

Genital İnsan Papilloma Virüs Aşılarında Güncel Yaklaşım

Genital Human Papillomavirus Vaccination: An Update

Başak YALÇIN,^a
Duru TABANLIOĞLU ONAN^b

^aDermatoloji AD,
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^b1. Dermatoloji Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.12.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2012

*Derlemede yer alan bilgilerden bir kısmı
13-16 Nisan 2011'de Kuşadası'nda düzenlenen
5. Ulusal Pediatri Günleri'ndeki
bir panelde Dr. Başak Yalçın tarafından
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Başak YALÇIN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yalcinbasak@yahoo.com

ÖZET İnsan papilloma virüs [Human papilloma virus (HPV)] enfeksiyonları cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir. Genital HPV'ler anogenital siğillerden, başta serviks kanseri olmak üzere anogenital bölge ve orofarenksin çeşitli kanserlerine kadar değişen yüksek morbidite ve mortaliteye sahip birçok hastalığa neden olabilmektedir. Bu hastalıkların önemli bir kısmının virüsün eradikasyonu ile büyük oranda azalacağı tahmin edilmektedir. Bu doğrultuda üretilen aşılarda öncelikle gelişmiş ülkeler olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Halen kullanımda olan HPV aşıları kuadrivalan aşı (Gardasil®, Merck Co Whitehouse Station NJ, ABD) ve bivalan aşı (Cervarix®, Glaxo Smith Kline Biologicals, London, İngiltere)'dir. Kuadrivalan aşı onkogenik özellik gösteren HPV16 ve 18 ile anogenital siğillerin en sık nedeni olan non-onkogenik HPV 6 ve 11'e karşı koruyuculuk sağlarken bivalan aşı yalnızca onkogenik HPV 16 ve 18 üzerine etki eder. HPV aşıları koruyuculuğu yüksek aşılar olup etkinlik ve güvenilirlik açısından birbirlerine benzer özellikler göstermektedir. Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar rutin uygulamada 9-26 yaş arasındaki kızlarda kullanımı önerilen bu aşıların erkeklerde ve 45 yaşına kadar olan kadınlarda da kullanımını destekler niteliktedir. Ülkemizde de başlamış olan aşılama programının etkin bir şekilde sürdürülebilmesi için toplumun bu konuda eğitilmesi, cesaretlendirilmesi ve aşı ile ilgili endişelerin giderilmesi gerekmektedir. Burada, HPV ve bu virüsün meydana getirdiği hastalıklarla ilgili genel bilgiler, bu enfeksiyonlar ile mücadelede kullanılan aşılar ve bu aşılar ile ilgili bilimsel veriler üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Papillomavirüs enfeksiyonları; papillomavirüs aşıları;
insan papillomavirüs aşısı L1, tip 6, 11, 16, 18;
insan papillomavirüs aşısı L1, tip 16, 18

ABSTRACT Human papilloma virus (HPV) infections are the most common form of sexually transmitted diseases. Genital HPVs are the leading cause of several diseases including anogenital warts, cervix and other anogenital area cancers and oropharyngeal carcinomas which have high morbidity or mortality rates. It is estimated that the most of the HPV related diseases can be avoided by a proper eradication of the virus in community. HPV vaccines produced in this direction have been widely used especially in the developed countries. Currently, 2 HPV vaccines are available; a quadrivalent (Gardasil® Merck Co Whitehouse Station NJ, USA) and a bivalent vaccine (Cervarix®, Glaxo Smith Kline Biologicals, London, UK). Quadrivalent vaccine is effective on oncogenic type viruses HPV 16, 18, and non-oncogenic type viruses HPV 6 and 11 which are the most common causes of anogenital warts. The HPV vaccines have high protective efficacy for related viruses; and their effectiveness and safety profiles are comparable. At present, HPV vaccination program routinely covers 9-26 years old females. However recent clinical and epidemiological data recommend the use of the vaccines in females up to 45 years of age and males. The vaccination program that was started recently in our country should be supported by training and encouraging the people to relieve their concerns about HPV vaccines. Herein, HPV and HPV related diseases, HPV vaccines and current scientific data related to HPV vaccination have been discussed.

Key Words: Papillomavirus infections; papillomavirus vaccines;
human papillomavirus vaccine L1, type 6,11,16,18;
human papillomavirus vaccine, L1 type 16, 18

Insan papilloma virüs [Human papilloma virus (HPV)]'ü 7600 baz çifti içeren, sirküler yapıda çift sarmal DNA'sı olan, küçük ve zarfsız bir virüstür. Virüse ait genetik materyal bir kapsid içinde yer alır. Kapsid majör (L1) ve minör yapısal proteinlerden (L2) oluşur.¹

