sık bulaş yolu cinsel yolla (anal, vajinal seks) olmaktadır ancak başka yollarla da bulaşır. Bunlar, otoinokülasyonu ve bireyler arasındaki bulaşmayı içerir. Bireyler arası bulaşma; perinatal bulaş, orogenital seks, yoğun temas içeren öpüşme (Fransız öpücüğü) ve ellerle temas yoluyla dolaylı olarak gerçekleşebilir (20).

Anal ilişki muhtemelen HPV'nin anal kanala yayılmasının etkili bir yoludur, ancak bulaş için şart değildir; parmaklardan veya seks oyuncaklarından ya da HPV ile enfekte olmuş diğer genital organlardan geçiş de bulaşta rol oynayabilir (21–23). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, anal HPV enfeksiyonu, tuvalet sonrası önden arkaya silme ile ilişkilendirilmiştir; bu çalışmanın anal ilişki öyküsü olmayan bazı anal HPV enfeksiyonu vakalarını açıklayabileceği düşünülmektedir (24).

Ortak tuvalet ya da banyo kullanımının HPV bulaşına sebep olduğuna dair belgelenmiş bir vaka bildirimi olmamıştır.

2.5. HPV RİSK FAKTÖRLERİ

Birçok araştırmaya göre cinsel ilişkiye erken başlama, korunmasız cinsel ilişki, yaşam boyu cinsel partner sayısının fazla olması, çocuk sahibi olmama ve sigara içme HPV enfeksiyonu riskini önemli ölçüde artırabilmektedir (25).

Yüksek riskli HPV tipi, immün sistemin baskılanmış olması, herpes simpleks, klamidya, gonokok gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların da varlığı

enfeksiyonun kalıcı olmasını destekleyen durumlardır (26). İmmünsüprese hastalarda persistan klinik enfeksiyonun sıklığının fazla olması hastalığın immünite ile ilişkisinin önemini göstermektedir.

Risk faktörleri arasında erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunma da sayılabilir çünkü bu kişilerde, heteroseksüel erkeklere göre anogenital HPV enfeksiyonu geçirme riski 20 kat daha fazladır (27).

Antiretroviral tedavinin (ART) yaygınlaşmasının ardından anal kanser vakalarında artış devam etti ve HIV enfeksiyonu, anal kanser için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edildi (28, 29).

2.6. HPV TIPLERİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

HPV kliniği, enfekte eden HPV türüne, enfekte ettiği bölgeye ve o bölgenin epitel yapısına bağlı olarak farklılık gösterir. Genel olarak HPV'ler düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılır; düşük riskli HPV'ler deri ve anogenital bölgede siğiller, epidermodisplasia verrusiformis gibi lezyonlardan sorumluyken yüksek riskli HPV'ler genellikle anogenital, orofaringeal bölge kanserlerinden sorumludur.

Yüksek riskli HPV (HR-HPV) tipleri:16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68

Düşük riskli HPV (LR-HPV) tipleri :6, 11, 26, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 62, 66, 69, 70, 73

Serviks kanseri ve anal kanserin %90'ından fazlası, vajinal ve vulva kanserlerinin yaklaşık %70'i, penis kanserlerinin %60'ından fazlası HPV ile ilişkili olmaktadır. ABD ve Batı Avrupa'da orofaringeal kanserlerin %70-80'inin HPV kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir (30).

Tablo 1. HPV Tipleri ve Sebep Oldukları Klinikler (31)

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

2.6.1. Anal Kanser

Anal kanser, yüksek riskli HPV'den kaynaklanan ve HIV ile yaşayan bireyler (HİYB)'de yaygın görülen edinsel immün yetmezlik sendromu (EİYS) tanımlayıcı olmayan bir kanserdir. Epidemiyolojik çalışmalar, anal kanserlerin yaklaşık %85'inin, ağırlıklı olarak HPV-16 ve 18 olmak üzere HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (32).

Anal kanaldaki histolojik geçiş bölgesi, servikte olduğu gibi, HPV enfeksiyonuyla ilişkili histopatolojik değişikliklerin en sık görüldüğü bölgedir (33). Anüs ve serviks embriyolojik kökenleri ve HPV enfeksiyonuna duyarlılıkları bakımından benzerdir; bu da bu maligniteler arasındaki benzerlikleri açıklayabilir.

Anal kanserin potansiyel öncü lezyonu olan anormal intraepitelyal neoplazi (AIN), erkeklerle cinsel ilişkiye giren HIV ile enfekte erkekler arasında yaygındır ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)'ye benzer olduğu düşünülmektedir. AIN, düşük dereceli anormal intraepitelyal neoplazi (LGAIN) ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HGAIN) olarak alt bölümlere ayrılabilir.

LGAIN aktif HPV replikasyonunu yansıtır, kondiloma ve AIN 1'i içerir, prekanseröz kabul edilmez. HGAIN, AIN 2 ve AIN 3'ten oluşur; AIN 3 prekanseröz kabul edilir (34). ART'nin yaygınlaşmasının ardından anal kanser vakalarında artış devam etti ve HIV enfeksiyonu, anal kanser için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edildi (28, 29). HİYB'de meydana gelen anal kanserlerin yaklaşık %80'i erkeklerle seks yapan erkekler (ESE)'de olur (28). HIV ile enfekte erkekler üzerinde yapılan bir metaanaliz, anal kanser oranı 45,9/100.000 kişi-yıl olarak saptamıştır (27).

Özellikle erkeklerle seks yapan HİYB'de anal kanser riski artmaktadır. Bir metaanaliz anal kanser riskini erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde 46/100.000 kişi-yıl , HIV negatif olan ESE'de ise tahmini 5/100.000 kişi-yıl olarak gösterilmiştir (27).

Mevcut CD4 sayısı >500 hücre/ml ve <500 hücre/ml olan HIV ile enfekte ESE karşılaştırıldığında CD4 sayısı<500 hücre/ml olanlar anal karsinoma açısından daha yüksek risk altındaydı ve bu risk CD4< 200 hücre/ml olanlarda daha artmıştı (35). Benzer şekilde, HIV enfeksiyonu olmayan organ allograftı nedeniyle immünsüpresif tedavi alan kişilerde anal kanser görülme oranı daha yüksektir (36).

Bu bilgiler yaşam boyu kümülatif bağışıklık yetersizliği durumunun anal karsinom gelişiminin doğal sürecini etkilediğini göstermektedir ve erken ART başlanması anal kanser gelişiminin önlenmesinde kilit rol oynayabilir.

Anal kanser için kanıtlanmış diğer risk faktörleri, alıcı anal ilişki, yaşam boyu cinsel partner sayısı, anal siğiller, sifiliz veya gonore öyküsü, Herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2) için seropozitiflik, aktif sigara kullanımı, >6 ay kortikosteroid kullanımıdır (37).

2.6.2. Anal Kanser Klinik Bulguları

AIN semptomları yaygın benign anorektal semptomlara benzer, bu nedenle tanıda gecikmeleri önlemek için tüm hastalar uygun şekilde değerlendirilmelidir.

Anal kanserlerde aşağıdaki belirtiler ve semptomlar yaygındır (32).

Kanama: Anal kanserli hastaların yarısından fazlasında görülür ve genellikle hastalığın ilk belirtisidir.

Kitle: Hastalar perianal şişlikle başvurabilir, siğil benzeri veya ülseratif olabilir.

Kaşıntı: Anüs çevresinde kaşıntı daha sık görülür. AIN'li kişilerde daha sık görülür ancak anal kanserin belirtisi de olabilir.

Ağrı: Anal kanserli kişilerin yaklaşık üçte biri ağrı hisseder.

Bağırsak alışkanlığında değişiklik: Hastalarda tenesmus gelişebilir veya sfinkter tutulumu varsa idrar kaçırma görülebilir.

Lokalize kasık lenfadenopatisi: Lokalize kasık lenfadenopatisi metastatik hastalık belirtisi de olabilir.

2.6.3. Anal Kanser Taraması

Şu anda anal kanser için rutin taramaya yönelik ulusal bir kılavuz bulunmamaktadır. Anal kanser açısından yüksek risk taşıdığı bilinen grupların anal sürüntü ve Papanicolaou testi kullanılarak AIN açısından taranması potansiyel bir tarama yöntemi olabilir. ABD'deki bazı merkezler, anal sitolojiyi kullanarak HIV kohortlarında AIN'yi taramaya başlamıştır.

Anal kanserin patofizyolojik özellikleri serviks, penis, ağız dokusu ve vulvada bulunan diğer intraepitelyal neoplazmlarinkine benzerdir.

Anal sitolojide benzer histolojik değişiklikler görüldüğünden serviks kanserinde olduğu gibi sınıflanır.

1. Negatif: intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif

2. AIN: atipik skuamöz hücreler

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

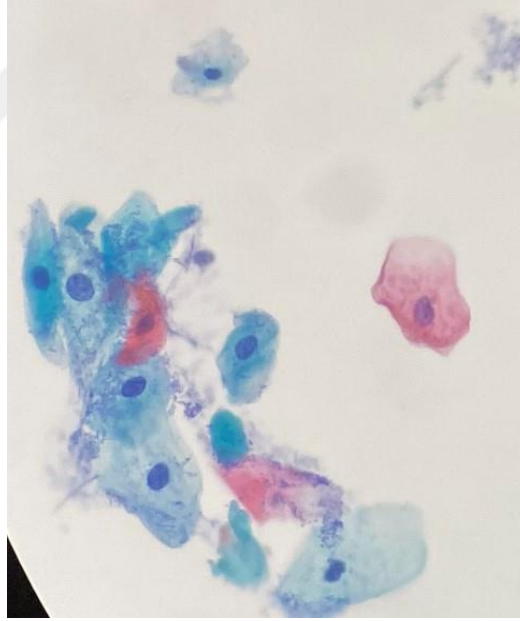
ASC-H: HSIL açısından şüpheli atipik skuamöz hücreler

3. LSIL: düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon

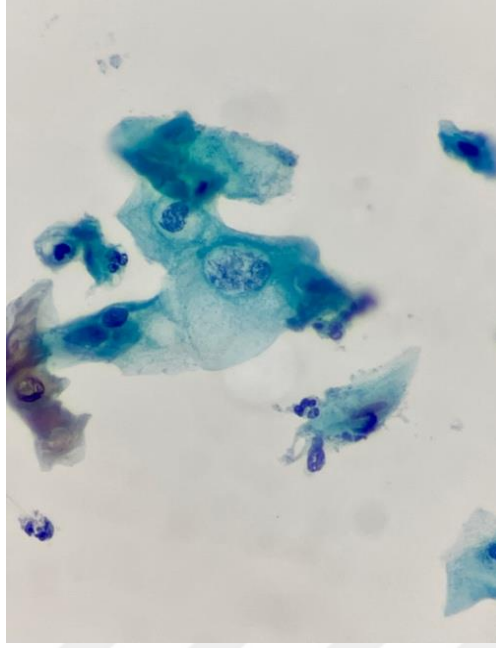
4. HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon

5. SCC: skuamöz hücreli karsinom

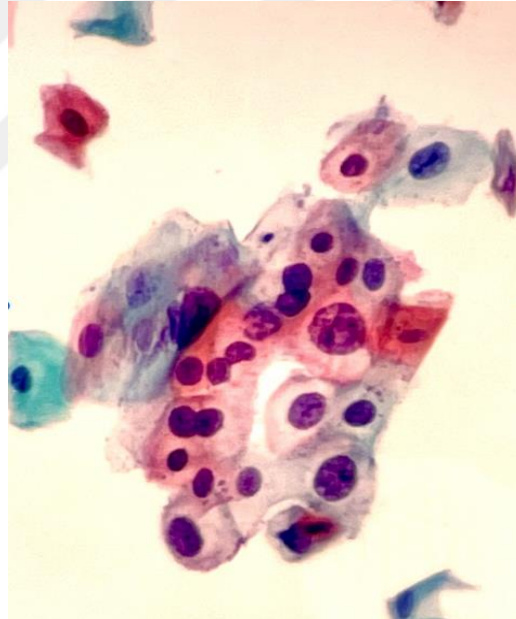
Hastalarımızın sitolojik değerlendirmelerinden örnekler aşağıdaki resimlerde gösterilmiştir.



