



HPV İlişkili Kansere Karşı Mücadelede HPV Aşıları Hakkında Derleme

Review on HPV Vaccines in the Fight Against HPV-Related Cancers

Botagoz Agabekova¹

Nur Banu Özler²

Rona Luboteni³

¹ Gazi Üniversitesi, bota91894@gmail.com

² Gazi Üniversitesi, ozlernurbanu@gmail.com

³ Gazi Üniversitesi, ronaluboteni@gmail.com

Öz

İnsan papilloma virüsü oldukça yaygın enfekte eden ve malignite oluşumuna neden olabilen bir virüstür. Her yıl yaklaşık 630 000 yeni HPV ile ilişkili kanser vakaları bulunmaktadır ve dünyadaki tüm kanserlerin 4,5% HPV'e bağlanabilir. 2017 verilerine göre Türkiye'nin HPV prevalansı 67,6%. Yüksek riskli HPV tipleri serviks, vulva, vajina, orofarinks, özofagus, penis ve anal kanserlerin gelişimine sebep olmaktadır. Şanslıyız ki HPV virüsün enfekte ettiği bölgelerin kanser oluşumu için önleme yöntemlerimiz mevcuttur. En etkili aşılamalardır. HPV tiplerine yönelik üç profilaktik HPV aşısı vardır: 4vHPV(kuadriyalan), 2vHPV(bivalan), 9vHPV(nonavalan).Bu derlemenin amacı HPV ilişkili kanserler ve onların önleme yöntemi olan aşılarının araştırılmasıdır. Sonuç olarak her üç aşının doz, etkinlik, güvenlik konusunda benzerlik gösterdikleri bulunmuştur. Aşıların her üçü ideal olarak 11 veya 12 yaşında rutin aşılama için tavsiye edilir ama bivalan ve kuadriyalan aşılar 9-26 yaş kadın ve erkekler için, nonavalan aşı 9-45 yaş için onaylanmıştır. Etkinlikleri: bivalan için 98%, kuadriyalan için 100%, nonavalanın 99%'dan fazla bulunmuştur. Koruduğu HPV tipleri aşıların en önemli faklarıdır. Bivalan aşı HPV Tip 16,18'e, kuadriyalan aşı Tip 6,11,16,18'e, Nonavalan aşı Tip 6,11,16,18,31,33,45,52,58'e karşı etkilidir. 2019 yılı itibarıyla DSÖ'e göre Dünyanın 100 ülkesinde HPV aşısı ulusal aşı programlarına dahil edilmiştir. Ümit ediyoruz ki en yakın zamanda Türkiye de bu ülkelerden biri olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnsan Papilloma Virüsü, Hpv, Aşı, Servikal Kansere, Kansere Profilaksisi, Genital Siğil

Abstract

Human papillomavirus is a widespread infectious agent that can cause malignancy. There are about 630 000 new HPV-related cancer cases every year, and it is 4.5% of all cancers. By 2017 data HPV prevalence in Turkey is 67.6%. High-risk HPV types cause the development of the cervix, vulva, oropharynx, esophagus, penis, anal cancers. Fortunately, we have methods of preventing cancer formation. The most effective method is vaccination. There are three prophylactic HPV vaccines: 4vHPV (quadrivalent), 2vHPV (bivalent), 9vHPV (nonavailable). The purpose of this review is to investigate HPV cancers and their vaccination. As a result, all three vaccines are similar in terms of dose, efficacy and safety. All are ideally recommended for routine vaccination at 11 or 12 years of age, but the bivalent and quadrivalent vaccines are approved for men and women aged 9-26 years, and the nonavailable vaccine for 9-45 years. Their efficacy was found to be more than 98% for bivalent, 100% for quadrivalent, and 99% for nonavalent. The most important difference between vaccines are HPV types. Bivalent vaccine is effective against Type 16,18, quadrivalent vaccine Type 6,11,16,18, Nonavalan vaccine Type 6,11,16,18,31,33,45,52,58. According to WHO, since 2019 HPV vaccination was included in national vaccination program in 100 countries. We hope that Turkey will be among one of these countries soon.

Keywords: Human Papillomavirus, Hpv, Vaccine, Cervical Cancer, Cancer Prophylaxis, Genital Warts

Alıntı Şekli: Agabekova B, Özler NB, Luboteni R. HPV İlişkili Kansere Karşı Mücadelede HPV Aşıları Hakkında Derleme. SOYD. 2021;2(2):89-98

Sorumlu Yazar:
 Botagoz Agabekova, Gazi Üniversitesi
 E-mail: bota91894@gmail.com

GİRİŞ

Human Papilloma Virüsü

İnsan papilloma virüsü ya da human papilloma virus (HPV veya İPV) papillomavirus ailesine ait (Papillomavirinae), deri ve mukozal yüzeylerdeki bazal epitelyal tabaka hücrelerini enfekte eden bir zarfsız, çift zincir, sirküler DNA virüsüdür. İnsan papilloma virüsün sirküler genomu yaklaşık 8 kbtir. Virusun replikasyon döngüsü oldukça yavaştır; insanlarda enfeksiyonun oluşması ile belirtilerin görülmesi arasında haftalar-aylar alabilen önemli varyasyonlar izlenir. İnsan papilloma virüsü direkt olarak deri ve mukozalardaki çatlaklardan, cinsel ilişki sırasında ve indirekt olarak kontamine yüzeylerden (fomitler): ortak banyo zeminlerinden, havlu v.b eşyalarla ve enfekte doğum kanalından yeni doğana bulaşabilir (Cynthia Nau Cornelissen, 2013; Warren Levinson, 2014).

Genomik Organizasyonu

HPV'nin ikozahedral kapsidi çapı 50 ila 55 nm'dir ve 72 kapsomeri oluşturan iki yapısal proteinden oluşur. HPV genomu sirkülerdir ve yaklaşık 7900-8000 baz çiftine sahiptir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 5×10^6 Da. HPV DNA'sı yedi veya sekiz erken geni (E1 ila E8) ve iki geç veya yapısal geni (L1 ve L2) kodlar. Bir yukarı akış düzenleyici bölge, transkripsiyon için kontrol dizilerini, ilk proteinler için paylaşılan N-terminal dizisini ve replikasyonun kaynağını içerir. Tüm genler bir zincirde (artı zinciri) bulunur (Greenwood, 2012).

E1 proteinin rolü:

- E1 majör proteindir. Replikasyonda görev alır.
- Helikaz aktivitesi gösterir.
- Replikasyon olduğu bölgeye bağlanma bölgesi içerir.
- Aksesuar proteinlerin replikasyonuna aracılık eder.