Şu ana kadar tanımlanmış olan 100'ün üstünde HPV vardır. Otuzdandan fazla HPV alt tipi cinsel yolla bulaşır.² Cinsel yolla bulaşan HPV tipleri düşük riskli (non-onkojenik) ve yüksek riskli (onkojenik) tipler olarak ikiye ayrılır. Düşük riskli tiplerden HPV 6 ve 11, eksternal anogenital sığillerin %90'ından sorumludur. Bunlar ayrıca oral ve konjonktival papillomlar, bebek ve çocuklarda görülen rekürren respiratuvar papillomatozis ve servikste meydana gelen hafif displastik değişikliklere yol açabilir.³ Düşük riskli diğer HPV tipleri arasında HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 81 bulunmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri ise asıl olarak HPV 16 ve 18'dir. Bu tipler serviks, anüs, penis, vajina, vulva ve orofarenkste yerleşen yüksek gradeli displaziler ve invaziv karsinomların gelişmesine yol açabilir. Diğer yüksek riskli tipler arasında HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 vardır.⁴

GENİTAL HPV ENFEKSİYONLARININ BULAŞMA VE SEYRİ

HPV enfeksiyonları travma sonucu mikroabrazyonun geliştiği deri ve mukoza bölgelerine direkt temas yoluyla bulaşır. En sık vajinal-penil temas ile bulaşan enfeksiyon, non-penetratif cinsel ilişkilerde de deri-deri teması ile meydana gelebilir.⁵ Virüs oldukça bulaşıcıdır. Onkojenik tiplerde bulaşma ihtimali non-onkojenik tiplerden daha yüksektir. Bu oranlar sırası ile 12 ayda %19 ve %16'dır.⁶ Kondom kullanımının hastalığı engellediğine dair veriler tartışmalıdır. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada kondom kullanımının bulaş %70 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁷ Oral kontraseptif kullananlarda ise enfeksiyon daha sık görülmektedir. Bunun nedeni bu kişilerde kondom kullanımının oldukça az olması ve buna bağlı koruyuculuğun sağlanamamasıdır. Sünnnet olma HPV bulaş riskini düşürür, anal seks ise artırır. Dijital-genital, oral-genital temaslar ile hastalığın bulaşma riski düşüktür. HPV, tuvaletler, havlular gibi yer-

lerde uzun süre canlı kalamadığı için bu şekilde bulaş sık değildir.⁵

HPV'ye maruz kaldıktan sonraki ilk 3 ay klinik bulguların henüz ortaya çıkmadığı subklinik dönemdir. Bu süreçte skuamo-kolumnar tabakadaki bazal keratinositler ve metaplastik hücrelerde viral replikasyon devam eder. Daha sonraki dönemde enfekte olmuş bazal hücreler yüzeye doğru hareket eder. Bu süreçte HPV kendi replikasyonunu kolaylaştırmak için suprabazal hücrelerde proliferasyon meydana getirir. Bu da ekzofitik lezyonların oluşmasına neden olabilir. HPV enfeksiyonlarının büyük bir kısmı gelip geçicidir ve immün sistemi normal çalışan kişilerde subklinik seyreder.⁸ Zaman içinde ya tamamen yok edilir ya da kontrol altına alınır. Enfeksiyonun vücuttan temizlenme süresi onkojenik tiplerde tahmini 8 ay, non-onkojenik tiplerde ise 5 aydır.⁹ Ancak özellikle hücrel immünitelikteki bir eksiklik %10-30 hastada enfeksiyonun kalıcı olmasına yol açar. İmmün yanıtındaki minimal bozulma bile HPV'nin temizlenmesini engeller ve enfekte olan epitel hücrelerinin hasarlanmasına neden olur. Ayrıca Langerhans hücrelerinin aktivasyonundaki bir bozukluk ve doğal bağışıklık sisteminin inhibe edici/suprese edici komponentlerinin aktive olması da viral proteinlerin immün sistemden kaçmasına yol açabilir ve enfeksiyon kalıcı bir hal alır.^{10,11} Yaşlılarda, sigara kullananlarda, immünkompramize olanlarda, kondom kullanmayanlarda, diğer cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda ve oral kontraseptif kullananlarda hastalığın kalıcı ve progresif olma olasılığı daha yüksektir.⁸ Kalıcı enfeksiyonlar özellikle onkojenik tipler için son derece önemlidir. Çünkü onkojenik virüslerle meydana gelen enfeksiyonlar eğer tam olarak temizlenemedi ve kalıcı bir hal aldı ise bu durum 7-15 yıl içinde displazi/intraepitelyal neoplaziler ve peşinden de 20 yıl içinde invaziv karsinom gelişmesine yol açabilir.¹² Onkojenik tiplerin kalıcı bir enfeksiyon oluşturduğu durumlarda viral DNA'nın host genomuna entegre olması ile viral proteinler olan E6 ve E7'nin ekspresyonu artar, hücrel kontrol mekanizmaları kontrolden çıkar ve malign transformasyon baş gösterir.¹³ Non-onkojenik HPV ile meydana gelen enfeksiyonların ise %1'inden daha az bir kısmında invaziv kanser

dönüşümü meydana gelebilir.^{5,13} HPV enfeksiyonunun yüksek gradeli bir displazi ya da kansere dönüşme riski enfeksiyonun persistan olması, ajanın onkojenik tip olması, hastanın 30 yaştan daha büyük olması, multipl HPV tipleri ile enfekte olma, immünsüpresyon ve sigara kullanımı ile artmaktadır.⁸

GENİTAL HPV TARAFINDAN MEYDANA GELEN HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