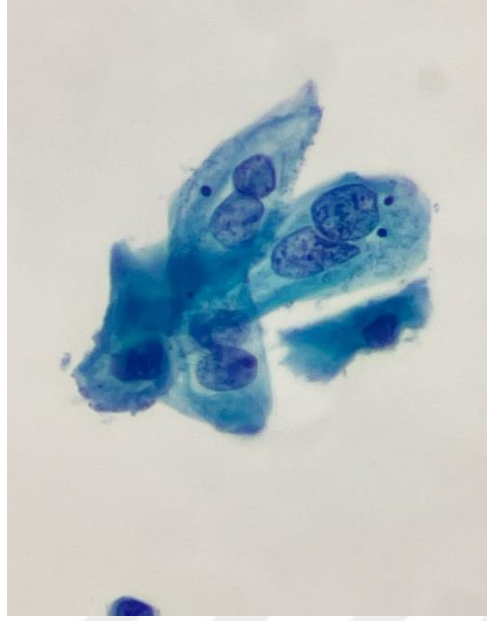
Şekil 2. Negatif



Şekil 3. ASCUS



Şekil 4. ASC-H



Şekil 5. LSIL

Tablo-2’de Fransa’nın klinik pratikte HPV ilişkili anal kanser taraması yapılmasını önerdiği risk grupları gösterilmiştir (38).

Tablo 2. Risk Grupları

Risk grupları	Yıllık anal kanser insidansı (/100.000)
HIV ile yaşayan bireyler	
Erkeklerle seks yapan erkekler (ESE)*	85
<30 yaş	17
30-45 yaş arası*	>60
>45 yaş*	>100
Heteroseksüel erkekler	32
Kadınlar	22
HIV ile enfekte olmayan ESE	19
Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar (transplantasyon>10 yıl)	
Erkek	24,5
Kadın*	50
HPV ilişkil prekanseröz lezyon/jinekolojik kanser öyküsü olan kadınlar	
Servikte prekanseröz lezyon (CIN2 ve üzeri)	6
Servikal kanser	9
Vajinada prekanseröz lezyon (VAIN3)	19
Vajinal kanser	10
Vulvada prekanseröz lezyon (VIN3)*	42
Vulvar kanser*	45
Otoimmün hastalık öyküsü	
Sistemik lupus eritematozus	10
Ülseratif Kolit	6
Crohn	3

*: Tarama için hedef alınan çok yüksek riskli gruplar

2.7. HPV TANI YÖNTEMLERİ

HPV ilişkili hastalıkların tanısı fizik muayene ve klinikle konulabildiği gibi, endoskopik yöntemler, sitolojik ve histolojik değerlendirme ve moleküler teknikler kullanılarak da konulabilir.

1. Asetik asit: % 5 oranında asetik asit solüsyonu sürülüp birkaç dakika beklendiğinde mukoza üzerinde beyaz yamalar oluşur.
2. Sitoloji : Hücrelerde koilositoz, multinükleasyon, diskeratoz, nükleer atipi gibi değişimler görülebilir.
3. Endoskopi: Kolposkopi, anoskopi, üreteroskopi ile HPV nin yerleştiği bölgeler izlenebilir.
4. Histopatoloji: Neoplazi şüphesi varlığında ilgili bölgeden çeşitli yöntemlerle biyopsi alınarak değerlendirilir.
5. Moleküler Tanı Yöntemleri: Sinyal amplifikasyon yöntemleri (DNA-Hybrid Capture II) en sık kullanılan testtir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), E6/E7 mRNA saptayan yöntemler de kullanılabilir.

2.8. HIV VE HPV İLİŞKİSİ

HIV enfeksiyonu temel olarak CD4 T lenfositleri hedef alan immün sistemi baskılayan bir hastalıktır. Son yayınlanan UNAIDS raporuna göre tüm dünyada HIV ile yaşayan birey sayısı yaklaşık 39 milyon, son bir yılda yeni tanı alan hasta sayısı 1.3 milyon, AIDS ilişkili hastalık nedeniyle ölenlerin sayısı ise 630 bin civarındadır ve tanı alan hastaların yaklaşık %80'i etkili ART almaktadır.

Bu bireyler ART ile etkili bir şekilde tedavi edilseler bile, HPV edinme riski ve oranının artışı, birden fazla HPV tipine daha sık rastlanması ve malignitelere daha hızlı ilerlemeye beraber HPV ile ilişkili hastalık oranının artması söz konusudur (39). Düşük riskli HPV'lerden kaynaklanan siğiller HIV ile enfekte kişiler arasında daha yaygındır ancak boyutu immünite ile iyi bir korelasyona sahip olmayabilir.

Artan risklerin bazıları, HIV edinilmeden önce HPV'ye maruziyetin fazlalığı veya HIV bulaşından sonra da devam eden yüksek riskli davranışlar nedeniyle

'davranışsal' olabilir. Bununla birlikte, artan riskin temel bir bölümü de B, T lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde fonksiyon bozukluğu, kalıcı inflamasyon ve kalıcı mukozal epitel anormallikleri oluşturması nedeniyle HIV ile ilişkilidir (40).

HPV ile enfekte kişilerde HIV serokonversiyon riski halen belirsizliğini korumaktadır.

Mevcut veya yeni HPV enfeksiyonu ile HIV bulaşma riskini değerlendiren sekiz gözlemsel çalışmanın verilerini kullanarak yapılan iki meta-analizde (41, 42) HIV bulaş riskinin arttığı (OR:1.9) fakat bu sonuçların taraflı olabileceği ve farklı metodoloji kullanan çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (43).

29.900 erkeğin dört gruba ayrılarak değerlendirildiği derlemede, HIV negatif heteroseksüel erkeklerde anal HPV 16 prevelansı %1.8 (91/5190), HR-HPV prevelansı %6.9 (345/5003) saptanmışken, HIV pozitif heteroseksüel grupta prevelans sırasıyla %8.7 (59/682) ve %26.9(179/666) idi.

HIV negatif ESE'de bu prevelans %13.7 (1455/10 617), %41.2 (3798/9215), HIV pozitif ESE'de %28.5 (3819/13 411) ve %74.3 (8765/11 803) idi. Görüldüğü gibi HIV ile enfekte olmak da, ESE olmak da HPV prevelansını belirgin olarak artırmaktadır.

HPV klerensi için gerekli olan İnterferon-gama ile indüklenebilir protein-10 (IP-10), interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) gibi inflamatuvar mediyatörler aynı zamanda HIV bulaş riskinin artışıyla ilişkilidir (44). NK hücreleri HPV klirensi ile ilişkilidir (45).

Çeşitli çalışmalar HIV viral supresyonunun ve yüksek CD4 T hücre sayısının HPV replikasyonunu, persistansını ve çoklu prevelansını azalttığını göstermiştir (46, 47, 48).

Bireysel farklılıklar (HLA-haplotip, sigara içme) ART sonrası HPV virüsünün baskılanmasını etkiler (49). HIV ile yaşayan kadınlarda HPV klerensi erkeklerden daha yavaş olur (50).

2.9. HIV VE HPV İLİŞKİLİ KANSERLER

HIV ve HPV koenfeksiyonu servikal ve anal displazi gibi çeşitli hastalıkların riskini artırır. Ayrıca anal displazi insidansı da HİYB’de, özellikle ESE’de daha yaygındır. 3000’den fazla hastanın birleştirilmiş analizi, HIV ile yaşayan ESE’de HSIL riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (ayarlanmış prevalans oranı (PR):1,54) (51).

Anal HPV enfeksiyonu ve AIN HIV ile yaşayan ESE’de, HIV ile enfekte olmayan ESE’e göre daha sık görülür (HGAIN için relatif risk (RR): 3,7) (52).

HPV ile enfekte hastaların yalnızca bir kısmında invaziv HPV ile ilişkili kanser gelişme olasılığı olmasına rağmen, anal skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi bazı neoplazmların prevalansı, HİYB’de HIV ile enfekte olmayanlara göre 60 ila 80 kat daha yüksektir (53). Ayrıca, orofarinks, vajina, vulva ve penis kanserleri de dahil olmak üzere HPV ile ilişkili diğer birçok kanserin insidansı HİYB’de artmıştır (54). Heteroseksüel erkeklerde anal HPV insidansı, erkeklerle seks yapan erkeklere ve kadınlara göre daha düşük saptanmış, ancak oral HPV enfeksiyonu insidansı daha yüksek bulunmuştur (55).

2.10. KORUNMA VE AŞI

Cinsel perhiz HPV’ye karşı en güvenilir korunma yöntemidir, ancak HPV’nin ve diğer tüm cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların önlenmesi için bir çözüm olarak kabul edilemez.

Yaşam boyu cinsel partner sayısının az olması ve prezervatif kullanımı, her ne kadar tam bir koruma sağlamasa da, HPV’ye maruziyeti azaltabilir.

Erkek sünnetinin HPV enfeksiyonuna karşı koruyucu olup olmadığı konusunda kesin bilgi yoktur (56).

HPV epitelyumda yerleştiğinden konak immun sistemiyle iletişimi sınırlıdır, oluşan immun cevap kısa süreli ve geçicidir, bağışıklık oluşmaz, bu yüzden aşı uygulaması çok önemlidir.

Rekombinant aşı teknolojisi ile majör kapsül (L1) proteinlerinin saflaştırılması ile elde edilen tipe spesifik VBP’leri içerir, viral DNA içermediğinden enfeksiyöz

değildir.