E2 proteinin rolü:

- E2 regülatör proteindir.
- E2 transkripsiyon ve replikasyonun regülasyonunu sağlar.
- Viral yaşam siklusunda merkezi bir rol oynar.
- E2 proteininin viral DNA replikasyonu ve gen ekspresyonu yanısıra viral genomun virion partikülü içerisine paketlenmesinde de rolü olduğu düşünülmektedir.
- E2 nin varlığında viral DNA çok daha verimli paketlenir.
- E2 nin muhtemel rolü E1 in fonksiyonunu arttırmak ve düzenlemektir
- Transaktivatör fonksiyonuna antagonize, iki kısa formu vardır. (E2-R, repressor)

E4 proteinin rolü:

- Virion olgunlaşmasında rol oynar, hücre iskeletini bozar
- Farklaşmış keratinositlerden virion salınımı kolaylaştırabilir

E5 proteinin rolü:

- E5 transformasyondan sorumlu en küçük proteindir
- E5 epidermal büyüme faktörün aktivitesini artırır.
- Ayrıca E6 ve E7 nin transforme edici özellikleri üzerine artırıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir

Onkogenler

Hücrenin bölünmesinin regülasyonunda iki gen çok önemli rol üstlenirler. p53 ve pRb. E6 ve E7 proteinlerinin baskılayıcı özellikleri bu proteinler üzerinedir.

E6 proteinin rolü:

- E6 hücre proteinlerinden E6AP veya E6BP ye bağlanır. E6-E6AP kompleksi in vitro şartlarda p53' e bağlanır.
- E-6 ubiquitin'e bağımlı yolla bozulmasını sağlar.
- Büyüme eğilimindeki tümör için temel gereklilik yeni kan damarları oluşumu ve oluşan kan damarları sayesinde tümörün beslenmesidir. E6 VEGF (Vasculer endotelial growth factor) transkripsiyonunu artırarak anjiogeneze katkıda bulunur.
- Hücrede Bak proteini bir proapoptotiktir. Çalışmalar E6'nın Bak proteinine bağlanarak onu E6-AP eşliğinde ubiquitin'e bağımlı yoldan parçaladığını göstermektedir.
- Hücreleri S fazına uyarmak, hücre farklılaşmasını geciktirmek ve dönüşümün verimliliğini artırmak için E7 ile birlikte çalışır

E7 proteinin rolü:

- Ana dönüştürücü gen - Rb gibi cep protein ailesinin üyelerine bağlanır.
- Çoğalmayı teşvik eder. E6 ile işbirliği içinde çalışır, ancak hücreleri E6'dan bağımsız olarak dönüştürebilir.
- L1 proteinin rolü:
- Ana kapsid proteinlerinin üretimi, bağlanmayı ve girişi kolaylaştırır
- Gruba ve türe özgü belirleyicilere (sınıflandırma için) sahip

L2 proteinin rolü:

- Minör kapsid proteinlerinin üretimi, bağlanmayı ve girişi kolaylaştırır
- Tipe özgü belirleyiciler (sınıflandırma için)

URR (yukarı akış düzenleyici bölge): Gen fonksiyonunun düzenlenmesi ve viral replikasyonu başlatan Kodlama olmayan bölge. Hem pozitif hem de negatif transkripsiyonel kontrol öğeleri içerir (Greenwood, 2012).

Virüs Yaşam Döngüsü

HPV'nin replikasyon döngüsü, keratinositin yaşam döngüsü ve deri ve mukozanın epitel hücresiyle bağlantılıdır. Virüs, derideki yarıklar yoluyla bazal hücre katmanına erişir. HPV'nin L1 proteini viral bağlanma proteindir ve heparin proteoglikanlarına ve integrin $\alpha 6$ 'ya ve hücre yüzeyindeki diğer reseptörlere bağlanarak replikasyonu başlatır. Virüsün erken genleri, hücreler bölündüğünde viral genomun konakçı hücre DNA polimerazı tarafından replikasyonunu kolaylaştıran hücre büyümesini uyarır. Hücre sayısındaki virüs kaynaklı artış, bazal ve dikenli hücre katmanının (stratum spinosum) kalınlaşmasına (siğil, kondiloma veya papilloma) neden olur. Bazal hücre farklılaştıkça, deri ve mukozanın farklı katmanlarında ve tiplerinde ifade edilen spesifik nükleer faktörler, farklı viral genlerin transkripsiyonunu destekler. Viral genlerin ekspresyonu, spesifik keratinlerin ekspresyonu ile ilişkilidir. Yapısal proteinleri kodlayan geç genler, yalnızca terminal olarak farklılaşmış üst tabakada ifade edilir ve virüs çekirdekte toplanır. Enfekte olan deri hücresi olgunlaşır yüzeye çıktıkça, virüs olgunlaşır ve üst katmanın ölü hücreleriyle birlikte dökülür. HPV'nin keratinositleri enfekte ettiğine ve bağışıklık sistemi tarafından baskılanarak uykuda kaldığına inanılıyor. Her iki yönde iletim tipik olarak asemptomatiktir. Bağışıklık sistemi enfeksiyonu çözdükten sonra, virüs displastik olmayacak skuamöz hücre içinde uykuda kalabilir; Papa- niklaou (Pap) smearleri normal olabilir. Uyuyan virüs ayrıca bir hasta immün sistemi baskılanana kadar bulaşmaz olacaktır ve bu sırada enfekte konağın bazal epitel hücrelerinin farklılaşmasına neden olabilir. HPV enfeksiyonlarının çoğu geçicidir ve subklinik ve ardından bağışıklık sistemi tarafından temizlenir. HPV genellikle kan ve humoral immün saptamadan kaçınır, ancak hücre aracılı bir immün tepkiyle temizlenir. HPV enfeksiyonunun süresi tahminleri 8 aydır. Onkojenik tipler için ortalama enfeksiyon süresinin, nononkojenik HPV tipleri için 13 ay ve daha kısa olduğu tahmin edilmektedir (8 ay), klirens süresi de benzer şekilde etkilenmektedir (onkojenik için 8 ay ve onkojenik olmayan tipler için 5 ay) (Pina Brianti, 2016).

Human Papillomavirus Sınıflandırma

Karmaşık yaşam döngüleri nedeniyle, HPV'lerin laboratuvarında kültürlenmesi zordur, bu nedenle karakterizasyonları genom sekans analizi yoluyla

yapılmıştır. Biçimsel, sistematik sınıflandırma sistemi, bir HPV tipini, L1 nükleotid sekansı diğer herhangi bir genomdan en az% 10 farklı olan, HPV tipleri keşfedildikleri zamana göre bir sayı ile ayırt edilen tam bir HPV genomu olarak tanımlar. Şu anda, 100'den (150'den) fazla HPV türü tanınmaktadır ve bunlar ayrı cinsler halinde düzenlenmiştir (Greenwood, 2012).