HPV enfeksiyonu cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir. Her yıl 6 milyon yeni kişinin bu virüs ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre hastalığın prevalansı %9-13'tür ve tüm dünyada HPV ile enfekte olmuş birey sayısı yaklaşık 630 milyon civarındadır.^{14,15}

HPV enfeksiyonlarının en sık görüldüğü dönem ilk cinsel ilişkiden sonraki 5-10 yıldır. Hastalık en çok 20-24 yaşları arasında görülmekte olup hastalığın prevalansı 14 yaştan 24'e kadar artar ve daha sonra azalır. Hastalık erken cinsel ilişkiye başlayanlarda, çok sayıda cinsel eşi olanlarda, bekârlarda, gençlerde (kadınlarda 24 yaş altı ve erkeklerde 30 yaş altı), zencilerde, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde ve düşük eğitim düzeyi olanlarda daha sık görülmektedir.¹⁶

Non-onkojenik tip HPV'ler tarafından meydana getirilen genital siğiller toplumda %1 oranında görülür. Bu oran 18-59 yaşları arasında %5,6'ya ulaşır.¹⁷ Başta HPV 16 ve 18 olmak üzere onkojenik tip HPV'ler ise, bazı kanserlerin etiopatogenezinde rol alan virüslerdir. HPV, *Helicobacter pylori*'den sonra kanser gelişimi ile ilişkisi gösterilen 2. en sık enfeksiyöz ajandır. Tüm dünyadaki kanserlerin %5,2'sinden onkojenik HPV'lerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁸ Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2009 yılında kadın ve erkeklerde tahmini 32000 kanser vakası HPV enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu kanserler başta serviks olmak üzere vajen, vulva, penis, oral kavite, baş-boyun ve anal kanal kanserleridir.¹⁹ HPV ile direkt ilişkili olan serviks kanseri kadınlarda en sık görülen 2. kanser türüdür.¹⁴ Dünyadaki

tüm invaziv serviks kanserlerinin %99,7'sinde HPV DNA'sı tespit edilmektedir.⁵

HPV AŞILARI

PROFİLAKTİK HPV AŞILARI

Profilaktik HPV aşılı ile aşılama, HPV ile ilişkili hastalıkların oluşma ve yayılmasını önleyen etkin yöntemdir.²⁰ Mevcut bilgiler düzenli bir aşılama ile HPV eliminasyonu sağlanırsa bazı kanserlerde önemli oranda azalma olacağını göstermektedir. Buna göre serviks kanserlerinde %100, anal kanserlerde %90, vulvar ve vajinal kanserlerde %40, penil kanserde %50 ve orofarengeal kanserinde de %33-72 azalma beklenmektedir.²¹

Halen lisans almış 2 profilaktik HPV aşısı vardır. Bunlardan ilki kuadriyalan aşı olup (Gardasil® Merck Co Whitehouse Station NJ, ABD) onkojenik virüsler HPV 16, 18 ile anogenital siğillerin en sık nedeni olan non-onkojenik HPV 6 ve 11'e karşı koruyuculuk oluşturur. Diğeri ise bivalan aşıdır (Cervarix®, Glaxo Smith Kline Biologicals, London, İngiltere). Bu aşı da onkojenik virüsler HPV 16 ve 18'e karşı koruyuculuk oluşturur.²² İki aşı da L1 kapsid proteini üreten ökaryotik vektörler kullanılarak üretilmiştir. Bu vektörler tarafından üretilen L1 proteinler non-enfeksiyöz virüs benzeri-partikül oluştururlar. Normalde L1 proteininin HPV alt tipine ait özgünlüğü ve antijenitesi yüksek olmasına rağmen HPV enfeksiyonlarının sistemik enfeksiyöz fazının olmaması ve HPV'nin non-sitolitik yapıda olması nedeniyle doğal yolla alınan HPV enfeksiyonlarında L1 kapsidine karşı oldukça düşük seviyede antikor üretimi gerçekleşir. Adjuvan ile sistemik olarak uygulanan aşılarla ise yüksek düzeyde, ancak HPV alt tipine özgün nötalizan antikor üretimi sağlanmaktadır.²³ Normalde minör kapsid proteini olan L2 daha az özgün olan bir proteindir ve birçok HPV alt tipinde benzer moleküller yapıda bulunur.²² Ancak antijenitesi düşük olduğu için aşı üretiminde henüz kullanılamamaktadır.²² Aşılama ile üretilen antikorlar, ilgili HPV alt tipinin bazal keratinositlere yapışmasını engeller. Ancak kişide enfeksiyon zaten mevcut ise aşı uygulamasının herhangi bir olumlu etkisi olmaz. Yani HPV aşılı profilaktik olup tedavi edici özel-

lik göstermezler ve bu nedenle de yalnızca enfeksiyon ile henüz karşılaşmamış bireylerde etkindirler.¹¹