İki valanlı HPV aşısı servikal kanserlerin %70'inden sorumlu olan HPV 16-18'e, dört valanlı aşı ek olarak genital siğillerin %90'ından sorumlu HPV 6 ve 11'e, dokuz valanlı aşı ise ek olarak servikal kanserlerin yüzde 20 sinden sorumlu HPV 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlar.

Aşı 9 yaşından büyüklere yapılabilir. Erkeklerde 21, kadınlarda 26 yaş olarak belirlenen sınırlar kadın ve erkekler için 45 yaş olarak değiştirilmiştir.

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 2019 yılında yayınladığı rehberde 9 yaşından itibaren başlanabilmek üzere 26 yaşına kadar herkese aşılama önermiş, 27-45 yaş aralığındaki kişiler için ise hasta bazında değerlendirme önererek aşı yapılabilceğı belirtmiştir. 15 yaş altında iki doz aşılama önerilirken, 15 yaş üzerinde üç doz aşılama önerilmektedir. İmmüsupresif hastalarda ise yaştan bağımsız olarak üç doz aşı önerilir. Gebelerde kontrendikedir, emziren kadınlara uygulanabilir.

SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) 9-20 yaş arasındaki kadınların bir veya iki doz HPV aşısıyla aşılınması, 21 yaş üzerindeki kadınların ise altı ay arayla iki doz HPV aşısı olması yönünde güncellenme önerdi.

ABD'nin üç şehrinde 18-26 yaşları arasındaki 1767 MSM üzerinde yapılan bir çalışmada, dörtlü aşı tipi kombine anal ve/veya oral HPV prevalansı, aşılınmamış katılımcılarla (%31,6) karşılaştırıldığında aşılınmış olanlar arasında (%22,9) daha düşüktü; ≥ 1 HPV aşı dozunun aşı etkinliği, ilk kez ≤ 18 yaşında uygulandığında %59 iken, aşılama serisi daha ileri yaşlarda başlatıldığında %18 idi (57).

Ayrıca, HPV bulaşmasına ilişkin farkındalığın, kadınlarda en sık görülen HPV ilişkili kanser olan serviks kanserini önlemede temel bileşen olduğu kabul edilmektedir. Hem serviks kanserinin önlenmesi konusunda kadınların eğitimi hem de serviks kanserinin erken tespiti, HPV enfeksiyonlarını önlemede tartışmasız en önemli faktörlerden biridir.

2.11. HPV AŞISI VE HIV

HIV ile yaşayan bireyler, HPV aşısı için yüksek öncelikli bir grup olarak kabul edilir.

HİYB'le yapılan son çalışmalar aşılara karşı bağışıklık tepkisini optimize etmeye yönelik olarak doz ve programlardaki değişiklikleri, adjuvanların kullanımını ve hastanın bağışıklık durumunu dikkate alarak optimal aşılama zamanının belirlenmesi gibi stratejileri değerlendirmiştir (58, 59).

Bu popülasyonda optimal aşı tipi ve dozajının yanı sıra klinik etkinliği hakkında sonuçlara varmak için hala daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

Erken sonlandırılan bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) verileri anal HPV'yi önlemek veya HSIL sonuçlarını iyileştirmek için 27 yaş ve üzeri HIV ile enfekte yetişkinlerin HPV aşılmasını desteklemeyen sonuçlara ulaştı. Bunun yanında oral HPV enfeksiyonlarının önlenmesinde aşılanmanın bir rolü olabileceğini ortaya koydu (60).

Anal yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) öyküsü olan ESE'le yapılan bir kohort çalışmasında, pozitif bir onkogenik HPV testi, tekrarlayan anal HSIL riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. Ayrıca dört valanlı HPV aşısı ile aşılananlar aşılanmamışlar ile karşılaştırıldığında tedaviden sonraki iki yıl içinde anal HSIL nüksünde önemli bir azalma gösterilmiştir (61). 18-26 yaş arası HIV ile yaşayan ESE arasında, tek kollu bir klinik çalışma, dörtlü HPV aşılmasının HPV enfeksiyonunu ve yüksek dereceli AIN'yi önleyebileceğini destekledi (62). Bununla birlikte, daha önce HPV enfeksiyonu geçirmiş olan HIV ile yaşayan ESE'le yapılan iki RKÇ, aşılanmanın ≥ 27 yaşındaki katılımcılarda anal HPV enfeksiyonlarını veya AIN'yi önlediğini bulamadı (60, 63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 01.02.2023 tarih ve 19-2023 karar numarasıyla onay almıştır. Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız erkeklerle seks yapan HIV ile enfekte erkeklerde anal sitolojik anormallikleri ve HPV enfeksiyonunu değerlendiren tek merkezli, tanımlayıcı/kesitsel bir araştırmadır.

Çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takibi yapılan, çalışma kriterlerine uyan 106 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- HIV-1 ile enfekte olmak
- Doğumsal olarak erkek cinsiyetine sahip olmak
- Erkeklerle anal ilişki öyküsünün bulunması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Anal kanser tanısı alan ve aktif olarak kanser tedavisi gören hastalar
- 18 yaş altında olmak
- Sadece heteroseksüel ilişki öyküsü bulunması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar anal sitolojik değerlendirme yapılması ve HR-HPV PZR çalışması için anal sürüntü örneği vermeyi kabul etmeleri halinde aydınlatılmış onam formu imzalamalarının ardından çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara doğum tarihi, eğitim durumu, cinsel yönelimleri ve ilişki şekli, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara, madde kullanımları, son iki yılda geçirmiş olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıkları, HPV ilişkili hastalık geçirme öyküleri, HPV aşı öyküleri, son bir yıldaki partner sayıları soruldu. Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ve kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar hastane kayıtlarıyla karşılaştırılarak teyit edildikten sonra not edildi, rutin takipleri sırasında en son bakılmış olan (bir yıl içerisinde) HIV RNA ve CD4 T lenfosit sayısı verileri kullanıldı. Anal sürüntü örneği alınmasının ardından anogenital muayene yapıldı ve aktif şikayetlerinin (rektal ağrı, kanama, bağırsak alışkanlıklarında düzensizlik vs.) olup olmadığı sorgulandı ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

3.3. ÖRNEK ALMA YÖNTEMİ

Çeşitli çalışmalar incelendiğinde anal bölgeden alınan sürüntü örneklerinin kalitesi sitolojik smear fırçasıyla alınan örneklerde, dacron swab ile alınanlara göre daha yüksek bulunmuştu. Bu yüzden rimel tipli sitolojik smear fırçası tercih edildi. Anal bölge girişinin yaklaşık 4-5 cm derinliğinde (transizyonel zonu kapsamak için), smear fırçası bir dakika boyunca saat dönüş yönünde 360 derece döndürülerek hücreler toplandı, bütün yüzeylere temas etmeye dikkat edildi. Bu işlem öncesinde laksatif kullanımı, anal kanalın suyla yıkanması veya lubrikant jel kullanımı gibi dışarıdan bir müdahale, sonuçları etkileyebileceği için önerilmiyordu. Numune alınan fırça Thin Prep® PreservCyt® Solution (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA) aktarılarak tüm hücrelerin sıvıya transferini sağlamak amacıyla çalkalandı. Alınan örnekler numaralandırılarak, solüsyon içerisinde oda ısısında muhafaza edildi. Sıvı bazlı sitolojik yöntem kullanıldığı için alınan tek bir örnekten hem sitoloji hem de PZR çalışması yapılabilirdi.

3.3.1. Yüksek Riskli Human Papilloma Virüsü Çalışma Tekniği

3.3.3.1. Nükleik Asit Protokol Bilgisi

Yapılan çalışmanın nükleik asit ekstraksiyonu için bioeksen firmasının bio-speedy marka hızlı nükleik asit ekstraksiyon kiti ve Zybiox EXM3000 cihazı kullanıldı. Thin Prep® PreservCyt® Solution içerisinde bekleyen örneklerimiz 10 sn maksimum hızla vortekslendi ve ekstraksiyon işlemimize hazırlandı. Öncelikle cihaz açılarak fan sembolüne ve lamba sembolüne basıldı, havalandırma ve cihaz ışıklandırması çalıştırıldı. Kartuşlar alt-üst yapılarak homojen hale getirildi. Kartuş içeriğinin kuyu diplerine toplanması için sertçe silkelendi. Standın kesik köşesi sol olacak şekilde plate üzerine kartuş konumlandırılması yapıldı. Kartuşun bir numaralı kuyusu sol tarafa gelecek şekilde kartuş standı üzerine sıkıca yerleştirildi. Örnek konulacak kuyucuklara 15 mikrolitre Proteinaz K konuldu ve üzerine 200 mikrolitre klinik örnek eklenip, pipetaj yapıldı. Cihazın içerisine stand yerleştirildikten sonra ön kapağı kapatılıp çalışma B-200 protokolü ile başlatıldı. Çalışma tamamlandıktan sonra kartuşun altı numaralı kutusunda biriken izolat (40-50 mikrolitre) mikropipet yardımıyla steril 1.5 mililitrelik santrifüj tüpüne aktarıldı. Nükleik asit ekstraksiyonumuz pcr çalışması için hazır hale getirildi. Her bir yeni çalışma setinden önce cihaz UV sterilizasyon ayarına getirilip steril edildi.

3.4. PZR ÇALIŞMASI

Real time PZR aşaması için Bioeksen firmasının Bio-speedy marka yüksek riskli insan papilloma virüsü qPZR paneli kullanıldı. HR-HPV tiplerinden HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 pozitifliği analiz edilmiştir.

Çalışmada kullandığımız Oligo Mix içerik bilgisi aşağıda belirtilmiştir:

HR-HPV Oligo Mix 1 FAM: Human Papilloma Virüsü 16 HEX: Human (IC-Dahili Kontrol) ROX: Human Papilloma Virüsü 39 CY5: Human Papilloma Virüsü 31

HR-HPV Oligo Mix 2 FAM: Human Papilloma Virüsü 33 HEX: Human Papilloma Virüsü 35 ROX: Human Papilloma Virüsü 18

HR-HPV Oligo Mix 3 FAM: Human Papilloma Virüsü 51 HEX: Human Papilloma Virüsü 52 ROX: Human Papilloma Virüsü 56 CY5: Human Papilloma Virüsü 66

HR-HPV Oligo Mix 4 FAM: Human Papilloma Virüsü 59 HEX: Human Papilloma Virüsü 45 ROX: Human Papilloma Virüsü 68 CY5: Human Papilloma Virüsü 58

Hasta başına 10 mikrolitre 2X qPZR mix, 5 mikrolitre oligo mix ve 5 mikrolitre kalıp nükleik asitten eklererek mix hazırlandı. Hazırlanan mix her bir hasta için pqr plate'ine yüklendi ve her plate için pozitif ve negatif kontrol grupları alındı. Yükleminin çalıştırılması için Bio-Rad cihazı kullanıldı. Program olarak bir döngü 52 derecede üç dakika enzim aktivasyonu yapıldı.