- Süpergrup A (Alfa papillomaviruslar)

HPV 2, 19, 27, 57: Sık görülen cilt siğilleri ve bazen genital siğiller çocuklarda

HPV 6 ve 11: Cinsel yolla bulaşan genital siğiller, larinks papillomaları (low risk)

HPV 16, 31, 33, 35, 51, 52, 58, 59: Yüksek riskli (high risk)

HPV 18, 45, 59: Yüksek riskli (high risk)

- Süpergrup B (Beta)

HPV 5, 8: İmmün yetmezliği olanlarda kütanöz benin ve malin lezyonlar

Genel popülasyonda belirtisiz veya latent

- Subgrup B2: (gama papillomaviruslar)

HPV 4, 65: Kutanöz siğillere neden olabilirler

- Süpergrup E (Mü ve Nü papillomaviruslar)

HPV1, 63: kütanöz siğillerle ilişkili

Patogenez

Papillomavirüsler, epitelyal proliferasyonu indüklemek için deri (siğiller) ve mukoza zarlarının (genital, oral ve konjunktival papillomlar) skuamöz epitelinde enfekte olur ve çoğalır. HPV tipleri çok dokuya özgüdür ve farklı hastalık sunumlarına neden olur. Siğil, hücre büyümesinin virüs uyarımı ve bazal ve dikenli tabakaların (stratum spinosum) ve stratum granulosum'un kalınlaşması nedeniyle gelişir. Papillomavirüs enfeksiyonunun özelliği olan koilositler, küçültülmüş çekirdeklerin etrafında net haleler bulunan genişlemiş keratinositlerdir. Siğilin gelişmesi genellikle 3 ila 4 ay sürer. Viral enfeksiyon lokal kalır ve genellikle kendiliğinden geriler, ancak tekrarlayabilir (PATRICK R. MURRAY, 2016; Warren Levinson, 2014).

Onkogeneze

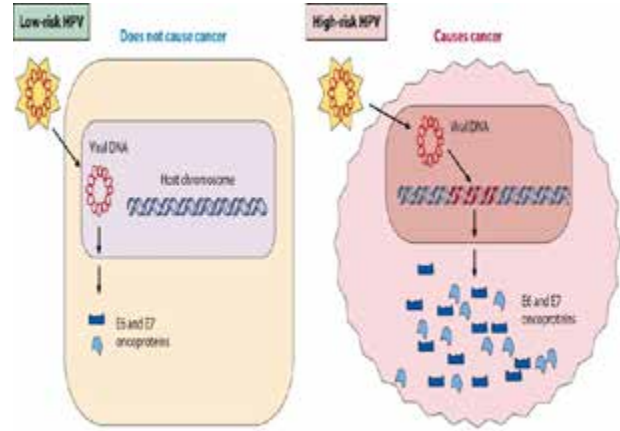
Maligniteye ilerleme, esas olarak mukozal yüzeylerde bulunan, özellikle genital sistemdeki siğillerde meydana gelir ve sınırlı sayıda papillomavirüs tipiyle ilişkilidir. Virüs erken proteinleri ile hücrel antionkoproteinleri

p53 ve pRb (bu hücrel düzenleyici proteinleri inaktive eden) arasındaki bağlanma afinitesi, yüksek malign ilerleme riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu etkileşimin, diğer hücre onkoproteinlerinin ve antionkoproteinlerinin ekspresyonundaki değişiklikleri içeren ve bir noktada viral genomun bir kısmının bir konakçıya bölgeye özgü olmayan hücre kromozomu ile entegrasyonunu içeren çok aşamalı bir süreçte yalnızca ilk adım olduğu açıktır(Jawetz, 2016).

Doğuştan gelen ve hücre aracılı bağışıklık, HPV enfeksiyonlarının kontrolü ve çözümü için önemlidir. HPV, koruyucu bağışıklık tepkilerini bastırabilir veya bunlardan saklanabilir. Çok düşük seviyelerde antijen ekspresyonuna ek olarak ("neredeyse ölü" terminal olarak farklılaşmış deri hücresi hariç), keratinosit replikasyon için immünolojik olarak ayrıcalıklı bir bölgedir. Koruyucu sitolitik yanıtları aktive etmek ve siğillerin çözülmesini desteklemek için inflamatuvar yanıtlar gereklidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde nöksler ve daha şiddetli papilloma virüsü enfeksiyonları görülür. L1 proteinine karşı antikor, virüsü nötralize eder. Aşılama ile üretilen immünoglobulin (Ig) G vajinaya salgılanır ve enfeksiyona karşı koruma sağlayabilir(Cynthia Nau Cornelissen, 2013; Link, 2010).

Yüksek riskli HPV tipleri (örneğin, HPV-16, HPV-18) servikal karsinom ve orofaringeal, özofagus, penis ve anal kanserlerin gelişimini başlatabilir. Viral DNA, iyi huylu ve kötü huylu tümörlerde, özellikle mukozal papillomlarda bulunur. Neredeyse tüm servikal karsinomlar, HPV-16 veya HPV-18'den% 70 ile entegre HPV DNA içerir. Entegrasyonu teşvik etmek için E1 veya E2 genleri içindeki dairesel genomun kırılması, bu genlerin inaktive olmasına neden olur ve böylece E5, E6 ve E7 genleri dahil olmak üzere diğer HPV genlerinin ekspresyonunu engellemeden viral replikasyonu önler. HPV-16 ve HPV-18'in E5, E6 ve E7 proteinleri onkojenler olarak tanımlanmıştır. E5 proteini, hücreyi büyüme sinyallerine daha duyarlı hale getirmek için epidermal büyüme faktörü reseptörünü stabilize ederek hücre büyümesini artırır; E6 ve E7 proteinleri ise hücrel büyüme baskılayıcı (dönüşüm baskılayıcı) proteinler, p53 ve p105'in işlevini bağlar ve önler. retinoblastoma gen ürünü (RB). E6, p53 proteinini bağlar ve onu degradasyon için hedefler ve E7, p105'e bağlanır ve inaktive eder. Gelişmiş hücre büyümesi ve p53'ün inaktivasyonu, hücreyi mutasyona, kromozomal anormalliklere veya bir kofaktörün etkisine karşı daha duyarlı hale getirir ve böylece kansere dönüşür.Viral enfeksiyonla ilişkili p53 inaktivasyonu, HCC (HBV ilişkili) ve Burkitt Lenfoma(EBV ilişkili) gibi diğer kanser türlerinde resmen gösterilememiştir(Greenwood, 2012).