ENDİKASYONLAR

Gardasil®, 9-26 yaşları arasındaki kadınlarda HPV 16, 18 ilişkili servikal kanserler; HPV 6, 11 ilişkili anogenital siğiller; HPV 6, 11, 16, 18 ilişkili serviksin insitu neoplazisi (CIN) 1, 2, 3; adenokarsinoma insitu, vulvar, vajinal kanserler, vajenin insitu neoplazisi (VIN) 2, 3 ve vulvanın insitu neoplazisi (VAIN) 2 ve 3'ün önlenmesinde endikasyon almıştır. Ayrıca aşı 9-26 yaşlarındaki erkeklerde de HPV 6, 11 ilişkili anogenital siğillerin önlenmesinde onaylıdır.⁵ Cervarix® ise 10-25 yaşları arasındaki kadınlarda serviks kanserleri, CIN 1, 2, 3 ve insitu adenokarsinomun önlenmesinde onaylanmıştır. Bu aşı erkek ya da kadınlarda genital siğillerin önlenmesinde endike değildir.²⁴

AŞILARIN UYGULANMASI

İki aşı da her seferinde 0,5 mL olacak şekilde 3 doz halinde kas içine enjekte edilir. Cervarix® 0, 1 ve 6 aylarda, Gardasil® 0, 2 ve 6 aylarda uygulanır. Eğer aşılama programında bir kesinti olursa aşılamanın yeniden başlanması gerekmez, kaldığı yerden devam edilir. Ancak eğer iki enjeksiyon arasındaki süre çok kısa ise enjeksiyon tekrarlanmalıdır. Aşılar canlı aşı olmadıkları için diğer aşılarla birlikte uygulanabilirler.²⁵

KONTRENDİKASYONLAR

HPV aşıları aşı bileşenlerinden herhangi birine (Gardasil® için maya allerjisi, Cervarix® için lateks allerjisi) allerjisi olanlarda ve daha önceki dozda allerji gelişenlerde kontrendikedir. Normalde aşuya ait yan etkiler oldukça hafiftir. Bazı hastalarda aşılamaı takiben ateşli ya da ateşsiz minör akut hastalık meydana gelebilir. Bu durum rutin aşılama programını etkilemez. Ancak orta şiddetli ya da şiddetli akut hastalık geçirenlerde daha sonraki aşı dozları yapılmaz.¹⁰ Aşılar canlı aşı olmadığı için immünsüpresyonu olan hastalarda da uygulanabilir. Ancak bunların immün yanıtındaki yetersizlik aşının etkinliğini azaltabilir. Aşılama öncesinde kişinin daha önce HPV enfeksiyonu geçirip geçirmediğine dair herhangi bir test yapılması öneril-

mez.²² Anormal pap smear olması ya da anogenital siğil olması aşılama için bir engel değildir. Hatta hastada o anda mevcut olmayan HPV türlerine karşı ileriye yönelik bir koruyuculuk oluşturacağı için aşılama önerilir.²⁶ Güvenilirliği bilinmediği için gebeler aşılanmaz. Ancak aşılama öncesi gebelik testi istenmez. Aşı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından B kategorisinde sınıflandırılmıştır. Gebeliği sırasında yanlışlıkla aşılanan hastalar yakın takibe alınır. Emzirme dönemi aşılama için bir engel oluşturmamaktadır.²⁷

AŞILARIN GÜVENİLİRLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

İki aşı da güvenlidir ve iyi tolere edilir. HPV aşılarına ait yan etkiler aynı yaş grubunda kullanılan diğer aşıardan farklı değildir. Bunlar senkop (%15), baş dönmesi (%14), bulantı (%9), baş ağrısı (%8) ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyondur (%7,5). Senkop tonik klonik hareketler ya da nöbet şeklindedir. Bu nedenle hastalar enjeksiyondan sonra 15 dakika takip edilmelidir. Uzun dönemdeki güvenilirliğine bakıldığında iki aşı için de 4 yıl içinde yeni bir tıbbi problem oluşma oranı (örn: otoimmün hastalık, kronik hastalıklar) ya da ölüm kontrol grubundan daha fazla değildir.²⁸

KUADRİVALAN VE BİVALAN AŞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Her iki aşı da kapsadıkları HPV türlerine ait enfeksiyonlara ve bu enfeksiyonlarla ilişkili olan hastalıklara (CIN-2, 3, AIS) karşı etkin koruyuculuk sağlar. Ancak aşılama olduğunda kişi zaten ilgili HPV ile karşılaşmış ise aşıların koruyuculuğu ya da tedavi edici etkisi yoktur. Çünkü bu aşılar HPV ile enfekte olmuş bazal epitel hücrelerin displazik değişikliklerini engelleyemez.²⁹

HPV aşıları güçlü bir immün hafıza oluşturup uzun süreli bir koruyuculuk sağlar.³⁰ Her ne kadar Cervarix® uygulandıktan sonra kan ve servikovajinal sekresyonlarda üretilen nötralizan antikorlar daha yüksek titrede ve daha uzun süreli olup ve dolayışındaki HPV 16 ve 18'e karşı oluşan hafıza B hücreleri Cervarix®'te daha yüksek düzeylerde olsa da bunun klinik önemi tam olarak bilinmemektedir.³¹ İki aşı tarafından sağlanan antikor titresini doğal yolla bağışıklanmış bireylerden 20 yıl sonra bile