Sonrasında bir döngü 95 derecede 10 saniye (sn) bekleme yapıldı. Denatürasyon aşamasında 12 touchdown döngüsü: döngü başına bağlanma sıcaklığı 1 derece azaltılarak, 67-56 derecede 15 sn aralıklarla yapıldı. Denatürasyon ve bağlanma/uzama aşaması 35 döngüde yapıldı. Çalışma sonucunda eşik seviyenin üzerindeki tüm sigmoidal eğrileri pozitif olarak kayıt edildi. Sigmonal olmayan eğriler negatif olarak kaydedildi. Sonuç pozitif çıktığında

· $25 \leq Cq \leq 35$ ise düşük pozitif · $16 \leq Cq < 25$ ise pozitif · $Cq < 16$ ise yüksek pozitif olarak değerlendirilir.

*Çalışmamızın veri girdilerini oluştururken düşük/yüksek pozitif ayrımı yapılmamıştır.

3.4.1. Patolojik Değerlendirme

Anal kanser taraması bölümünde bahsedilen 2014 Bethesda Sistemi'ne göre sitolojik değerlendirme yapılmıştır. Numunelerin tümü iki uzman patolog tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sitolojik sınıflandırması aynı saptanmayan numune numaraları taraflarına bildirilerek tekrar değerlendirme sağlanmış ve uzlaşıya varılan sonuç kaydedilmiştir.

3.4.2. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS 25.0 programı ile yapılmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla ki-kare testi yapılmıştır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için beklenen ve gözlenen değerlerin beşin altına düşmemesi gerekmektedir. Beklenen değerlerin beşin altına düştüğü ve ki-kare testinin uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda Fisher'in kesin olasılık testi (Fisher's Exact test) kullanılmıştır. Ortalama farkına ilişkin hipotez testlerini uygulamadan önce normal dağılım varsayımı kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlandığı takdirde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığını sınamak amacıyla bağımsız örneklem t-testi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. HPV ve sitolojik değerlendirme (negatif, pozitif sitoloji) kategorik bağımlı değişkenlerin olasılıklarının tahmin edilmesinde lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji'ne başvuran HİYB'den çalışmanın koşullarına uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 106 birey dahil edilmiştir.

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan HİYB'in yaş ortalaması 36.29 ± 8.81 olup, %67'si (n = 71) homoseksüel, %28.3'ü (n = 30) biseksüel, kalan beşi ise transseksüeldi. Üç hasta evli, altı hasta boşanmış kalan hastalar ise bekardı. HIV tanısından sonra geçen ortalama süre yaklaşık altı yıl (Ort. = 6.25, SS = 4.12) bulundu. CD4 T lenfosit sayısı ortalaması 748.25 ± 300.46 saptandı. HIV RNA < 20 kopya/ml olan bireylerin oranı %74.5 (n = 79) idi. Kalan 27 hastanın 22'sinin HIV RNA'sı < 100 kopya/ml olarak saptandı. Yeni tanı almış olmaları dolayısıyla üç hasta henüz ART altında değildi.

Aktif sigara kullanıcısı oranı %57.5 (n = 61) olup, sigarayı bıraktığını belirtenlerin oranı %7.5 (n = 8) idi. Hastaların %74.5'inin (n = 79) ise madde kullanım öyküsü yoktu, sadece %5'i (n = 4.7) sıkça madde kullandığını belirtti. Hastaların %61.3'ünün (n = 65) ise en az bir komorbiditesi vardı.

Cinsel ilişki ağırlıklı olarak %57.5 (n = 61) aktif-pasif (AP) şeklindeyken, hastaların %12.3'ü (n = 13) sadece aktif olduğunu belirtti. Hastaların %49.1'inin (n = 52) ise son bir yılda 10'dan fazla partneri olmuştu. 20 hasta >30 partneri olduğunu belirtti, yedi hastanın ise son bir yılda hiç partneri olmamıştı, bu yedi hastadan dördünde HPV pozitifliği saptanmıştı.

Hastaların %50.9 (n = 54)'unda son iki yıl içinde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (HIV hariç), %37.7 (n = 40)'sinde ise yaşamlarının herhangi bir döneminde HPV ilişkili hastalık geçirme öyküsü vardı. Geçmişte HPV aşısı olanların oranı ise %6.6 (n = 7) idi. Hastaların % 22.6'sında (n = 24) fizik muayene bulgusuna rastlandı, dördünde anogenital bölgede siğil bulunmaktaydı, bir hastada ağız çevresinde siğil bulunmaktaydı. On hastanın son iki yıl içinde siğil öyküsü vardı, 40 hastanın ise son iki yılda herhangi bir evrede sifiliz teşhisi alma (reenfeksiyon dahil) öyküsü vardı. Muayene öncesinde yedi hasta HPV'ye karşı aşılanmıştı (Gardasil 9 (bir kişi), Gardasil 4 (altı kişi)). Bu hastaların dördünde daha önce HPV ilişkili hastalık geçirme

öyküsü bulunmaktaydı. Muayene sonrasında iki hasta hariç tüm hastalar HPV aşısı olabileceğini veya olmayı düşünebileceğini belirtti, altı hasta aşı oldu.

Tablo 3. Hastaların Özellikleri

Hastaların Özellikleri (n = 106) (ESE HIV ile yaşayan birey)	n (%)
Cinsel Yönelim:	
Homoseksüel	71 (67.0)
Biseksüel	30 (28.3)
Transeksüel	5 (4.7)
Yaş (Ort. ± SS (yıl))	36.29 ± 8.81
HIV tanısından sonra geçen süre (yıl)(Ort. ± SS)	6.25 ± 4.12
CD4 sayısı /mm³(Ort. ± SS)	748.25 ± 300.46
HIV RNA<20 kopya/ml	79 (74.5)
Sigara kullanımı:	
Aktif kullanıcı	61 (57.5)
Kullanmıyor	37 (34.9)
Bırakmış	8 (7.5)
Madde kullanım öyküsü:	
Yok	79 (74.5)
Nadir	22 (20.8)
Sık	5 (4.7)
Komorbidite:	
Var	65 (61.3)
Yok	41 (38.7)
Cinsel İlişki Şekli:	
Aktif	13 (12.3)
Pasif	32 (30.2)
Aktif-Pasif (AP)	61 (57.5)
Son 1 yıldaki partner sayısı:	
0-5	40 (37.7)
6-10	14 (13.2)
10 üzeri	52 (49.1)
Son 2 yılda gelişen cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (HIV hariç)	
Var	54 (50.9)
Yok	52 (49.1)
Herhangi bir zamanda HPV ilişkili hastalık geçirme öyküsü	
Var	40 (37.7)
Yok	66 (62.3)
HPV aşısı olanlar (muayene öncesi):	7 (6.6)
Fizik muayene bulgusu olan:	24 (22.6)

4.2. PATOLOJİ VE PZR SONUÇLARI

Sitolojik incelemede yeterli sayıda hücreye rastlanamayan dört (3.7%) hastadan numune alımı tekrarlandı. 106 hasta değerlendirildiğinde, 66 (%62.2) hastada en az bir tipte HR-HPV pozitif bulunmuştur. HR-HPV pozitif saptanan 66 hastanın 50(%75.7)'sinde birden fazla HR-HPV mevcuttu. 34 (%32) hastada pozitif patoloji saptanmıştır. Pozitif patoloji saptanan bu 34 hastanın 23'ünde (%67) multiple HR-HPV mevcuttu, 5'inde (%14.7) tek bir tip HR-HPV mevcuttu. HPV negatif gelen 40 hastanın yedisinde pozitif sitoloji saptanmıştır. 72 hastada sitoloji negatif gelmiştir, bir hastanın patolojisi LSIL-H olarak sonuçlanmıştır, LSIL-H gelen hasta HPV-16, 35, 18, 51, 56, 66, 68 ile enfekte bulunmuştur. Hiçbir hasta HSIL olarak değerlendirilmemiştir.

Pozitif sitoloji saptanan multiple HR-HPV ile enfekte hastaların 13'ünde (%26) ASCUS , dokuzunda (%18) LSIL saptanmıştır.

Tabloda HPV pozitiflik oranları verilirken, tek başına pozitif oluşu ve eşlik eden diğer HR-HPV tipleriyle beraber bulunması birlikte değerlendirilerek toplam sonuç verilmiştir. Bu şekilde değerlendirildiğinde HPV 66 31 hastada (%29.2) , HPV 56 ise 29 hastada (%27.3) tespit edilerek en yüksek oranda saptanan HR-HPV tipleri olarak bulunmuştur.

HPV 16 ve/veya 18 pozitif olan 25 hasta bulunmaktadır. Bu 25 hastanın 13'ünde (%52) negatif sitoloji saptanmıştır. Pozitif sitoloji gelenlerin biri ASC-H, 5'i ASCUS, altısı ise LSIL olarak değerlendirilmiştir.

HPV 16,18,31,33 tiplerinden en az birini içeren 40 hasta bulunmaktadır. Bu 40 hastanın 19'unda (%47.5) pozitif sitoloji saptanmıştır. HPV 16-18-31-33-45-52-58 tiplerinden en az birini içeren ise 49 hasta bulunmaktadır, 24 (% 49)'ünde pozitif sitoloji saptanmıştır.

Tablo 4. Patoloji ve PZR Sonuçları

		Negatif sitoloji	ASCUS	ASC-H	LSIL	Toplam
Negatif HPV	n (%)	33 (82.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	5 (12.5)	40 (100)
HR-HPV (total)	n (%)	39 (59.1)	16 (24.2)	1 (1.5)	10 (15.2)	66 (100)
Multiple HR-HPV	n (%)	27 (54.0)	13 (26.0)	1 (2.0)	9 (18.0)	50 (100)
HPV 16-18	n (%)	13 (52.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	6 (24.0)	25 (100)
HPV 16-18-31-33	n (%)	21 (52.5)	10 (25.0)	1 (2.5)	8 (20.0)	40 (100)
HPV 16-18-31-33-45-52-58	n (%)	25 (51.0)	14 (28.5)	1 (2.0)	9 (18.3)	49 (100)
HPV 16	n (%)	9 (47.4)	5 (26.3)	1 (5.3)	4 (21.1)	19 (100)
HPV 18	n (%)	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	8 (100)
HPV 31	n (%)	10 (58.8)	4 (23.5)	0 (0.0)	3 (17.6)	17 (100)
HPV 33	n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100)
HPV 35	n (%)	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	9 (100)
HPV 39	n (%)	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)
HPV 45	n (%)	1 (14.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	7 (100)
HPV 51	n (%)	6 (42.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (35.7)	14 (100)
HPV 52	n (%)	4 (26.7)	7 (46.7)	0 (0.0)	4 (26.7)	15 (100)
HPV 56	n (%)	17 (58.6)	6 (20.7)	1 (3.4)	5 (17.2)	29 (100)
HPV 58	n (%)	5 (45.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	5 (45.5)	11 (100)
HPV 59	n (%)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	4 (57.1)	7 (100)
HPV 66	n (%)	18 (58.1)	7 (22.6)	1 (3.2)	5 (16.1)	31 (100)
HPV 68	n (%)	5 (55.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	9 (100)

HPV negatif olan hastalar ile HPV pozitif olan hastaların HIV tanısından sonra geçen süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($Z = -2.243$, $p = 0.025 < 0.05$). HPV negatif olan hastaların tanıdan sonra geçen süresi (Ortalama= 7.5 yıl) HPV pozitif olan hastaların süresine (Ortalama= 5.5 yıl) göre daha fazladır.