Servikal karsinogenezde rol aldığı düşünülen diğer tümör süpresör genler: siklin bağımlı kinazlar (cdks), p16, p21, p27, MDM2, bcl-2'dir(Warren Levinson, 2014). (Kleinsmith, 2006)



HPV Enfeksiyonu Ve İlişkili Hastalıklar

Kalıcı HPV enfeksiyonu, genellikle 6 ay gibi bir süre boyunca tekrarlanan klinik biyolojik numunelerde tipe özgü HPV DNA'nın varlığı ile tanımlanır, ancak bu süre evrensel olarak kabul edilmemiştir. Enfekte kadınların yaklaşık% 5-10'u kalıcı enfeksiyon geliştirir. Kalıcı enfeksiyonlar, aylar veya yıllar içinde, premalign glandüler veya skuamöz epitel içi lezyonlara doğru ilerleyebilir, histopatolojik olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak sınıflandırılır ve kansere dönüşebilir. CIN ayrıca şu şekilde sınıflandırılır: CIN 1: hafif displazi; CIN 2: orta ila belirgin displazi; ve CIN 3: in situ karsinomaya karşı şiddetli displazi. Çoğu CIN lezyonu kendiliğinden geriler, ancak birkaç yıl içinde rahim ağzındaki lezyonlar yavaş yavaş kanserli hale gelebilir(Barbara L. Hoffman, 2016; CDC, 2019, April 19; Jawetz, 2016; WHO, 2017, May).

HPV enfeksiyonu ayrıca anüs (% 88), vulva (yaşa bağlı olarak% 15-48) ve vajina (% 78), penis (% 51) ve orofarenksin (13- Bölgeye bağlı olarak% 60). Tüm bu sitelerde HPV-16 baskın türdür.

Düşük riskli türlerle HPV enfeksiyonu kadınlarda ve erkeklerde anogenital siğillere (condylomata acuminata veya zührevi siğiller) neden olur. Bunların% 90'ından fazlası tip 6 ve 11 ile ilişkilidir. HPV tip 6 veya 11 enfeksiyonu ile anogenital siğillerin gelişimi arasında bildirilen ortalama süre erkeklerde 11-12 ay ve genç kadınlarda 5-6 aydır.21 Anogenital siğiller tedavisi zor olabilir ve nadir durumlarda kötüleşebilir.

HPV-6 ve HPV-11, solunum yolu tıkanıklığı riskiyle birlikte larinkste veya solunum yolunun diğer kısımlarında siğillerin olduğu tekrarlayan solunum papillomatozisi (RRP) olarak bilinen nadir bir duruma da neden olabilir(Kari P. Braaten, 2008; WHO, 2017, May).

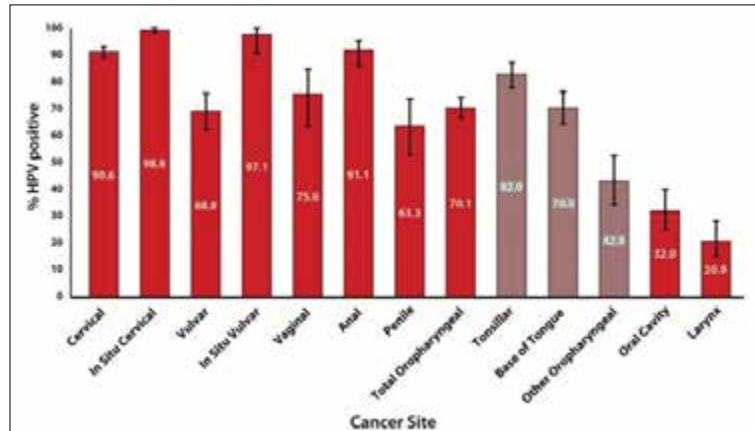
HPV İlişkili Kanser Epidemiyolojisi

HPV, cinsel olarak aktif erkekler ve kadınlar arasında dünyadaki en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde en az 20 milyon kişi HPV ile enfekte ve yılda yaklaşık 6 milyon yeni genital vaka görülüyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 35.900 kadın ve erkeğe HPV enfeksiyonunun neden olduğu bir kanser teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir. HPV sadece kadınları etkilemez. HPV'nin neden olduğu her 10 kanser vakasının 4'ünden fazlası erkeklerde ortaya çıkar. ABD'de her yıl 14.000'den fazla erkek HPV'nin neden olduğu kansere yakalanmaktadır. HPV enfeksiyonlarının en yüksek insidansı, adolesanlarda ve 25 yaşın altındaki genç yetişkinlerde görülür(CDC, 2019, November 15; KONAR, 2013).

Hazırlayıcı koşullar ve risk faktörleri şunları içerir: HPV tipi; bağışıklık durumu (bağışıklık sistemi baskılanmış, HIV ile

enfekte olan veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi gören kişilerde duyarlılık daha fazladır); diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (herpes simpleks, klamidy ve gonokok enfeksiyonları) ile birlikte enfeksiyon; ilk gebelikte parite ve genç yaş; tütün içmek. HIV ile enfekte kadınlar, genellikle birden fazla HPV tipiyle daha yüksek bir kalıcı HPV enfeksiyonu prevalansına sahiptir ve HIV enfeksiyonu olmayan kadınlara kıyasla yüksek dereceli CIN ve rahim ağzı kanserine ilerleme riski daha yüksektir(CDC, 2019, April 19; WHO, 2020).

Her 10 rahim ağzı kanseri vakasının 9'undan fazlası HPV'den kaynaklanmaktadır. Rahim ağzı kanseri, HPV aşısı ile büyük kısmı önenebilir. HPV DNA servikal% 90.6, anal% 91.1, vajinal% 75.0, orofaringeal% 70.1, vulvar% 68.8, penil% 63.3, oral kavite% 32.0 ve larenks kanserlerinin% 20.9'unda tespit edildi. in situ rahim ağzı kanserinin% 98,8'inde olduğu gibi (Saraiya et al., 2015).



(Saraiya et al., 2015)

Türkiye'de HPV İlişkili Kanser Epidemiyolojisi

Tablo 1. Key Statistics

Population		
Women at risk for cervical cancer (Female population aged >=15 years)		31.1 million
Burden of cervical cancer and other HPV-related cancers		
Annual number of cervical cancer cases		2,356
Annual number of cervical cancer deaths		1,280
Crude incidence rates per 100,000 and year:		
	Male	Female
Cervical cancer	-	5.7
Anal cancer †	0.1-0.4	0.1-0.4
Vulvar cancer †	-	0.3-0.8
Vaginal cancer †	-	0.1-0.5
Penile cancer †	0.0-0.1	-
Oropharyngeal cancer	0.4	0.1
Burden of cervical HPV infection		
Prevalence (%) of HPV 16 and/or HPV 18 among women with:		
	Normal cytology	4.2
	Low-grade cervical lesions (LSIL/CIN-1)	24.1
	High-grade cervical lesions (HSIL/CIN-2/CIN-3/CIS)	30.2
	Cervical cancer	67.6

(Cancer, 2019, June 19)

Türkiyede yapılan bir çalışmaya göre sitolojik anormalliği olan 93 (% 23) kadın ve normal sitolojiye sahip 310 (% 77) kadın vardı. Genel olarak, kadınların% 23'ü HPV pozitif. Anormal Pap smearleri olan kadınlarda genel HPV prevalansı% 36 (93/403) olarak bulunmuştur. Çalışma sinucuna göre HPV prevalansı ve tip dağılımı dünya çapında bildirilene benzerdi(T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, 2018).