çok daha yüksektir. Bu da aşılardan yaşam boyu koruyucu olabileceğini gösterir.^{22,31} Ancak kesin süre tam olarak bilinmez. Bunun nedeni minimum hangi titrede koruyuculuğun olduğuna dair henüz net bir bilgi bulunmamasındandır.³² Ancak yapılan çalışmalar aşılardan elde edilen koruyuculuğun benzer olup en az 5-6 yıl sürdüğünü göstermektedir.³³ Bu süre Cervarix® için ortalama 7,3 yıl ve Gardasil® için 8,5 yıl olarak rapor edilmiştir.^{30,31} Beş yıldan sonra yapılan rapellerle antikör düzeylerinin ciddi oranda yükseldiği gösterilmiştir. Bu da her iki aşı ile yapılan aşılamaya bağlı yeterli immün hafıza oluştuğunun önemli bir göstergesidir.³³ Ayrıca doğal yolla HPV enfeksiyonu geçirenlerde üretilen antikörlerin reenfeksiyonlara karşı tam bir koruma sağlamadığı, aşılarla elde edilen antikörlerin ise reenfeksiyon ya da reaktivasyona karşı uzun süreli koruma sağladığı gösterilmiştir.³⁴

Servikal, vulvar, vajinal ve anogenital HPV ilişkili lezyonların oluşmasını önlemede iki aşı da etkilidir. Ancak Cervarix®'i daha etkin gösteren bazı çalışmalar vardır. Örneğin; HPV ilişkili lezyonlar açısından bakıldığında Cervarix®'in %93, Gardasil®'in ise %62; CIN2+ lezyonlarının oluşmasını engellemede de Cervarix®'in %70,2 ve Gardasil®'in de %50 etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁵

HPV aşuları pre-kanseröz lezyonlara bağlı morbiditeleri anlamlı olarak azaltmakla birlikte invaziv serviks kanseri sıklığını azaltmamaktadır. Yani eğer aşılama olduğunda kişi zaten karsinogenez sürecinde ise ya da aşıda yer almayan virüsler tarafından enfekte ise aşının etkinliği olmaz. Bu nedenle HPV aşısı yapılan kişilerde aşılama yapılmayan diğer bireyler gibi hayatları boyunca rutin serviks taramasından geçmelidir.³⁶

ÇARPAZ KORUYUCULUK

Cervarix® asıl olarak HPV 16 ve 18'e karşı etkin koruyuculuk sağlamasına rağmen serviks adenokarsinomunda rol oynayan HPV 31, 33 ve 45'e karşı da çarpaz koruma sağlar. Bu da Cervarix® kullanımına bağlı olarak %11-16 oranında ekstra bir koruma anlamına gelmektedir.³⁷ Gardasil® ise yüksek riskli virüslerden HPV 31'e karşı çarpaz koruma

sağlar. Ancak koruma oranı Cervarix®'ten daha düşüktür.^{33,34} Cervarix®'teki yüksek çarpaz korumanın nedenlerinden birisi sahip olduğu adjuvanın daha immünojen olmasıdır. Ancak asıl neden aşı üretim tekniğindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Cervarix®'te kullanılan L1 proteininde yapılan ufak bir moleküler değişiklik benzer yapıdaki diğer bazı HPV tiplerine karşı da koruyucu olan antikör üretimini tetiklemektedir.³⁸

ADJUVAN

Adjuvan olarak Cervarix®'te AS04, Gardasil®'de alüminyum tuzları kullanılmaktadır.³⁹ Cervarix®'in Gardasil®'le karşılaştırıldığında daha immünojen olmasındaki en önemli faktörlerden birisi AS04 adjuvanıdır. AS04 alüminyum tuzlarına göre 2,2-5,2 kat daha fazla B hücre yanıtı oluşturmaktadır.⁴⁰ Ancak alüminyum tuzları aşı üretiminde uzun süredir kullanılan oldukça güvenilir bir adjuvan olmasına rağmen AS04 yeni bir adjuvandır ve güvenlik profili henüz tam olarak bilinmemektedir.⁴¹

GÜVENİLİRLİK VE RUHSATLANMA

İki aşı da güvenlidir. Nadiren ciddi yan etkilere yol açar.²⁹ Yan etkiler açısından bakıldığında ise Cervarix®'e bağlı gelişen yan etkilerin %35 daha fazla olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.³⁵

Gardasil® FDA tarafında onaylıdır. ABD ve Kanada'da önerilen aşı budur. Cervarix® ise FDA tarafında onaylı değildir. Avrupa Birliği ve İngiltere'de onaylıdır ve bu ülkelerde önerilen aşıdır.³³

AŞILAMADA NEDEN KADINLAR HEDEF ALINIR?