Aktif sigara kullanıcısı 61 hastanın %72.1'i ($n = 44$) HPV pozitifdir. Sigara kullanmayan hastaların ise %51.4'ü ($n = 19$) HPV pozitifdir. Sigara kullanma durumu

ile HPV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p = 0.035$). Aktif sigara kullanıcısı hastaların HPV pozitif olma oranı sigara kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Fakat sigara kullanımının sitoloji üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

HIV-RNA < 20 kopya/ml olan hastaların %73.4'ünde ($n = 58$) normal sitoloji saptanmıştır. HIV-RNA > 20 kopya/ml olan hastaların ise %48.1'inde ($n = 13$) normal sitoloji saptanmıştır. HIV-RNA ile anormal sitoloji arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($\chi^2_1 = 4.723$, $p = 0.030 < 0.05$). HR-HPV PZR sonucu durumu ile HIV RNA arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anormal sitoloji saptanan hastaların %77.1'i ($n = 27$) HPV pozitifdir. HPV negatif gelen 40 hastanın %80'inde ($n = 32$) negatif sitoloji gelmiştir. Sitolojik değerlendirme ile HPV arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\chi^2_1 = 4.023$, $p = 0.045 < 0.05$).

Cinsel yönelim, partner sayısı, CYBH öyküsü, komorbidite durumu, HPV ilişkili hastalık geçirme öyküsü, HPV ve anal sitoloji sonuçlarıyla ilişkili bulunmamaktadır.

Tablo 5. Hastaların Özellikleriyle HR-HPV, Sitoloji Durumlarının Analizi

			HPV (-)	HPV (+)	p	Normal sitoloji	Anormal sitoloji	p
Cinsel yönelim	Homoseksüel	n (%)	29 (40.8)	42 (59.2)	0.269	45 (63.4)	26 (36.6)	0.250
	Biseksüel	n (%)	8 (26.7)	22 (73.3)		21 (70.0)	9 (30.0)	
	Transeksüel	n (%)	3 (60.0)	2 (40.0)		5 (100.0)	0 (0.0)	
Yaş (yıl)		Ort. ± SS (Sıra Ort.)	37.9 ± 9.4 (59.51)	35.3 ± 8.3 (49.86)	0.117	37.0 ± 8.8	34.9 ± 8.8	0.241 ^t
HIV tanısından sonra geçen süre		Ort. ± SS (Sıra Ort.)	7.5 ± 4.4 (62.05)	5.5 ± 3.8 (48.32)	0.025	6.6 ± 3.5 (57.58)	5.5 ± 5.1 (45.23)	0.050
CD4 sayısı		Ort. ± SS (Sıra Ort.)	741.7 ± 284.1 (54.09)	752.2 ± 312.0 (53.14)	0.878	± (54.36)	± (51.76)	0.682
HIV RNA (kopya/ml)	HIV RNA<20 kopya/ml	n (%)	32 (40.5)	47 (59.5)	0.437	58 (73.4)	21 (26.6)	0.030
	HIV RNA >20 kopya/ml	n (%)	8 (29.6)	19 (70.4)		13 (48.1)	14 (51.9)	
Sigara kullanımı	Kullanmıyor	n (%)	18 (48.6)	19 (51.4)	0.035	25 (67.6)	12 (32.4)	0.410
	Aktif kullanıcı	n (%)	17 (27.9)	44 (72.1)		39 (63.9)	22 (36.1)	
	Bırakmış	n (%)	5 (62.5)	3 (37.5)		7 (87.5)	1 (12.5)	
Madde kullanım öyküsü	Yok	n (%)	34 (43.0)	45 (57.0)	0.178	55 (69.6)	24 (30.4)	0.375
	Nadir	n (%)	5 (22.7)	17 (77.3)		14 (63.6)	8 (36.4)	
	Sık	n (%)	1 (20.0)	4 (80.0)		2 (40.0)	3 (60.0)	
Komorbidite	Yok	n (%)	14 (34.1)	27 (65.9)	0.689	25 (61.0)	16 (39.0)	0.405
	Var	n (%)	26 (40.0)	39 (60.0)		46 (70.8)	19 (29.2)	
Cinsel İlişki Şekli	Aktif	n (%)	4 (30.8)	9 (69.2)	0.826	9 (69.2)	4 (30.8)	0.812
	AP	n (%)	23 (37.7)	38 (62.3)		42 (68.9)	19 (31.1)	
	Pasif	n (%)	13 (40.6)	19 (59.4)		20 (62.5)	12 (37.5)	
Son 1 yıldaki partner sayısı	0-5	n (%)	19 (47.5)	21 (52.5)	0.171	26 (65.0)	14 (35.0)	0.275
	6-10	n (%)	6 (42.9)	8 (57.1)		12 (85.7)	2 (14.3)	
	10 Üzeri	n (%)	15 (28.8)	37 (71.2)		33 (63.5)	19 (36.5)	
Son 2 yılda gelişen cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (HIV hariç)	Yok	n (%)	21 (40.4)	31 (59.6)	0.725	32 (61.5)	20 (38.5)	0.336
	Var	n (%)	19 (35.2)	35 (64.8)		39 (72.2)	15 (27.8)	

Herhangi bir zamanda HPV ilişkili hastalık geçirme öyküsü	Yok	n (%)	12 (30.0)	28 (70.0)	0.284	24 (60.0)	16 (40.0)	0.329
	Var	n (%)	28 (42.4)	38 (57.6)		47 (71.2)	19 (28.8)	
Fizik muayene bulgusu	Yok	n (%)	33 (40.2)	49 (59.8)	0.456	56 (68.3)	26 (31.7)	0.776
	Var	n (%)	7 (29.2)	17 (70.8)		15 (62.5)	9 (37.5)	
Sitolojik değerlendirme	Normal	n (%)	32 (45.1)	39 (54.9)	0.045	-	-	-
	Anormal	n (%)	8 (22.9)	27 (77.1)		-	-	
HPV	Negatif	n (%)	-	-	-	32 (80.0)	8 (20.0)	0.045
	Pozitif	n (%)	-	-		39 (59.1)	27 (40.9)	

Normal sitoloji ve anormal sitoloji durumuna göre yaş ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. P değerinin (0.241) yanındaki t harfi bunu ifade etmektedir

Anormal sitoloji saptanan hastaların normal sitoloji saptananlara göre HPV pozitif olma olasılıkları 2.694 kat daha fazladır ($p = 0.039 < 0.05$).

Sigara kullanan hastaların kullanmayanlara göre HPV pozitif olma olasılıkları 2.642 kat daha fazladır ($p = 0.021 < 0.05$).

Tablo 6. Lojistik regresyon modeli (1. Aşama)

	B	St. Hata	Wald	sd	p	Exp(B)
Anal sitoloji (1)	0.991	0.479	4.280	1	0.039	2.694
Sigara kullanma durumu (1)	0.972	0.422	5.297	1	0.021	2.642
Sabit	-0.326	0.332	0.962	1	0.327	0.722

Bağımlı değişken: HPV (-/+)

Referans kategori: Normal sitoloji saptanan hastalar Referans kategori: Sigara kullanmayanlar

HIV tanısından sonra geçen sürenin de dahil edildiği lojistik regresyon modelinde sigara kullanan hastaların kullanmayanlara göre HPV pozitif olma olasılıkları 2.386 kat daha fazladır ($p = 0.043 < 0.05$).

Tablo 7. Lojistik regresyon modeli (2. Aşama)

	B	St. Hata	Wald	sd	p	Exp(B)
Anal sitoloji(1)	0.951	0.491	3.747	1	0.053	2.588
Sigara kullanma durumu (1)	0.869	0.431	4.076	1	0.043	2.386
HIV tanısından sonra geçen süre	-0.098	0.054	3.212	1	0.073	0.907
Sabit	0.377	0.510	0.547	1	0.459	1.458

Bağımlı değişken: HPV (-/+)

Referans kategori: Normal sitoloji saptanan hastalar Referans kategori: Sigara kullanmayanlar

HPV pozitif hastalarda HPV negatif hastalara göre pozitif sitoloji saptanma olasılığı 2.627 kat daha fazladır ($p = 0.043 < 0.05$).

HIV RNA > 20 olan hastalarda HIV RNA < 20 olan hastalara göre anormal sitoloji saptanma olasılığı 2.818 kat daha fazladır ($p = 0.028 < 0.05$).

Tablo 8. Lojistik Regresyon (Bağımlı değişken: Sitolojik değerlendirme)

	B	St. Hata	Wald	sd	p	Exp(B)
HPV (1)	0.966	0.478	4.083	1	0.043	2.627
HIV RNA(1)	1.036	0.472	4.813	1	0.028	2.818
Sabit	-1.644	0.426	14.881	1	0.000	0.193

Bağımlı değişken: Sitolojik değerlendirme (negatif / pozitif sitoloji)

Referans kategori: HPV negatif

Referans kategori: SHIV RNA < 20

5. TARTIŞMA

HIV ile enfekte bireylerin, HPV enfeksiyonu ve bağlantılı hastalıklar açısından yüksek bir risk altında oldukları bilinmekle birlikte, bu özel hasta grubunda anal kanser taramasıyla ilgili yeterli sayıda araştırmanın bulunmaması nedeniyle, HIV/AIDS takip ve tedavi kılavuzlarında kesin öneriler bulunmamaktadır. Ülkemizde bu hasta grubunda anal HPV enfeksiyonunu değerlendiren şu ana kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu noktada çalışmamızın sonuçları hem ülkemizdeki anal HPV enfeksiyonu prevalansını hem de anal kanser öncülü olabilecek hücresel değişimleri değerlendirerek bu popülasyona özgü tarama ve takip stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. HIV ile enfekte erkekler arasında hızla artan cinsel yolla bulaşan hastalık vakaları ve HPV enfeksiyonları aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunudur (64). Risk faktörlerinin belirlenmesi önleyici tedbirlerle beraber cinsel sağlık politikalarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilecektir.