Türkiye'de serviks kanseri vakaları:

Yılda yaklaşık 2.356 yeni vakası teşhis edilmektedir.Türkiye (2018 için tahminler).Servikal kanseri, kadın kanserinin 13. önde gelen nedenidir.Rahim ağzı kanseri 15-44 yaş kadınlarda 4.en sık görülen kadın kanseri.Türkiye'de yılda serviks kanseri nedeniyle yaklaşık 1.280 ölüm meydana gelmektedir (tahmini 2018 için).Serviks kanseri, kadın kanser ölümlerinde 10. önde gelen nedenidir Türkiye'de. Türkiye'de 15-44 yaş arası kadınlarda serviks kanseri kanserden ölümlerde 8. Sırada(Cancer, 2019, June 19).

Türkiye'de serviks kanseri insidansı 4/100.000 olup, yıllık yeni vaka sayısı 1800'dür. Yaşam boyu risk 0.55% iken mortalite hızı 100.000/2'dir ve hastaların 55%'i ileri evrede tanı almaktadır. Erken evre hastalıkta cerrahi ile kür sağlanabilecek iken ileri evre hastalık ve uzak metastaz varlığında hastalığın primer tedavisi kemo-radyoterapi olup rekürrens riski artmakta ve sağkalım azalmaktadır. Türkiye için 5 yıllık rölatif sağkalım %62'dir(İlker SELÇUK, 2019).

HPV Aşısı

HPV Aşı Çeşitleri Ve Özellikleri

Yüksek riskli HPV tiplerine yönelik üç profilaktik HPV aşısı şu anda mevcuttur ve HPV ile ilişkili hastalıkların önlenmesi için dünya çapında birçok ülkede pazarlanmaktadır.: 4vHPV/ Gardasil 2006'dan beri, 2vHPV/ Cervarix 2007'den ve 9 valanslı bir rekombinant protein alt birimi HPV aşısı (9vHPV, Gardasil 9) 2014'den beri(WHO, 2017, May, 2020).

HPV aşıları için antijen, L1 majör kapsid proteindir. HPV'nin rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. L1 proteinleri; virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler) olarak adlandırılan enfeksiyöz olmayan, onkojenik olmayan birimlerle kendiliğinden birleşir. Aşıların hiçbiri canlı biyolojik ürünler veya viral DNA içermez ve bu nedenle bulaşıcı değildir; antibiyotik veya koruyucu madde içermezler(Greenwood, 2012).

Saccharomyces cerevisiae mayası kullanılarak fermentasyon yoluyla L1 proteinleri üretilir. 9vHPV aşısı maya proteini içerir.İntramuskuler enjeksiyonla uygulanır. 9vHPV aşısı adjuvan olarak alüminyum içerir(Petrosky et al., 2015; sBLA Clinical Review Memorandum, 2020, June 9; WHO, 2020).

Her üç aşı da, dünya çapında rahim ağzı kanseri vakalarının yaklaşık% 70'inden sorumlu olan virüs tipleri 16 ve 18 ile enfeksiyonun önlenmesinde oldukça etkilidir. Aşılar ayrıca, bu virüs türlerinin neden olduğu kanser öncesi servikal lezyonların önlenmesinde oldukça etkilidir. Bivalent aşısı sadece Tip 16, 18'e etkilidir. Quadrivalent aşısı Tip 6, 11, 16, 18'den koruma sağlamaktadır. 9-valan aşısı ise 6,11,16,18,31,33,45,52,58 tiplerinden korur. HPV aşıları ile önlenebilen hastalıklar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(Derneği, 2018).

Dıkbaş L.

HPV Aşılarında Güncel Tartışmalar

Tablo 2. Kadınlarda HPV aşılarının faydaları ve etkinliği

Aşı	HPV tipi	Azaltılan Hastalıklar	Etkinliği*
Bivalent	16, 18	<ul style="list-style-type: none"> HPV tip 16,18 ile oluşan servikal kanser CIN 1, CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ 	%98,1
Quadrivalent	6, 11, 16, 18	<ul style="list-style-type: none"> HPV tip 6, 11, 16, 18 ile oluşan servikal, vulvar ve vaginal kanser, CIN 1, CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ VIN 2/3 ve kadınlardaki VIN'lerin 2/3'si Genital siğil, anal intraepitelyal neoplazi ve anal ca 	%100
9-valan	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	<ul style="list-style-type: none"> HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ile oluşan servikal, vulvar ve vaginal kanser, CIN 2/3, adenokarsinoma in situ VIN 2/3 ve kadınlardaki VIN'lerin 2/3'si Genital siğil, anal intraepitelyal neoplazi ve anal ca 	%99 (HPV tip 6, 11, 16, 18) %96,7 (HPV tip 31, 33, 45, 52, 58)

HPV: Human Papilloma Virus, CIN: Servikal Intraepitelyal Neoplazi, VIN: Vulvar Intraepitelyal Neoplazi, *Etkinlik oranları, daha önceden aşılanmamış bireylere aittir

(İlker SELÇUK, 2019)

Uygulanan Grupları ve Dozları

31 Mart 2017'ye kadar, dünya genelinde 71 ülke (% 37) kız çocuklara yönelik ulusal aşılama programlarında HPV aşısı başlattı ve 11 ülke (% 6) erkekler için de aşılandı. DSÖ'ne göre 2019 yılı itibarıyla Dünya çapında yüz (100) ülke, insan papilloma virüsüne (HPV) karşı aşığı ulusal programlarına dahil etti(WHO, 2020).

İki valanslı ve dört valanslı aşılar, 9-26 yaş arası kadın ve erkekler için onaylanmıştır ve 9-valentli aşı, 9-45 yaş arası kadın ve erkekler için onaylanmıştır(ACOG, 2020, August). HPV aşısı, 11 veya 12 yaşında rutin aşılama için tavsiye edilir. (Aşıya 9 yaşında başlanabilir.)ACIP ayrıca, daha önce yeterince aşılanmamışsa, 26 yaşına kadar olan herkese aşı yapılmasını önerir. HPV aşısı, ilk aşılama yaşına bağlı olarak iki veya üç dozluk bir seri halinde verilir(CDC, 2019, November 15).

Herhangi bir lisanslı HPV aşısı, aşılama serisini aynı önerilen program ve doz aralıklarıyla tamamlamak için kullanılabilir. Aşılama öncesi değerlendirmeler (örneğin, her türlü HPV testi, rahim ağzı kanseri taraması veya Pap testi, gebelik testi veya "bekaret testi") gerekli değildir. HPV aşılmasının uygunluğunu belirlemek için hiçbir ön aşılama testi (örneğin, Pap veya HPV testi) önerilmez(CDC, 2019, November 15).

11-12 yaşındakilerin tümüne HPV aşısının önerilmesi, onları hpv enfeksiyonuna maruz kalmadan çok önce koruyabilir. CDC, 11 veya 12 yaşındaki tüm adolesanlar için iki doz HPV aşısı önermektedir çünkü HPV'ye maruz kalmadan önce verildiğinde en fazla yararı sağlar.