HPV enfeksiyonları açısından bakıldığında serviks viral yükü penisten 1000 kat daha fazladır ve HPV enfeksiyonları kadınlarda daha çok patojendir.⁴² Genital siğiller kadınlarda % 7,2 oranında görülürken bu oran erkeklere %4,2'dir.¹⁸ Onkojenik HPV enfeksiyonları açısından baktığımızda da virüsün kalıcı enfeksiyon oluşturma ihtimali kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Enfeksiyonun vücuttan tamamen atılması erkeklerde daha yüksek orandadır ve daha hızlı gerçekleşir. Virüsün vücuttan atılması ve onkojenitesindeki bu farklar

cinsiyetler arasındaki bir immün yanıt farkı olarak değil, serviks ve penis arasındaki yapısal ve biyolojik farkın bir sonucu olarak değerlendirilmelidir.⁶ Penis sahip olduğu keratinize epitel sayesinde HPV enfeksiyonları açısından servikse göre daha korunaklıdır. Ayrıca özellikle genç kadınlarda serviksin transformasyon tabakası enfeksiyonun yerleşmesine daha yatkın olmamakla birlikte karsinojenez gelişmesine daha yatkın gibi durmaktadır. Bunun nedeni adolesan ve erken erişkinlikte bu zonda skuamöz metaplaziye uğrayan immatür bazal hücrelerin oluşturduğu tabakanın erişkinlere göre daha ince olmasındandır.⁴³

Ayrıca HPV enfeksiyonu erkeklerde de oldukça sık görülen bir enfeksiyon olmasına rağmen HPV enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen kanserler kadınlarda erkeklere göre çok daha fazladır. Özellikle tarama yöntemlerinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser nedeniyle ortaya çıkan ölümler o kadar yüksektir ki bu durum erkeklerde görülen HPV ilişkili kanserleri gölgede bırakmaktadır.⁴⁴

ERKEKLER DE AŞILANMALI MI?

HPV aşılmasında erkekler hedef kitleyi oluşturmamaktadır. Ancak son dönemde erkeklerde görülen HPV ilişkili kanserler olan penil, orofarengial ve anal kanserlerin sıklığının özellikle gelişmiş ülkelerde çok arttığı ve bunun kadınlarda görülen serviks kanserleri gibi ciddi bir sağlık problemi haline geldiği rapor edilmektedir.⁴⁵ Ayrıca non-onkogenik HPV'ler tarafından meydana getirilen genital siğiller de kansere neden olmamakla birlikte erkeklerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Genital siğiller hem kişilerin cinsel yaşamını olumsuz etkileyebilecek psikolojik travmalara neden olmakta, hem de onları oldukça zahmetli, pahalı ve bazen de başarısız olabilen uzun bir tedavi sürecine sokmaktadır.⁴⁶ Bu nedenle erkeklerin aşılınması hem genital siğillere hem de HPV ilişkili erkek kanserlerine karşı önemli bir koruyuculuk sağlaması açısından önemlidir. Bunlara ek olarak, aşılama programının önemli hedeflerinden birisi de HPV enfeksiyonlarının toplumda yayılmasını önlemektir. Bu nedenle cinsel olarak aktif olan popülasyonun yalnızca yarısını aşılama

bu hedefe ulaşmayı mümkün kılmayacaktır. Bulaşıcılığın önlenmesi ve etkin bir aşılama programı sağlanabilmesi için erkeklerin de aşılınması önerilmektedir.⁴⁷ Aşının erkeklerde rutin olarak uygulanmaması tamamen ekonomik kaygılar nedeniyle dir. Yapılan çalışmalar aşı uygulamasının erkeklerde de kadınlardaki gibi etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir.⁴⁸

HPV AŞILAMASINDA YAŞ SINIRI VAR MIDIR?

Rutin uygulamada hedeflenen yaş grubu 9-26 yaşları arasındadır. Bunun nedeni aşının daha sonraki yaşlarda daha az immünojen olması ya da daha az güvenli olması değil HPV enfeksiyonlarının prevalansının kadınlarda yaşla birlikte azalmasıdır.³² Birçok kişi genital HPV ile cinsel hayata başladıktan sonraki ilk yıllarda karşılaşır. Ancak özellikle yeni cinsel eşleri olanlarda bu risk post-reproduktif yaşlarda ve hatta azalarak da olsa hayat boyu devam etmektedir.¹¹ Bir kohort çalışmada 15-19 yaşları arasındaki kadınların 5 yıllık servikal HPV enfeksiyonlarına bağlı kümülatif riski 42,5% iken bu rakam 30-44 yaşları arasındaki kadınlarda %22'ye düşmektedir. Bu düşüş miktarı büyük boyutta gibi görüle de oluşturduğu risk açısından önemsiz değildir. HPV DNA prevalansı açısından bakıldığında da erken yaşlardaki ilk zirve değerlerini takiben ikinci zirve yapılan yaş aralığı 4. ve 5. dekadlardır. Bu artışın latent bir enfeksiyonun aktivasyonundan mı yoksa yeni bir enfeksiyondan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar bunun daha ziyade yeni enfeksiyon nedeniyle olduğu doğrultusundadır.⁴⁹ Son 30 yılda cinsel davranışlardaki bazı değişiklikler sonucunda hem ilk evlilik yaşı gecikmekte, hem boşanma hızları artmakta hem de orta yaşta evlilik dışı ilişkilerde artış olmaktadır.⁵⁰ HPV enfeksiyonları açısından bakıldığında kadınların 3., 4. ve 5. dekadlarda da risk altında olduğu ve bu nedenle HPV profilaksisinden faydalanabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda son zamanlarda HPV aşılarının 26 yaş üstü kişilerdeki etkinlik ve güvenilirliği gösteren çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.^{37,49} Cervarix® ile ilgili yapılan çalışmalar aşının 15-55 yaşları arasındaki kadınlarda yeteri kadar immünojen ve iyi tolere edilen bir aşı olduğunu ve hastalıkla karşı-