Toplam 106 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, hastaların %62.2'sinde en az bir tür yüksek riskli HPV (HR-HPV) pozitif bulunmuştur. Bu 66 hastanın %75.7'sinde birden fazla HR-HPV tipi mevcuttu, ve HPV 16 prevalansı ise %18 olarak saptandı. Başka bir çalışmada ise HIV pozitif olgularda %73'ünde ve HIV negatif olgularda %23'ünde multiple HPV tipleri tespit edilmiştir (65). Ibarra vd. (66) çalışmasında anal kanalda HPV prevalansının genel olarak yüksek olduğunu ve HPV-16/18 enfeksiyonunun bazı risk faktörleri ile ilişkilendirildiğini belirtmiştir. Jean-Damien Combes vd. (67), çalışmasında HIV ile enfekte ESE'de anal HPV 16 prevalansını %29 (n=142) ve HR-HPV prevalansını %70 (n=343) olarak saptamıştı. Ayrıca, bu çalışmada bizde olduğu gibi HPV-16 veya multiple HPV pozitifliğiyle yaş, cinsel partner sayısı, HIV ile ilgili değişkenler (tanıdan sonra geçen süre, CD4 sayısı, ART altında olup HIV RNA saptanabilir/saptanamaz olması) arasında ilişki bulunmazken, sigara kullananlarda HR-HPV prevalansı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Wei vd. (51) 29.900 erkeğin incelendiği 64 çalışma içeren derlemesinde HIV ile enfekte ESE'de anal HPV 16 prevalansını 28.5% (3819 / 13 411) ve HR-HPV prevalansını 74.3% (8765 / 11 803) bulmuştu. Multiple HR-HPV ise daha yüksek oranda saptanmıştı. (61.5% vs. %47). Aynı çalışmada HIV pozitif ESE'de yaşa özel

anal HPV 16 prevalansı değerlendirildiğinde, 15-18 yaş aralığında %5,6'dan 23-24 yaş aralığında %28,8'e yükselmişti, ardından 31 yaşından itibaren yaş arttıkça önemli ölçüde azalmıştı (25-34 yaş için %7 ila 55 yaş ve üzerinde %22,8). HIV pozitif ESE'de HR-HPV prevalansı için benzer yaşa özel bir model gözlemlendi; 15-18 yaşlarında %58,3'ten 23-24 yaşlarında %74,4'e yükselmiş, ardından 25-34 yaş grubunda %78,6'dan 55 yaş ve üzerinde %67,3'e önemli ölçüde azalmıştır.

ESE'de anal HPV ve anal displazi prevalansı servikstekine göre daha yüksektir. Kadınlarda yaşla beraber prevelans azalırken ESE'de azalmıyor gibi gözükmemektedir. Wang ve Palefsky (68, 52) kadınlarda ve erkeklerle cinsel ilişkisi olan erkeklerde servikal ve anal HPV enfeksiyonlarının yaygınlığına dikkat çekmiştir. Machalek vd.(27) yaşa özel olarak bu farklılıkları irdelemiş ve cinsel davranıştaki farklılıkla açıklanabileceğini belirtmiştir. Örneğin Avustralya'da bir çalışmada ESE'lerin %38'i, ancak heteroseksüel kadınların yalnızca %1'i yaşamları boyunca 50'den fazla cinsel partner bildirmiştir. Heteroseksüel kadınlarda birden fazla partnerin bildirilmesi yalnızca gençlik yıllarında yaygın bulunmuştur. 50-60 yaş arası ESE ise birden fazla partner bildirmeye devam etmiştir. Diğer bir olası açıklama ise, anal HPV klirensinin servikal HPV klirensinden daha yavaş gerçekleşmesidir, fakat bu açıklama pek mümkün gözükmemektedir çünkü kadınlarda yapılan çalışmalarda anal HPV klirensinin servikal HPV klirensinden daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hasta sayımızın az olması veya hastalarımızın davranışsal anamnezlerindeki farklılıklardan dolayı yaşa göre bir model belirlenemedi.

Çalışmamızda sitolojik incelemede yeterli hücre sayısına ulaşamayan dört vakada numune alımı tekrarlanmıştır, Torres vd. (66) 274 hastanın 269 undan yeterli anal sitolojik örnek alabilmiştir. Beklendiği şekilde anormal sitoloji tespit edilen hastaların çoğunluğunda (%77.1) HPV pozitifliği gözlemlenirken, HPV negatif olan hastaların büyük bir kısmında (%80) negatif sitoloji saptanmıştır. HPV pozitifliği ile sitolojik anormallikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmakta, Yıldırım ve ark. 'nın da gösterdiği gibi HPV'nin sitolojik anormalliklerin gelişiminde önemli bir rol oynadığı hipotezi desteklenmektedir (69). Damay vd. (70) çalışmasında da anal HPV enfeksiyonu olan hastaların büyük bir kısmında sitolojik anormallikler saptanmıştır. Gami vd. (32) çalışması HPV'nin anal kanser riskini etkileyen önemli bir faktör

olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, HPV'nin sitolojik sonuçlar üzerindeki etkisinin özellikle anal kanser gelişimi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre, pozitif patolojiye sahip olan hastaların %46'sında multiple HR-HPV tespit edilirken, %10'unda tek bir HR-HPV tipinin mevcut olması, birden fazla HR-HPV tipinin sitolojik sonuçlar üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Pozitif sitoloji saptanan multiple HR-HPV ile enfekte hastaların %13'ünde ASCUS, %9'unda ise LSIL tespit edilmiştir. Wu vd. (71) yüksek riskli HPV türlerinin sayısının, anormal anal sitolojinin belirgin bir risk faktörü olduğu ve yüksek riskli HPV enfeksiyonunun sitolojik anormalliğin önemli bir tahmincisi olduğu ifade etmiştir. Combes vd. (67) anal sitolojik inceleme için uygun olmayan 11 (%2.2) numune elendiğinde 479 hastanın 195 (%40.7) inde sitoloji negatif, 82 (%17.1)'sinde ASC-US, 165 (34.5%) 'inde LSIL, 6 (1.3%) ASC-H ve 31 (%6.5)'inde HSIL tespit etmiştir. Donà vd. (72) çalışmasında anal sitolojik anormalliklerin %16.7'si ASCUS ve %13.1'i LSIL olarak sınıflandırmıştır. ASCUS varlığı, yaşlı ESE'lerde, daha yüksek sayıda yaşam boyu partneri olanlarda ve ano-genital siğil öyküsü olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. ASCUS varlığı, herhangi bir HPV tipi enfeksiyonu ile güçlü bir ilişki göstermektedir, özellikle de HPV 16 ve/veya 18 ile (Odds Ratio (OR)=5.62, %95 CI: 2.33-13.81). Bizim çalışmamızda ise anal sitoloji pozitiflik oranlarımız daha düşük saptanmıştır. Diğer çalışmaların aksine bizde HPV 66 ve HPV 56'nın en yüksek oranlarda saptanan HR-HPV tipleriydi, pozitif anal sitoloji oranının düşük oluşunda HPV 16 prevelansının daha düşük olması etkili olabilir. Belirli HR-HPV tiplerinin varlığının sitolojik sonuçlar üzerindeki etkilerini anlamak açısından önemli olabilir.

HPV negatif ve HPV pozitif hastalar arasında, HIV tanısı sonrası geçen sürelerde anlamlı bir fark belirlenmiştir. Bulgular, HIV tanısı alan bireyler içinde HPV negatif olanların tanı aldıktan sonraki ortalama sürenin, HPV pozitif olanlara göre daha uzun olduğunu göstermektedir. Farklı gruplardaki hastaların HIV tanısından sonra geçirdiği zamanın, HPV enfeksiyonu gelişimine etki edebilecek bir faktör olabileceği düşünülmektedir. ART altında kalınan sürenin immüniteyle ilişkisi bu noktada etkili bir faktör olabileceği gibi, cinsel alışkanlıklardaki tutum farklılıkları da bunda etken olabilir. Çalışmamızda kondom kullanım sıklığı sorgulanmamıştır, partner sayısı sorgulanmış olsa da, her partnerle olan ilişki sıklığı veya partnerlerinin

cinsel davranışları hakkında bilgi almak mümkün olmamıştır. Winer ve ark. Yaptığı bir çalışmada HPV prevelansıya partnerlerin önceki partner sayısı arasında ilişki bulmuştur (4). ART altında geçirilen zaman da HPV riskinin azalmasıyla ilişkili olabilir, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın önemli bir bulgusu da sigara kullanımı ile HPV pozitifliğinin arttığı yönündedir. Bilindiği gibi sigara kullanımı anal kanser için risk oluşturmaktadır (73). Fakat sitolojik değerlendirme üzerindeki etkilerine baktığımızda, sigara kullanımı ile bu değerlendirmeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HIV tanısından sonra geçen sürenin dahil edilmesiyle birlikte, anormal sitoloji saptanan hastaların HPV pozitif olma olasılıklarındaki artış devam etmiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmamıştır. Sigara kullanma durumu ise hala HPV pozitifliği ile anlamlı bir ilişki göstermiştir ancak HIV tanısından sonra geçen süre bu ilişki üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Sonuçlar anal sitoloji, sigara kullanma durumu ve HIV tanısından sonra geçen süre gibi faktörlerin HPV pozitifliği ile kompleks bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Kadınlarla yapılan HPV pozitifliği ve yüksek dereceli serviks intraepitelyal neoplazm (HGCIN) ile aktif sigara içmenin ilişkisi üzerine yapılan bir derlemede aktif sigara içmenin, HPV enfeksiyonu ve prekanseröz lezyon gelişimi riskini artırdığı ifade edilmiştir (74). Yapılan başka bir çalışmada sigara içen hastalarda HPV, HR-HPV enfeksiyonu görülme oranlarının sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (75). Sigara kullanımını azaltmak birçok hastalık ve komplikasyon riskini azalttığı gibi HPV riskini azaltmada da önemli rol oynayacaktır.