9-14 yaş

İlk dozu 15. yaş günlerinden önce alan kişiler için 2 dozluk bir program önerilir. 2 dozluk bir seride, ikinci doz ilk dozdan 6-12 ay sonra verilmelidir (0, 6-12 aylık program). Minimum aralık, birinci ve ikinci doz arasında 5 aydır. İkinci doz daha kısa bir aralıktan sonra uygulanırsa, üçüncü bir doz ilk dozdan en az 5 ay sonra ve ikinci dozdan en az 12 hafta sonra uygulanmalıdır. Aşılama programı kesintiye uğrarsa, aşı dozlarının tekrarlanmasına gerek yoktur (maksimum aralık yoktur). İmmünojenite çalışmaları, 9-14 yaşındakilere en az 6 ay arayla verilen 2 doz HPV aşısının, yaşlı adolesanlara veya genç yetişkinlere verilen 3 dozdan daha iyi veya daha iyi koruma sağladığını göstermiştir.

15-26 yaş

İlk dozu 15. yaş günlerinde veya sonrasında alan kişiler ve bağışıklığı zayıflatan belirli koşulları olan kişiler için 3 dozluk bir program önerilir.

3 dozluk bir seride, ikinci doz ilk dozdan 1-2 ay sonra verilmeli ve üçüncü doz ilk dozdan 6 ay sonra verilmelidir (0, 1-2, 6 aylık program).

Minimum aralıklar, birinci ve ikinci doz arasında 4 hafta, ikinci ve üçüncü dozlar arasında 12 hafta ve birinci ve üçüncü dozlar arasında 5 aydır. Daha kısa bir aralıktan sonra bir aşı dozu uygulanıyorsa, en son dozdan bu yana başka bir minimum aralık geçtikten sonra tekrar uygulanmalıdır.

Aşılama programı yarıda kesilirse, aşı dozlarının tekrarlanması gerekmez (maksimum aralık yoktur).

27-45 yaş

26 yaşından büyük herkese aşı yapılması önerilmez. Bununla birlikte, 27 ila 45 yaşları arasındaki bazı yetişkinler, daha gençken yeterince aşı yapılmadıysa, klinisyenleriyle yapılan görüşmelere dayanarak HPV aşısı olmaya karar verebilir. Bu yaş aralığındaki kişilerin HPV aşılması, daha önce HPV'ye maruz kaldığı için daha az fayda sağlar(ACOG, 2020, August; CDC, 2019, November 15).

Özel Popülasyonlar için Dikkat Edilmesi Gerekenler

İnsan papilloma virüsü aşısı hamilelik sırasında tavsiye edilmez; ancak aşılamadan önce rutin gebelik testi yapılması önerilmez. Aşı yanlışlıkla hamile bir kadına uygulandığında, aşı hamilelikte rutin olarak kullanılmadığından veriler biraz sınırlı olsa da güvenlik verileri güven vericidir. Bir aşı dizisi başlatılırsa ve bir hasta daha sonra gebe kalırsa, aşı dizisinin tamamlanması o gebelik tamamlanana kadar ertelenmelidir. Serinin yeniden başlatılmasına gerek yoktur. HPV aşısı, daha önce aşılanmamış 26 yaş ve altı emziren kadınlara verilebilir ve verilmelidir. HPV aşısının bu kadınlar veya bebekleri için emzirmenin güvenliğini etkilediği gösterilmemiştir.

İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu veya organ nakli olan hastalarda yaşanan gibi immünosupresyon varlığı, HPV aşılması için bir kontrendikasyon değildir. Bununla birlikte, bağışıklık tepkisi, bağışıklığı zayıflamış bir hastada daha az güçlü olabilir. Bu nedenle, bağışıklığı zayıflamış kadınlar ve erkekler, yetişkinler ve ergenler için 15 yaşından küçük olsalar bile üç dozluk program önerilir. Cinsel istismar veya saldırı öyküsü olan çocuklarda HPV aşısı mümkün olduğu kadar erken vurulmalıdır (9 yaşından başlayarak).

Rapeller, Yeniden Aşılama ve Seri Tamamlama

HPV aşısının bağışıklık tepkisinin dayanıklılığı (yani, korumanın ne kadar sürdüğü) uzun süreli çalışmalarda izlenmektedir ve şu anda bir takviye aşı için herhangi

bir gösterge bulunmamaktadır. Gecikme süresine bakılmaksızın, ikinci veya üçüncü dozun uygulanmasında bir gecikme olması durumunda aşı serisinin yeniden başlatılmasına gerek yoktur. Ayrıca, daha önce dört değerlikli HPV aşısı veya iki değerlikli HPV aşısı ile üç dozluk seriyi tamamlamış kişilerde 9 valentli HPV aşısı ile yeniden aşılama rutin bir tavsiye değildir(ACOG, 2020, August).

Güvenlik ve Etkinlikleri

Güvenlik

Üç HPV aşısının tümü için güvenlik verileri güven vericidir. Aşı Olumsuz Olayları Raporlama Sistemine (Vaccine Adverse Events Reporting System) göre, 2006 yılından bu yana 270 milyon dozdan fazla HPV aşısı dünya çapında dağıtılmıştır ve aşılamayla bağlantılı herhangi bir ciddi yan etki olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. 9 valanslı ve dört değerlikli aşılar benzer güvenlik profillerine sahipti, ancak 9 valentli HPV aşısının, dört valentli HPV aşısından daha yüksek bir enjeksiyon bölgesi şişmesi ve eritem oranına sahiptir ve bu oran, 9 valentli HPV'nin her bir ardışık dozundan sonra artmıştır. Aralık 2014'ten Aralık 2017'ye kadar Aşı Olumsuz Olayları Raporlama Sistemi raporları, 9 valentli HPV aşısıyla ilgili hiçbir ek veya beklenmedik güvenlik endişesi göstermedi. Mevcut veriler, quadrivalent HPV aşısı ile aşılandıktan sonra 9 valentli HPV aşısı ile aşılanan kişilerde hiçbir güvenlik endişesi göstermemektedir(ACOG, 2020, August; CDC, 2019, November 15; Petrosky et al., 2015; sBLA Clinical Review Memorandum, 2020, June 9).