laşmamış kadınlarda oldukça etkin olduğunu göstermiştir.³⁷ Gardasil® ile ilgili çalışmalar da aşının 24-45 yaşları arası enfeksiyonla karşılaşmamış kadınlarda da çocuklardaki gibi yüksek etkinlik ve güvenilirlikle uygulanabileceğini göstermiştir.⁴⁹ HPV aşılarının 9-45 yaş arasındaki kadınlarda oldukça etkin olduğu ancak bu etkinliğin daha sonraları azaldığı gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kazanılmış bağışıklık sisteminde bir miktar zayıflama meydana gelir ve özgün antikor yanıtı azalır. Bu da aşının etkinliğini azaltabilir.³¹ Ancak etkinliğin azalmasındaki en önemli neden zayıflamış bir immün yanıtın ziyade bu kişilerin eğer enfekte iseler zaten neoplastik sürece girmiş olmalarındandır. Bilindiği gibi profilaktik aşılar enfeksiyon alındıktan sonra etki etmemektedir.¹¹

HPV'nin eradike olabilmesi için aşılama yapılan yaş aralığı genişletilmeli ve erişkin yaş grubu da aşılama programına alınmalıdır. Erkek ya da kadın bazı HPV tipleri açısından sero- pozitif olan kişiler de aşılamaya dâhil edilmelidir. Bu şekilde bu kişiler halen sero-negatif oldukları HPV türlerine karşı bir koruma altına alınmış olurlar.⁴⁸

■ AŞI İLE İLGİLİ TOPLUMSAL PROBLEMLER

Batı toplumlarında aşının kişiler ya da aile tarafından kabul oranları oldukça yüksektir. HPV aşıları ile ilgili olarak asıl hedeflenen okul çocuklarının okullarda aşılansıdır. Bu ABD'de birçok eyalette başarı ile uygulanabilmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olmak üzere bazı toplumlarda aşı ile ilgili bazı çekinceler ve olumsuz yaklaşımlar mevcuttur.⁵¹ Ailenin aşılama ile ilgili kararının belirlenmesinde adolesanla ilgilenen pediatrist ya da diğer sağlık personelinin yönlendirmesi oldukça önemli gibi durmaktadır.⁵² Ailelerin yaş, etnik köken, eğitim ve dinsel inançlar gibi kişisel ve profesyonel özellikleri, aşının fiyatı ve sağlık kurumları tarafından ödenme durumu da bu kararı etkilemektedir. Daha önce en az bir kere HIV testi yaptıranlar, büyük kız çocuğu olanlar, çok sayıda cinsel eşi olanlar ve ailesinde kanser olanların aşığı daha kolay kabul ettikleri tespit edilmiştir.⁵³ Ancak bazı aileler aşılamaı kabul etmemektedir. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında aşının güvenilirliği ile ilgili çekinceler, et-

kinliği ile ilgili şüpheler, oluşturduğu mali yük bulunmaktır. Bazı veliler ise aile yapıları gereği kızlarının ileride yalnızca bir cinsel eşi olacağına inanmakta ve bu nedenle aşılamaı gereksiz bulmakta ya da cinsel yolla bulaşan bir hastalık için yapılan aşılamanın çocuklar tarafından cinsel özgürlük olarak algılanmasından korkmaktadırlar. Halbuki ABD'de cinsellik hakkında konuşulmayan ailelerin çocuklarında cinsel aktivitede ya da cinsel eş sayısında bir farklılık tespit edilmemiştir.⁵⁴

■ TERAPÖTİK AŞILAR

HPV enfeksiyonu geliştikten sonra profilaktik aşılardan herhangi bir etkinliği kalmamaktadır.¹¹ Günümüzde hastalığın tedavisinde kullanılabilecek terapötik özellik gösteren bazı aşılar deneysel olarak kullanılmaya başlanmıştır. Terapötik aşılar hedeflenen proteinler virüsün erken proteinleri olan E6 ve E7'dir.⁵⁵ Bu proteinler geç proteinler olan L proteinlerinden farklı olarak HPV alt tipine özgü değildir. Bu nedenle terapötik aşılardan tüm HPV enfeksiyonlarını tedavi edebileceği varsayılmaktadır. E proteinler bazal tabakadaki keratinositler içinde eksprese olan majör onkojenik proteinlerdir ve hücre dışına çıkamadığı için de immün sistemden kaçarlar. E6 p53'e E7 de pRb'ye bağlanır ve hücrenin hücre siklusundan çıkmasını engeller. E7 kanser hücrelerinde daha fazla eksprese olur ve E6'dan daha immünojeniktir.⁵⁶ Bu aşılar deney aşamasında olup henüz kesin bir tedavi edici etki gösterilememiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada HPV 16'nın onkoproteinleri olan E6 ve E7'yi hedefleyen aşılar vulvar intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde etkin bulunmuştur.⁵⁷

■ SONUÇ

HPV enfeksiyonları başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyonların toplum içinde yayılmasını kontrol altına almak için üretilen profilaktik HPV aşıları etkinliği yüksek ve güvenilir aşılar. Başlangıçta kadınlarda serviks kanseri ile mücadele için uygulamaya konulan HPV aşıları zaman içinde HPV'nin oluşturduğu diğer kanserler ve benign hastalıkları önlemek için de kullanılmaya başlanmıştır. Virüsün başarılı bir şekilde

eradikasyonunu sağlamak ve HPV ilişkili hastalıkların en aza indirmek için aşılama programının adolesan kızlar dışında erkekler ve erişkinleri de içermesi kaçınılmaz gibi durmaktadır. Bu doğrul-

tuda aşı ile ilgili toplumsal çekincelerin ve ekonomik problemlerin giderilmesi ve kişilerin aşı ile ilgili olarak bilgilendirilip cesaretlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer* 2007;96(9):1320-3.
- Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007;107(2 Suppl 1):S2-5.
- Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6):291-307.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al.; International Agency for Research on Cancer Multi-center Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
- Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatol Ther* 2010;23(5):458-76.
- Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis* 2008;198(6):827-35.
- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29(11):725-35.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S1-15.
- Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(4):519-36; vii.
- Stanley M. A practitioner's guide to understanding immunity to human papillomavirus. *US Obstet Gynecol* 2009;4(1):2-7.
- Wain G. The human papillomavirus (HPV) vaccine, HPV related diseases and cervical cancer in the post-reproductive years. *Maturitas* 2010;65(3):205-9.
- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):3-13.
- Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(2):352-62.
- Kling M, Zeichner JA. The role of the human papillomavirus (HPV) vaccine in developing countries. *Int J Dermatol* 2010;49(4):377-9.
- Altun Z, Yarkin F, Vardar MA. [The prevalence of human papilloma virus infection among women who admitted to Çukurova University Faculty of Medicine Hospital]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(2):307-14.
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813-9.
- Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999-2004. *Sex Transm Dis* 2008;35(4):357-60.
- Colón-López V, Ortiz AP, Palefsky J. Burden of human papillomavirus infection and related comorbidities in men: implications for research, disease prevention and health promotion among Hispanic men. *P R Health Sci J* 2010;29(3):232-40.
- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society; 2009. p.1-72.
- Campo MS, Roden RB. Papillomavirus prophylactic vaccines: established successes, new approaches. *J Virol* 2010;84(3):1214-20.
- Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;26(Suppl 10):K17-28.
- Mariani L, Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *J Transl Med* 2010;8:105.
- Bhat P, Mattarollo SR, Gosmann C, Frazer IH, Leggatt GR. Regulation of immune responses to HPV infection and during HPV-directed immunotherapy. *Immunol Rev* 2011;239(1):85-98.
- Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* 2010;10(50):7-17.
- Committee on Infectious Diseases. Policy statement--Recommended childhood and adolescent immunization schedules--United States, 2010. *Pediatrics* 2010;125(1):195-6.
- Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
- Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1170-8.
- Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine* 2009;27(52): 7270-81.
- Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics* 2009;12(5-6): 319-30.
- Frazer IH. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecol Oncol* 2010;118(1 Suppl): S8-11.
- Schwarz TF. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix. *Adv Ther* 2009;26(11):983-98.
- Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
- Bornstein J. The HPV vaccines--which to prefer? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64(5):345-50.
- Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5(10):696-704.

35. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1166-76.
36. Beller U, Abu-Rustum NR. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):550-2.
37. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):100-10.
38. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
39. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al.; GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374(9706):1975-85.
40. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24(33-34):5937-49.
41. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008;26(51):6630-8.
42. Simon P, Roumequere T, Christophe Noël J. Human papillomavirus infection in couples with female low-grade intraepithelial cervical lesion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153(1):8-11.
43. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9(6):347-56.
44. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health* 2010;46(4 Suppl):S12-9.
45. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. p.1-90.
46. Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008;84(3):161-6.
47. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;14(6):888-94.
48. Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all. *Lancet* 2009;374(9686):268-70.
49. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373(9679):1949-57.
50. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006;368(9548):1706-28.
51. Onan A, Özkan S, Korucuoğlu Ü, Aksakal N, Taşkıran Ç, Aygün R, et al. [Knowledge on and attitude toward human papilloma virus infection and its vaccine in a Turkish subpopulation]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(3):594-8.
52. Gamble HL, Klosky JL, Parra GR, Randolph ME. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *J Pediatr Psychol* 2010;35(7):704-15.
53. Gerend MA, Lee SC, Shepherd JE. Predictors of human papillomavirus vaccination acceptability among underserved women. *Sex Transm Dis* 2007;34(7):468-71.
54. Allen JD, Coronado GD, Williams RS, Glenn B, Escoffery C, Fernandez M, et al. A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine* 2010;28(24):4027-37.
55. Monie A, Tsen SW, Hung CF, Wu TC. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(9):1221-35.
56. Ruutu M, Frazer I, Liu X. Therapeutic vaccination against cervical cancer- are we near? *Cancer Forum* 2008;32(2):98-103.
57. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;361(19):1838-47.