Çalışmamız HIV RNA düzeyi düşük olan hastaların normal sitoloji sonuçlarına daha yatkın olduğunu göstermiştir. Borghetti vd. (76) yüksek CD4 sayısı ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) bazlı ART rejimiyle anal displazi riski arasında negatif ilişki kurarken, saptanabilir HIV-RNA düzeyinin anal displazi riskini artırdığını göstermiştir. Bu durum viral yük takibi ve tedavi uyumunun sağlanmasının önemine dikkat çekmektedir. Başka bir çalışmada Abramowitz vd. (77) düşük CD4 sayısı olan hastaların HPV ile ilişkili lezyonlara daha yatkın olabileceği rapor edilmiştir. Bu bulgu, immunosupresyonun HPV enfeksiyonlarına karşı savunmasızlığı artırabileceğini ve dolayısıyla anal displazi riskini artırabileceğini

öne sürmektedir. Bu çerçevede, çalışmanızın ortaya koyduğu bulgular ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları bir araya getirildiğinde, HIV hastalarında anal displazi riskinin değerlendirilmesi ve yönetilmesinde CD4 sayısı, viral yük düzeyi ve uygun antiretroviral tedavinin önemli faktörler olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamız yaş, cinsel yönelim, partner sayısı, CYBH öyküsü, komorbidite ve HPV ile ilişkili hastalık geçirme öyküsü gibi faktörlerle HPV ve anal sitoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Deshmukh vd. (78) tarafından yapılan çalışmada HIV negatif ESE arasında, yaşa göre incelenen anal kanser insidansında belirgin bir artış görülmüştür. Çalışmada 30-44 yaş arasında anal kanser insidansında %83 HIV pozitif bireyler arasında olduğu, ancak ≥ 60 yaşında bu oranın %9'a düştüğü rapor edilmiştir. Mgbako ve ark. (79) ESE bireylerin, partner sayısı arttıkça grup seks ve CYBH yaşama olasılıkları ile kondomsuz anal ilişkiye girme olasılığının arttığını bildirmiştir. Cinsel yönelimin HPV veya CYBH riskini belirlemede tek başına yeterli olmadığı ve diğer faktörlerle beraber kapsamlı olarak ele alınması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda tercih edilen ilişki şekli genellikle aktif-pasif bir arada şeklindeydi, ilişki şekline göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, birçok katılımcının son bir yılda 10'dan fazla partneri olduğu belirlenmiştir. Yamaguchi-Aff vd. (80) yaşam boyu altıdan fazla cinsel partneri olan kadınlarda HPV 16 veya HPV 18 enfeksiyonu geçirme olasılığı, 78 kat daha fazla bulmuştur. Bulgular cinsel davranışların ve partner sayısının, HPV enfeksiyonları ve anal kanser riski üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın önemli bulgularından biri, katılımcıların yarıdan fazlasının başta sifiliz olmak üzere son iki yıl içinde cinsel yolla bulaşan bir hastalık geçirmiş olmasıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HiYB'de sifiliz prevalansı özellikle ESE grupta daha yüksek oranda görülmüştür (81). Bunun yanında katılımcıların önemli bir kısmında HPV ile ilişkili hastalık geçirme öyküsü bulunmaktaydı. HPV prevalansı üzerinde kondom kullanımı da etkili olmakla beraber çalışmamızda kondom kullanımı sorgulanmamıştır (82).

Elde edilen bulgular, HIV ile enfekte erkeklerin cinsel sağığına dair öngörüler sunmaktadır. Bu bulguların ışığında, HIV ile enfekte erkeklerin cinsel sağığına dair çeşitli önemli çıkarımlar yapabiliriz. Öncelikle, bu popölasyon içinde cinsel yolla bulaşan hastalıklara yönelik riskin ve yayılımının önemli bir sorun olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum cinsel sağık hizmetlerinin, tarama, eğitim ve erken müdahale gibi önleyici stratejilerin bu grup içinde daha etkin bir şekilde uygulanması gerekliliğini göstermektedir. Özellikle sifiliz ve HPV ile ilişkili sağık sorunlarına odaklanan hedefli sağık programları geliştirilmesi, bu popölasyonun sağığına yönelik daha etkili ve özelleştirilmiş müdahalelerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu çabalar, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde HIV ile enfekte olan erkeklerin cinsel sağığını koruma ve iyileştirme konusunda yeni adımlar atılmasına olanak tanıyabilir.

Çalışmamızda sadece yedi hasta aşılıydı ve aşı olan hastaların tümü cinsel aktivite başladıktan sonra, dördü HPV ilişkili hastalık geçirdikten sonra aşılanmıştı. Hastaların neredeyse tümü aşı olmaya istekliydi fakat ücreti karşılamak konusunda isteksiz veya yetersiz olmaları dolayısıyla muayene sonrasında sadece altı hasta aşı olabildi. Risk gruplarında ücretsiz HPV aşılması aşılama oranlarını artırabilecek bir adım olacaktır. Aşılama oranlarının düşük olmasının bu popölasyonun sağık durumu üzerinde potansiyel riskler oluşturabileceğı (83–85) ve HIV ile enfekte erkekler arasında görülen yüksek cinsel aktivite, cinsel yolla bulaşan hastalıkların ve HPV enfeksiyonunun daha sık ortaya çıkmasına neden olabileceğı söylenebilir (86). Deshmukh vd. (87) yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazi tedavisinden sonra 27 yaş ve üzeri HIV pozitif ESE'ye dörtlü HPV aşısının yaşam boyu anal kanser riskini azalttığını saptamıştır. Poon vd. (88) çalışmasında ESE'de anal HPV enfeksiyonunun yüksek prevalans gösterdiği bunun bir sebebinin ise ESE'de HPV aşısı oranının düşük olmasına bağlanmıştır.

Çalışmada katılımcıların yaklaşık yarısının kadınlarla da en az bir defa cinsel ilişki öyküsü bulunmaktaydı bu yüzden bu grubun aşılınması kadınlarda başta servikal kanser olmak üzere HPV ilişkili hastalıkların riskini azaltmak açısından da önemli olacaktır. Cinsiyetten bağımsız olarak seksüel aktivite öncesinde aşılama ve HIV durumundan bağımsız olarak tüm ESE'lerin aşılınması anal kanserin önlenmesinde uzun vadede çözüm olarak düşünülmektedir (89). Bu durum sağık politikalarının ve

toplum sağlığına y6nelik 6nlemlerin daha kapsamlı ve etkili bir şekilde ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



6. SONUÇ

Son yıllarda HIV ile enfekte erkekler arasında cinsel yolla bulaşan hastalık vakalarının ve HPV enfeksiyonlarının artışı, önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Çalışmamız, bu özel popülasyonun sağlık durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendirerek, artan vakaların nedenlerini anlamak, risk faktörlerini belirlemek ve etkili müdahale stratejileri geliştirmek açısından kritik bir rol oynayabilir. Elde edilen bulgular, cinsel sağlık politikalarının ve önleyici tedbirlerin daha etkili bir şekilde uygulanması gerekliliğini vurgular ve gelecekteki çalışmalara yeni bir perspektif sunabilir.

Çalışmamız, HIV pozitif erkekler arasında sigara kullanımı ile HPV pozitifliği arasındaki kompleks ilişkiyi ortaya koymaktadır. Sigara içen hastaların HPV pozitif olma olasılıklarının yüksek olduğu gözlemlenirken, bu ilişkinin HIV tanısından sonra geçen süre ile istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim içinde olmadığı belirlenmiştir. Bu noktada, sigara kullanımının HPV enfeksiyonu riskini artırabileceği ve bu durumun cinsel sağlık politikaları ile mücadele stratejileri üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. HIV pozitif bireylerde sitolojik sonuçların, özellikle HIV RNA düzeyine bağlı olarak değişebileceğini ve bu durumun klinik yönetimde dikkate alınması gerekmektedir.

Çalışmamız ayrıca cinsel yönelim, partner sayısı, CYBH öyküsü, komorbidite ve HPV ile ilişkili hastalık geçirme öyküsü gibi faktörlerle HPV ve anal sitoloji arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum belirli faktörlerin HPV pozitifliği ve sitolojik sonuçlar üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olmadığına işaret etmektedir fakat gelecekteki araştırmaların bu faktörlerin etkileşimini daha ayrıntılı bir şekilde ele almalarını önermekteyiz. Ayrıca hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındaydı, daha büyük örneklem grupları ile yapılan çalışmalar daha yol gösterici olabilecektir. Dikkat çekilmesi gereken diğer bir husus da çalışmada sorulan bazı soruların hastaların özel hayatına dair oluşudur, bu noktada verilen cevaplar gerçeği yansıtmıyor olabilir. Elde edilen verilerin güvenilirliği açısından hasta ile kurulan ilişki bu noktada oldukça önem kazanmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194(8):1044-57.
2. Js S. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43:S5-25.
3. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24:S1-10.
4. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008;197(2):279-82.
5. UNAIDS. HIV and gay men and other men who have sex with men. 2023 [a.yer 22 Ocak 2024]; Erişim adresi: https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaids2023/assets/files/thematic_fs_hiv_gay_men.pdf
6. Torres M, González C, del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, Masiá M, Blanco JR, Portilla J, Rodríguez C, Hernández-Novoa B, del Amo J, Ortiz M; CoRIS-HPV Study Group. Anal human papillomavirus genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age, and cytological status in a Spanish cohort. *J Clin Microbiol.* 2013 Nov;51(11):3512-20.
7. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, Da Costa M, Darragh T, Benet DJ, Judson F, Koblin B, Mayer KH, Palefsky JM. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jun 15;97(12):896-905.
8. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1626-36.

9. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. J Infect Public Health [Internet]. 2023 [a.yer 26 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123000564>
10. Avcı A. Genomic organization and proteins of human papillomavirus. Mikrobiyol Bul. 2012;46(3):507-15.
11. No JH, Kim M, Jeon Y, Kim Y, Song Y. Human papillomavirus vaccine: Widening the scope for cancer prevention. Mol Carcinog. Nisan 2011;50(4):244-53.
12. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci. 2004 Jan ve 15342967., 50(1-2):9-19.
13. Yang R, Day PM, Yutzy WH, Lin KY, Hung CF, Roden RBS. Cell Surface-Binding Motifs of L2 That Facilitate Papillomavirus Infection. J Virol. 15 Mart 2003;77(6):3531-41.
14. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. Biochem Soc Trans. 2007;35(6):1456-60.
15. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. Gynecol Oncol. 2010;118(1):S12-7.
16. Fields BN. Fields' virology [Internet]. C. 1. Lippincott Williams & Wilkins; 2007 [a.yer 26 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=5O0somr0w18C&oi=fnd&pg=PR9&dq=HOWLEY+PM,+LOWY+DR.+Papillomaviruses.+Editors:+Fields+BN,+Knipe+DM,+Howley+PM,+Fields+Virology,+4th+edn.+Lippincott-Raven,+Philadelphia,+page+2300%E2%80%93932355,+2007&ots=FujGiaUabz&sig=38e-3zID3kqHyIRhxag34DIWGbE>
17. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:2-13.
18. Nunes RAL, Morale MG, Silva GÁF, Villa LL, Termini L. Innate immunity and HPV: friends or foes. Clinics [Internet]. 2018 [a.yer 26 Ocak 2024];73. Erişim adresi: <https://www.scielo.br/j/clin/a/pDFmQbtsV7yj7LS7XwqBvpG/?lang=en>

19. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, vd. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;163(6):534-43.
20. Wierzbicka M, San Giorgi MRM, Dikkers FG. Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma – A review. *Rev Med Virol.* Ocak 2023;33(1):e2337.
21. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218-26.
22. Shew ML, Weaver B, Tu W, Tong Y, Fortenberry JD, Brown DR. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study. *J Infect Dis.* 2013;207(6):1012-5.
23. Widdice LE, Breland DJ, Jonte J, Farhat S, Ma Y, Leonard AC, vd. Human papillomavirus concordance in heterosexual couples. *J Adolesc Health.* 2010;47(2):151-9.
24. Simpson Jr S, Blomfield P, Cornall A, Tabrizi SN, Blizzard L, Turner R. Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:124-32.
25. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar;285(3):771-7. doi: 10.1007/s00404-011-2155-8. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22159694.
26. Agabekova B, Özler NB, Luboteni R. HPV ilişkili Kanserlere Karşı Mücadelede HPV Aşıları Hakkında Derleme. *Turk Health Lit J.* 2021;2(2):89-98.
27. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, vd. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):487-500.

28. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, vd. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1026-34.
29. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, vd. Incidence and epidemiology of anal cancer in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;48(4):491.
30. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, vd. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294.
31. Brianti P, De Flaminio E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80-5.
32. Gami B, Kubba F, Ziprin P. Human Papilloma Virus and Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Clin Med Insights Oncol*. Ocak 2014;8:CMO.S13241.
33. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(2):50.
34. Glynne-Jones R, Northover JMA, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21:v87-92.
35. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schöni-Affolter F, vd. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):877-84.
36. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011 ve 306:1891–1901.
37. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, vd. Sexual Practices, Sexually Transmitted Diseases, and the Incidence of Anal Cancer. *N Engl J Med*. 15 Ekim 1987;317(16):973-7.
38. Spindler L, Etienne I, Abramowitz L, De Parades V, Pigot F, Siproudhis L, vd. Screening for precancerous anal lesions linked to human papillomaviruses: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctology*. Aralık 2024;28(1):23.

39. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Costa MD, Darragh TM, vd. Comparison of Patient- and Clinician-Collected Anal Cytology Samples to Screen for Human Papillomavirus–Associated Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men. *Ann Intern Med*. 02 Eylül 2008;149(5):300.
40. Tugizov S. Human immunodeficiency virus-associated disruption of mucosal barriers and its role in HIV transmission and pathogenesis of HIV/AIDS disease. *Tissue Barriers*. 02 Temmuz 2016;4(3):e1159276.
41. Lissouba P, Van de Perre P, Auvert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2013 [a.yer 26 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://sti.bmj.com/content/sextrans/early/2013/06/11/sextrans-2011-050346.full.pdf>
42. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, vd. HPV infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl* [Internet]. 2012 [a.yer 26 Ocak 2024];26(17). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831022/>
43. Gallagher KE, Baisley K, Grosskurth H, Vallely A, Kapiga S, Vandepitte J, vd. The association between cervical human papillomavirus infection and subsequent HIV acquisition in Tanzanian and Ugandan women: a nested case-control study. *J Infect Dis*. 2016;214(1):87-95.
44. Masson L, Passmore JAS, Liebenberg LJ, Werner L, Baxter C, Arnold KB, vd. Genital inflammation and the risk of HIV acquisition in women. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):260-9.
45. Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):112-23.
46. Gosmann C, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA, Padavattan N, vd. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity*. 2017;46(1):29-37.

47. Blitz S, Baxter J, Raboud J, Walmsley S, Rachlis A, Smaill F, vd. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2013;208(3):454-62.
48. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, de Marchin J, Feoli F, vd. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positivewomen. *J Infect Dis.* 2013;207(11):1723-9.
49. Meys R, Purdie KJ, de Koning MN, Quint KD, Little AM, Baker F, et al. HLA immunogenotype determines persistent human papillomavirus virus infection in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2016 ve 10.10, 213(11):1717-24.
50. Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, Coetzee D, Williamson AL. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. *J Infect Dis.* 2012;206(1):15-27.
51. Wei, F.; Gaisa, M.M.; D'Souza, G.; Xia, N.; Giuliano, A.R.; Hawes, S.E.; Gao, L.; Cheng, S.-H.; Donà, M.G.; Goldstone, S.E.; et al. Epidemiology of Anal Human Papillomavirus Infection and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in 29,900 Men According to HIV Status, Sexuality, and Age: A Collaborative Pooled Analysis of 64 Studies. *Lancet HIV* 2021, 8, 531–543.
52. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry MJ, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *Aids.* 1998;12(5):495-503.
53. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses.* 2017;9(10):267.
54. Hernández-Ramírez, R.U.; Shiels, M.S.; Dubrow, R.; Engels, E.A. Cancer Risk in HIV-Infected People in the USA from 1996 to 2012: A Population-Based, Registry-Linkage Study. *Lancet HIV* 2017, 4, e495–e504.

55. Beachler DC, D'Souza G, Sugar EA, Xiao W, Gillison ML. Natural history of anal vs oral HPV infection in HIV-infected men and women. *J Infect Dis.* 2013 Jul 15;208(2):330-9. doi: 10.1093/infdis/jit170.
56. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2012;104-13.
57. Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J, vd. Vaccine effectiveness against prevalent anal and oral human papillomavirus infection among men who have sex with men—United States, 2016–2018. *J Infect Dis.* 2020;222(12):2052-60.
58. Staaedegaard, L.; Rönn, M.M.; Soni, N.; Bellerose, M.E.; Bloem, P.; Brisson, M.; Maheu-Giroux, M.; Barnabas, R.V.; Drolet, M.; Mayaud, P.; et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2022, 52, 101585.
59. Lacey, C.J.N. HPV vaccination in HIV infection. *Papillomavirus Res.* 2019, 8, 100174. Kernéis, S.; Launay, O.; Turbelin, C.; Batteux, F.; Hanslik, T.; Boëlle, P.-Y. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2014, 58, 1130–1139.
60. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, vd. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1339-46.
61. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):891-8.
62. Palefsky JM, Lensing SY, Belzer M, Lee J, Gaur AH, Mayer K, vd. High prevalence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions, and prevention through human papillomavirus vaccination, in young men who have sex with men living with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1388-96.

63. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, van Noesel CJM, Quint WGV, Pasmans H, Dijkgraaf MGW, de Vries HJC, Prins JM. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. *AIDS*. 2021 Sep 1;35(11):1753-1764.
64. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, vd. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028.
65. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998;177(2):361-7.
66. Torres-Ibarra L, Conde-Glez CJ, Salmerón J, Palefsky J, Hernández-Nevares P, Sánchez-Alemán MA, vd. Risk factors for anal HPV-16/18 infection in Mexican HIV-infected men who have sex with men. *Prev Med*. 2014;69:157-64.
67. Combes JD, Heard I, Poizot-Martin I, Canestri A, Lion A, Piroth L, vd. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus–positive men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1535-43.
68. Wang C ching J, Palefsky JM. Human Papillomavirus (HPV) Infections and the Importance of HPV Vaccination. *Curr Epidemiol Rep*. Haziran 2015;2(2):101-9.
69. Yildirim D, Erdem B, Aşicioğlu O, Akbayir Ö, Ülker V. HPV 16 veya HPV 18 pozitif hastalarda servikal sitoloji ile final patoloji sonuçları arasındaki ilişkinin analizi: Tersiyer merkez deneyimi. *Zeynep Kamil Tıp Bül*. 15 Aralık 2018;49(4):0-0.
70. Damay A, Fabre J, Costes V, Didelot J, Didelot M, Boulle N, vd. Human papillomavirus (HPV) prevalence and type distribution, and HPV-associated cytological abnormalities in anal specimens from men infected with HIV who have sex with men. *J Med Virol*. Nisan 2010;82(4):592-6.
71. Wu PF, Hang JF, Strong C, Chen SJ, Lin LY, Chen SS, vd. Anal human papillomavirus and its associations with abnormal anal cytology among men who have sex with men. *Sci Rep*. 2020;10(1):3165.

72. Donà MG, Benevolo M, Vocaturo A, Palamara G, Latini A, Giglio A, vd. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. *BMC Cancer*. Aralık 2012;12(1):476.
73. Damgacioglu H, Lin YY, Ortiz AP, Wu CF, Shahmoradi Z, Shyu SS, vd. State variation in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality, and association with HIV/AIDS and smoking in the United States. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1228.
74. Zhao R, Sekar P, Bennis SL, Kulasingam S. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2023;107494.
75. Mazarico E, Gómez-Roig MGR, Guirado L, Lorente N, Gonzalez-Bosquet E. Relationship between smoking, HPV infection, and risk of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):677-80.
76. Borghetti A, Cattani P, Maria G, D'Onghia S, Santangelo R, Marchetti S, vd. Prevalence, incidence and predictors of anal high-risk HPV infections and cytological abnormalities in HIV-infected individuals. *J Infect*. 2015;70(1):60-71.
77. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, vd. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV -infected screened patients. *Colorectal Dis*. Ekim 2016;18(10):997-1004.
78. Deshmukh AA, Damgacioglu H, Georges D, Sonawane K, Clifford GM. Human Papillomavirus-associated Anal Cancer Incidence and Burden Among US Men, According to Sexual Orientation, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Status, and Age. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad205.
79. Mgbako O, Park SH, Callander D, Brinker DA, Kuhner C, Carrico AW, vd. Transactional sex, condomless anal sex, and HIV risk among men who have sex with men. *Int J STD AIDS*. Temmuz 2019;30(8):795-801.
80. Yamaguchi M, Sekine M, Hanley SJ, Kudo R, Hara M, Adachi S, vd. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women. *Sci Rep*. 2021;11(1):2898.

81. Köksal MO, Beka H, Evlice O, Çiftçi S, Keskin F, Başaran S, vd. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52(4):266-71.
82. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, vd. Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3572-605.
83. Perkins RB, Brogly SB, Adams WG, Freund KM. Correlates of Human Papillomavirus Vaccination Rates in Low-Income, Minority Adolescents: A Multicenter Study. *J Womens Health.* Ağustos 2012;21(8):813-20.
84. Hirth J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(1):146-55.
85. Zhu X, Jacobson RM, MacLaughlin KL, Sauver JSt, Griffin JM, Finney Rutten LJ. Parent-reported Barriers and Parental Beliefs Associated with Intentions to Obtain HPV Vaccination for Children in a Primary care Patient Population in Minnesota, USA. *J Community Health.* Ağustos 2023;48(4):678-86.
86. UNAIDS. HPV, HIV and cervical cancer: leveraging synergies to save women's lives. 2016 [a.yer 21 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/HPV-HIV-cervical-cancer>
87. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-term outcomes of adding HPV vaccine to the anal intraepithelial neoplasia treatment regimen in HIV-positive men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1527-35.
88. Poon MKL, Wong JPH, Li ATW, Manuba M, Bisignano A, Owino M, vd. HIV-positive MSM's knowledge of HPV and anal cancer self-sampling: A scoping review. *Curr Oncol.* 2018;25(1):83-9.
89. Chow EP, Tabrizi SN, Fairley CK, Wigan R, Machalek DA, Garland SM, vd. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1448-57.