Yan Etkileri

HPV aşılarının klinik deneyleri sırasında bildirilen en yaygın yan etkileri, enjeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlardır. Lisans öncesi klinik çalışmalarda, ağrı, kızamıklık veya şişme gibi lokal reaksiyonlar alıcıların% 20 ile % 90'ı tarafından rapor edilmiştir. Aşılamadan sonraki 15 gün boyunca 100 ° F'lik (37,7° C) bir sıcaklık, HPV aşısı alıcılarının% 10 ila% 13'ü tarafından bildirilmiştir. Bir benzer oranda plasebo alıcıları da yüksek ateş bildirdi. Lokal reaksiyonlar genellikle artan dozlarla sıklıkta artmıştır. Bununla birlikte, ateş raporları, artan dozlarla önemli ölçüde artmadı. Nadiren de olsa anafilaksi ortaya çıkabilir. CDC ve FDA tarafından izlemeye dayalı olarak, herhangi bir HPV aşısı ile başka hiçbir ciddi yan etki anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir. Aşılamadan ardından, bulantı, baş dönmesi, miyalji ve halsizlik dahil olmak üzere çeşitli sistemik yan etkiler aşı alıcıları tarafından rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu semptomlar aşı ve plasebo alıcıları arasında benzer sıklıkta meydana geldi. Bazen senkop bildirildiğinden, aşı alıcıları aşı uygulaması sırasında her zaman oturtulmalıdır.

Klinisyenler, aşılama sonrası 15 dakika boyunca alıcıları gözlemlemeyi düşünmelidir(ACOG, 2020, August; Elissa Meites, 2020, October).

Kontraendikasyonları

Bir aşı bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaksi) öyküsü veya önceki bir dozu takiben, diğer dozlar için bir kontrendikasyondur. Orta veya şiddetli akut hastalık (ateşli veya ateşsiz) aşılama için bir önlem olarak kabul edilir, ancak hafif hastalığı olan kişiler aşılanabilir.

Hem 4vHPV hem de 9vHPV, *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) kullanılarak üretilir ve bu nedenle, mayaya karşı ani aşırı duyarlılık öyküsü olan kişiler için kontrendikedir. Önceden doldurulmuş şırıngalar uç kapağında lateks içerebileceğinden, latekse anafilaktik alerjisi olan kişilerde 2vHPV kullanılmamalıdır(ACOG, 2020, August; Elissa Meites, 2020, October).

Etkinlikleri

HPV aşısı oldukça immünojeniktir. Alıcıların% 98'inden fazlası, aşı serisini tamamladıktan sonraki bir ay içinde her bir kapsanan HPV tipine bir antikor yanıtı geliştirir. Bununla birlikte, korumanın bilinen bir serolojik bağıtıtısı yoktur ve koruma için gereken minimum antikor titresi belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda bulunan yüksek etkinlik, bu eşğin belirlenmesini engellemiştir. Aşılamada katılımcıların enfekte olduğu durumlarda aşı türlerinin neden olduğu hastalığa karşı etkinlik kanıtı yok(ACOG, 2020, August).

Bir HPV tipi ile önceki enfeksiyon, diğer aşı HPV tiplerine karşı aşının etkinliğini azaltmadı. Aşılamadan önce bir veya daha fazla HPV aşı türü ile enfekte olan katılımcılar, diğer aşı türlerinin neden olduğu hastalıklara karşı korunmuştur(Elissa Meites, 2020, October).

Tüm lisanslı HPV aşıları, HPV aşısı tipine bağlı kalıcı enfeksiyon, CIN2 + ve adenokarsinom in-situ (AIS) önlenmesinde yüksek etkiye sahiptir(Kari P. Braaten, 2008).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, aşı tipi HPV enfeksiyonu prevalansı, 2006 (dört valanslı HPV aşısının başlatıldığı) ve 2014 yılları arasında 14-19 yaşlarındaki kadınlar arasında% 71 azalmıştır. Ek olarak, genital siğillerde belirgin bir azalma görülmüştür(FDA, 2009, September 29).

9 valentli HPV aşısı, 6, 11, 16 ve 18 genotipleriyle ilişkili HPV hastalığının% 99'undan fazlasına ve 31, 33, 45, 52 ve 58 26 genotipleriyle ilişkili HPV hastalığı için% 96,7'ye kadar koruma sağlar. Bu HPV tiplerinin neden olduğu

servikal, vajinal, vulvar ve anal hastalıkların önlenmesini içerir. HPV aşısı, hastalığı önlemek için kullanılan profilaktik bir aşıdır. Tekrarlayan hastalığı önlemenin yardımcı olup olamayacağına dair şu anda çalışmalar devam etmektedir, ancak mevcut veriler terapötik bir aşı olarak kullanımını desteklememektedir (Petrosky et al., 2015; SBLA Clinical Review Memorandum, 2020, June 9).

Türkiye’de HPV Aşısı

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı bünyesinde yürütülen serviks kanseri HPV tarama programı ile yaklaşık 3 milyon kadın taranmış olup ilk sonuçlar göstermiştir ki; Türkiye’de HPV pozitif birey oranı %3.5 olup en sık görülen HPV tipleri 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58, 45, 33 ve 18’dir. HPV 16 ve 18 serviks kanseri gelişiminde en büyük etkenler olsa da diğer yüksek riskli HPV tipleri de serviks kanseri gelişiminden sorumlu olmaktadır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ülkemizde olmayan dokuzlu aşının (nonavalent), Türkiye’de serviks kanserine neden olabilecek HPV 16 ve 18 dışındaki diğer yüksek riskli HPV tiplerine karşı etkin bir rolü olacaktır. Şu an için Türkiye’de ulusal aşı programında yer almayan HPV aşısı bireylerin kendi temini sonrası sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır (Dursun, Senger, Arslan, Kuşçu, & Ayhan, 2009; T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, 2018).

Türkiye’de HPV Aşısı Farkındalığı

Ankara’da Yüksek Öğrenim öğrencileri arasında yapılan bir araştırmada kız öğrencilerin% 51’i, erkek öğrencilerin% 33,5’i HPV’i duymuşken,% 32,8’i ve% 18’i HPV aşısını duymuş. Kız öğrencilerin sadece% 1,5’i ve erkek öğrencilerin% 0,4’ü HPV’ye karşı aşılanmıştır. Aşılanmada etkili olan faktörler şunlardır: sigara, alkol tüketimi, cinsel deneyim, cinsel davranış, STI öyküsü ve HPV ve HPV aşısı bilgi puanları (Oz et al., 2018; Özdemir, Akkaya, & Karaşahin, 2020; Rathfisch, Güngör, Uzun, Keskin, & Tencere, 2015).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan papilloma virüsü deri ve mukozal yüzeylerdeki bazal epitelyal tabaka hücrelerini enfekte eden bir virüsdür. Dünya üzerinde erkek ve kadınlarda yüksek morbidite ve mortalitelere sebep olmaktadır. HPV virüsünün 150’den fazla tipleri bulunmaktadır. Onların arasında HPV yüksek riskli tipleri bunlardır:16,18, 31,33,35,45,51,52,58,59. Yüksek riskli HPV tipleri servikal, vulva ve vajinal karsinom, orofaringeal, özofagus, penis ve anal kanserlerin gelişimi ile ilişkilidir. Dünyadaki tüm kanserlerin 4,5% (yılıda 630 000 yeni kanser vakası) HPV’ye bağlanabilir: kadınlarda 8,6% ve

erkeklerde 0,8%. Türkiye’de HPV prevalansı 2017 yılında 67,6% bulunmuştur. Dünyada HPV tiplerine yönelik üç profilaktik HPV aşısı mevcuttur: 4vHPV/ Gardasil, 2vHPV/ Cervarix ve 9 valanslı bir rekombinant protein alt birimi HPV aşısı (9vHPV, Gardasil 9). Bivalan ve kuadrivalan aşılar 9-26 yaş kadın ve erkekler için, nonavalan aşı 9-45 yaş için onaylanmıştır ve ideal olarak 11 veya 12 yaşında rutin aşılama için tavsiye edilir. 15 yaş altında 2 doz ve 15 yaş üstünde 3 doz şeklinde vurulur. Etkinlik ve güvenilirlik açısından her üç aşı da benzerdir. Bivalan aşının etkinliği 98%, kuadrivalanın 100%, nonavalanın 99%’dan fazla etkinliği saptanmıştır. En önemli fark olarak aşıların HPV tiplerini kapsamalarıdır. Bivalan aşı HPV Tip 16,18’e, kuadrivalan aşı Tip 6,11,16,18’e, Nonavalan aşı Tip 6,11,16,18,31,33,45,52,58’e karşı etkilidir. Şu anda 9 valanlı aşı Amerika Birleşik Devletlerinde bulunan tek HPV aşısıdır. 2019 yılı itibarıyla DSÖ’ye göre Dünyanın 100 ülkesinde HPV aşısı ulusal aşı programlarına dahil edilmiştir. (Barbara L. Hoffman, 2016; CDC, 2019, April 19; Jawetz, 2016; WHO, 2017, May). Türkiye’de HPV aşısının ulusal aşı programına eklenmesi konusunda tartışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

- ACOG. (2020, August). Human Papillomavirus Vaccination. Retrieved from <https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical%20Guidance/Committee%20Opinion/Articles/2020/08/Human%20Papillomavirus%20Vaccination>
- Barbara L. Hoffman, M., John O. Schorge, MD, Karen D. Bradshaw, MD, Lisa M. Halvorson, MD, Joseph I. Schaffer, MD, Marlene M. Corton, MD. (2016). *Williams Gynecology* (Third Edition ed.): Mc Graw Hill Education.
- Cancer, I. I. I. C. o. H. a. (2019, June 19). <Human Papilloma Virus and Related Diseases Report.pdf>.
- CDC. (2019, April 19). Estimated Number of Cases of High-Grade Cervical Lesions Diagnosed Among Women — United States, 2008 and 2016. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6815a1.htm>
- CDC. (2019, November 15). Human Papillomavirus (HPV). Retrieved from <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/index.html>
- Cynthia Nau Cornelissen, P. D., Bruce D. Fisher, M.D. .. (2013). *Microbiology*: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Derneği, T. J. v. O. (2018). HPV Aşılarıyla İlgili Güncel Bilgilendirme. Retrieved from <https://www.tjod.org/hpv-asilarıyla-İlgili-güncel-bilgilendirme/>
- Dursun, P., Senger, S. S., Arslan, H., Kuşçu, E., & Ayhan, A. (2009). Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infectious Diseases*, 9(1), 191. doi:10.1186/1471-2334-9-191

- Elissa Meites, M., MPH; Julianne Gee, MPH; Elizabeth Unger, PhD, MD; and Lauri Markowitz, MD. (2020, October). <Human Papilloma Virus.pdf>.
- FDA. (2009, September 29). <Clinical Review of Biologics License Application Supplement STN# 1251261297.pdf>.
- Greenwood, D. (2012). *Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control* (Eighteenth ed.): CHURCHILL LIVINGSTON ELSEVIER.
- İliker SELÇUK, Y. E. Ü. (2019). <Future Feasibility Of Nonavalent (9-valent) HPV Vaccine in Turkey.PDF>. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*.
- Jawetz, M. a. A. (2016). *Medical Microbiology* (27E ed.): LANGE.
- Kari P. Braaten, M., MPH, Marc R. Laufer, MD. (2008). <Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine .pdf>.
- Kleinsmith, L. J. (2006). *Principles of Cancer Biology*: Pearson Benjamin Cummings.
- KONAR, H. (2013). <DC Dutta's Textbook of Gynecology (6th Edition ed.): JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS (P) LTD.
- Link, B. a. (2010). *Obstetrics and Gynecology* (Sixth Edition ed.): Wolter Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins.
- <Murray - Medical Microbiology 8th Edition c2016.pdf>.
- Oz, M., Cetinkaya, N., Apaydin, A., Korkmaz, E., Bas, S., Ozgu, E., & Gungor, T. (2018). Awareness and Knowledge Levels of Turkish College Students about Human Papilloma Virus Infection and Vaccine Acceptance. *Journal of Cancer Education*, 33(2), 260-268. doi:10.1007/s13187-016-1116-0
- Özdemir, S., Akkaya, R., & Kardeşahin, K. E. (2020). Analysis of community-based studies related with knowledge, awareness, attitude, and behaviors towards HPV and HPV vaccine published in Turkey: A systematic review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 21(2), 111-123. doi:10.4274/jtgg.galenos.2019.2019.0071
- PATRICK R. MURRAY, P., KEN S. ROSENTHAL, PhD, MICHAEL A. PFALLER, MD. (2016). *MEDICAL MICROBIOLOGY* (8TH EDITION ed.): ELSEVIER.
- Petrosky, E., Bocchini, J. A., Jr., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., . . . Markowitz, L. E. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(11), 300-304. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584883/pdf/300-304.pdf>
- Pina Brianti, E. D. F., Santo Raffaele Mercuri. (2016). <Review of HPV-related diseases and cancers.pdf>.
- Rathfisch, G., Güngör, İ., Uzun, E., Keskin, Ö., & Tencere, Z. (2015). Human papillomavirus vaccines and cervical cancer: awareness, knowledge, and risk perception among Turkish undergraduate students. *J Cancer Educ*, 30(1), 116-123. doi:10.1007/s13187-014-0703-1
- Saraiya, M., Unger, E. R., Thompson, T. D., Lynch, C. F., Hernandez, B. Y., Lyu, C. W., . . . Workgroup, H. P. V. T. o. C. (2015). US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*, 107(6), djv086. doi:10.1093/jnci/djv086
- sBLA Clinical Review Memorandum. (2020, June 9). <Clinical Review - GARDASIL 9.pdf>.
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ. (2018). Rahim ağzı (serviks) kanseri. Retrieved from https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/?option=com_content&view=article&id=362&catid=648
- Warren Levinson, M., PhD. (2014). *Review of Medical Microbiology and Immunology* (13th Edition ed.): LANGE.
- WHO. (2017, May). <Human papillomavirus vaccines : WHO position paper.pdf>.
- WHO. (2020). Human papillomavirus vaccines (HPV). Retrieved from [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV))