

# BÖLÜM 21

## HPV AŞILAMASI

Müge KESKİN <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Human papilloma virüsü (HPV), hem erkeklerde hem de kadınlarda anogenital ve orofaringeal hastalıklara neden olur ve cinsel yolla bulaşır. Yüksek riskli HPV tipleri ile persistan enfeksiyon, serviks kanserinin başlıca nedenidir. Yüksek riskli HPV tipleri 16 ve 18, tüm serviks kanserlerinin yaklaşık olarak %70'ine; tip 31, 33, 45, 52 ve 58 ise geri kalan %20'sine neden olur. HPV tipleri 16 ve 18 ayrıca anal kanserlerin neredeyse %90'ına ve orofaringeal kanser, vulva kanseri ve vajina kanseri ile penis kanserlerinin büyük bir kısmına neden olur. HPV tip 6 ve 11, anogenital siğillerin önemli bir kısmından (yaklaşık %90) sorumludur. HPV aşılı, HPV enfeksiyonu geçişine ve HPV ile ilişkili lezyonlar ile malignitelerin gelişmesine karşı koruma sağlama amacıyla geliştirilmiştir.

### AŞILAR

Kapsadıkları ve hedefledikleri HPV türlerinin sayısına göre farklılık gösteren 3 farklı tip HPV aşı geliştirilmiştir, ancak ülkemizde ikisi mevcuttur (Gardasil ve Cervarix)

- HPV kuadrivalan aşı (Gardasil): HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedefler.
- HPV 9-valan aşı (Gardasil 9): kuadrivalan aşısındaki HPV tiplerini (6, 11, 16 ve 18) ve ayrıca tip 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefler. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 9 valanlı aşı, kadınlarda serviks kanseri, vulvar, vajinal, anal, orofaringeal kanserlerle diğer baş ve boyun kanserlerinin, anogenital prekanseröz ve displastik lezyonların ve genital siğillerin önlenmesinde; erkeklerde anal, orofaringeal kanserlerle diğer baş ve boyun kanserleri, anal prekanseröz ve displastik lezyonların ve genital siğillerin önlenmesinde onaylıdır.
- HPV bivalan aşı (Cervarix): HPV tip 16 ve 18'i hedefler (1, 2).

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Umut Hastanesi, mugekeskin1@hotmail.com,

## **AŞILAMA NEDEN GEREKLİ?**

### **Kadınlar**

HPV 9-valanlı, HPV kuadrivalan veya HPV bivalan aşı, persitan HPV enfeksiyonundan kaynaklanabilecek kanserlere karşı güvenli bir şekilde koruma sağlar. Bu önleyici etki, tüm dünyada en yaygın kadın kanserlerinden biri olan serviks kanserinde en belirgindir. Üç HPV aşısı da, dünya çapındaki tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %70'ine, anal kanserlerin yaklaşık %90'ına ve vajinal, vulvar ve orofaringeal kanserlerin önemli bir kısmına neden olan HPV tipleri 16 ve 18'i hedef alır. Ek olarak 9 valanlı aşı, geri kalan %20'lik kısımdan sorumlu olan HPV tipleri 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedef alır.. Kuadrivalan veya 9 valan HPV aşısı ile aşılama aynı zamanda anogenital siğillere karşı da koruma sağlar (bunların %90'ına HPV tip 6 ve 11 neden olur). Anogenital siğillerin benign lezyonlar olmalarına rağmen, hem fiziksel hem de psikolojik morbidite ile ilişkili olmaları ve yüksek oranda tedavi başarısızlığıyla ilişkilendirilmeleri nedeniyle aşının koruyucu etkisi önemlidir. HPV aşısının yan etkileri genellikle hafif lokal reaksiyonlarla sınırlıdır (3-5).

### **Erkekler**

HPV aşısı, erkeklerde de kalıcı HPV enfeksiyonunun neden olabileceği kanserlere karşı etkin bir şekilde koruma sağlar. HPV 9 valan veya HPV kuadrivalan aşı anal kanserlerin orofaringeal kanserlerin ve penis kanserlerinin önemli bir kısmına ilaveten anogenital siğillere karşı da koruma sağlar (bunların % 90'ına HPV tip 6 ve 11 neden olur). Erkeklerde HPV ile ilişkili kanserlerin ve prekanseröz lezyonların getirdiği yük, toplum sağlığı anlamında kadınlarda serviks kanserinin getirdiğinden çok daha azdır. Ancak, HPV aşısının erkeklerde kadınlara kıyasla daha az doğrudan mutlak faydası olmasına rağmen, sürü bağışıklığından sağlanan ek popülasyon faydaları ve HPV aşılarının güvenliği nedeniyle erkekleri aşılamanın genel yararı, potansiyel risklerinden ağır basar. Çeşitli modeller, kadınların yanı sıra erkekleri de aşılamanın HPV enfeksiyonunu, HPV ilişkili lezyonları ve maligniteleri azaltmada sadece kadınları aşılamaktan daha faydalı olduğunu göstermiştir, ancak erkek aşılması kadın aşılmasına göre daha az maliyet etkindir (6-10). Bununla birlikte, maliyet etkinlik analizleri, erkek aşılmasını etkileyen farklı değişkenlere ilişkin belirsizlik nedeniyle sınırlıdır (11). Erkek aşılmasının maliyet etkinliğinin, kadınların daha az oranda aşılandığı ortamlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni, sadece kadınların aşılmasıyla daha düşük oranda sürü bağışıklığı sağlanması ve bu nedenle erkeklerin aşılmasının çok daha fazla doğrudan fayda sağlamasıdır.

## **AŞININ UYGULANMASI VE DOZLARI**

### **Endikasyonlar ve Yaş Aralığı**

ABD'de Advisory Committee on Immunization Practices'in (ACIP) önerileri doğrultusunda aşağıdaki yaş aralıklarındaki tüm kadın ve erkekler için rutin HPV aşısı önerilmektedir. FDA tarafından bivalent ve kuadrivalent aşılar, 9-26 yaş arasında hem kadınlar hem de erkekler için onaylıyken 9-valanlı aşı, 9-45 yaş arasında her iki cinsiyet için de onaylanmıştır.

- Rutin HPV aşılması 11 ila 12 yaşında önerilir. Ancak aşı 9 yaşından itibaren uygulanabilir.
- Daha önce aşılanmamış veya aşı serisini tamamlamamış 13 ila 26 yaş arası adolesan kızlar ve yetişkin kadınlar için catch-up (yakalama) aşılama önerilir (hedef yaş olan 11-12'de aşılanmamışlarsa, cinsel aktivite, daha önce HPV maruziyeti ve cinsel yönelimden bağımsız olarak) (12-14).
- Daha önce aşılanmamış 27-45 yaş arası bazı kadınlar için, jinekolog tarafından hasta ile konuşularak hasta bazında klinik karar verilmesi önerilmektedir (14-16). Bu yaş grubundaki bazı kişiler için, örneğin daha önce hiç cinsel deneyimi olmayan veya sınırlı sayıda cinsel partneri olan kişiler için, önceden HPV'ye maruz kalma riski çok düşük olabilir. Gelecekte HPV'ye maruz kalma riskleri göz önüne alındığında (olası yeni cinsel partnerler) bu kişilere HPV aşısı yapılabilir. Konuya dair veriler sınırlı olmakla birlikte, 26 yaş üstünde olsalar dahi mesleki olarak HPV'ye maruz kalma riski taşıyan sağlık çalışanları için de HPV aşısı önerilebilir.

### **İdeal Zamanlama**

Önerilen yaş aralığında, HPV aşısı için optimal zamanlama kişinin cinsel ilişkiye girmesinden önceki dönemi kapsar. Aşının erkeklerde ve kadınlarda etkinliğine ilişkin klinik çalışma verileri, aşılanmanın en çok HPV bulaşmamış kişilerde etkin olduğunu göstermiştir. HPV aşıları önceden var olan HPV enfeksiyonlarını veya ilgili hastalıkları tedavi etmez veya bunların regresyonunu hızlandırmaz. Daha genç yaşta aşılanmanın, serviks kanseri insidansında geç aşılama göre daha fazla azalma sağladığını öne süren gözlemsel çalışmalar da mevcuttur (17,18).

Anormal bir PAP smear testi, genital siğiller veya HPV enfeksiyonu öyküsü, HPV aşılması için bir kontrendikasyon değildir (19). Bununla birlikte, HPV aşısının immünizasyon sağladığı türlerden bir veya daha fazlası ile enfekte olmuş kişilerde aşılanmanın etkinliği azalır.

## **Aşılama Şeması**

Önerilen dozlama programı, aşılama başlangıcındaki hastanın yaşına bağlıdır (13,19,20)

- HPV aşısı, aşılamaya 9 ila 14 yaşlarında başlayan kişiler için ilk doz 0 ve ikinci doz 6-12. aylar arasında olacak şekilde iki doz halinde yapılmalıdır. İkinci doz, birinci dozdan beş aydan daha kısa bir süre sonra uygulanmışsa, ikinci dozdan minimum 12 hafta sonra ve ilk dozdan minimum 5 ay sonra doz tekrarlanmalıdır.
- Aşılamaya 15 yaş ve üstünde başlayan kişiler için üç doz HPV aşısı 0, 1 veya 2 (genellikle 2) ve 6. ayda yapılmalıdır.
- İmmünkompromize hastalarda tüm yaş gruplarında 0, 1-2 ve 6. ayda üç doz olarak yapılmalıdır.

İlk klinik çalışmalarda üç dozluk bir aşılama programının etkinliği araştırılmış olsa da, sonraki araştırmalar genç bireylerde 2 doz aşının, daha ileri yaş grubundaki bireylerde yapılan 3 dozla benzer veya daha yüksek immünojeniteye sahip olduğunu bulmuştur (21-27). Gözlemsel çalışmalar 3 dozun altında aşılamının dahi servikal neoplazide azalmayla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (28-29). Kuadrivalan aşıda ayrıca, genital siğillerin önlenmesi için iki doz, üç doz kadar etkili görünmektedir. HPV aşısına karşı daha düşük immünolojik yanıt nedeniyle, 15 yaş ve üzerindeki bireyler için yine de üç doz HPV aşısı önerilmektedir (30-31).

Gözlemsel çalışmalarda, doz sayısına göre etkinlik araştırılsa da, sonucu etkileyebilecek ölçülemeyen faktörler nedeniyle net bir değerlendirmede bulunmak güçtür. Geniş bir kohortta 590.000'den fazla kadına; kuadrivalan aşığı bir, iki veya üç doz halinde uygulamanın her biri, hiç aşılanmamış hastalarla kıyaslandığında CIN 3 veya daha ileri lezyon riskinde azalma sağlamıştır ve bu azalma benzer düzeydedir. (27). Benzer şekilde, bir milyondan fazla kadını kapsayan gözlemsel bir çalışmada da, iki doz kuadrivalan aşının, genital siğillere karşı büyük ölçüde koruma sağladığını, ancak üç dozun tamamlanmasının az da olsa daha üstün olduğunu ileri sürmüştür (30).

Aşılama şeması takip edilemezse ve aşılama serisi herhangi bir kesintiye uğrarsa, aşılama şemasının baştan alınmadan devam ettirilmesi önerilmektedir. HPV aşılarının, HPV ile ilişkili hastalıklara karşı kalıcı koruma geliştirmesi nedeniyle yeniden aşılamının gerekliliğine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bivalan veya kuadrivalan HPV aşısı ile aşı serisini tamamlanmış olan hastalar için, 9 valanlı aşı ile yeniden aşılama önerilmemektedir (31).

Herhangi bir aşıda gelişebileceği gibi HPV aşısıyla da senkop gelişebilir, bu nedenle HPV aşısının ardından oturarak veya supin pozisyonda 15 dakikalık bir bekleme süresi önerilir (19).

## **ÖZEL POPÜLASYONLAR**

### **Gebeler ve Emziren Anneler**

Güvenilirliğine dair sınırlı bilgi olması nedeniyle gebelik sırasında HPV aşısı önerilmemektedir; ancak, gebelikte yanlışlıkla kullanımına dair veriler giderek artmaktadır ve güven vericidir. Bu nedenle, bir kadının aşılama şemasına başladıktan sonra gebelik saptanırsa, mevcut kanıtlar doğrultusunda aşılanmanın olumsuz gebelik sonuçlarında artışa neden olmadığı konusunda hasta bilgilendirilebilir. Yine de aşılamanın geri kalanı, gebelik sona erene kadar ertelenmelidir. Emziren kadınlar, emzirmeyi etkilememesi nedeniyle aşılama şemasını sürdürebilirler (19,20).

### **İmmünkompromize Hastalar**

İmmünkompromize (bağışıklık sistemi baskılanmış) hastalar persistan HPV enfeksiyonlarına sekonder patolojiler açısından yüksek risk altındadır. Henüz aşılanmamışlarsa, 26 yaşına kadar bu hastalara 3 doz (0, 1-2 ve 6. aylarda) HPV aşısı önerilir. HPV aşısının önerildiği bağışıklık sistemini baskılayıcı durumlar arasında B-lenfosit antikor eksiklikleri, tam veya kısmi T-lenfosit kusurları, HIV enfeksiyonu, malign neoplazmlar, transplantasyon, otoimmün hastalıklar ve immünsupresif tedavi yer alır (32).

### **Önceden HPV İlişkili Lezyonu Olan Hastalar**

Anogenital siğil hıyayesi, pozitif HPV test sonucu veya anormal servikal sitoloji, önceden var olan bir HPV enfeksiyonunu gösterse de, enfeksiyon aşıllarda yer alan HPV tiplerinden kaynaklanmayabilir. Bu nedenle önceden HPV ile enfekte olan bireylerde de aşının henüz bulaşmamış HPV tiplerine karşı koruma sağlayabilmesi nedeniyle önerilen yaş aralığında aşılama yapılmalıdır (17,18). Bununla birlikte, bu hastalara aşılanmanın önceden var olan HPV enfeksiyonu ve HPV persistansına sekonder gelişen patolojiler üzerinde terapötik etkisinin olmadığı ve HPV aşılamanın potansiyel faydasının, cinsel ilişkiden önce aşılama kadar fazla olmadığı söylenmelidir (13,19).

### **Mesleki Maruziyet Riski Taşıyan Sağlık Çalışanları**

Üst aerodigestif (burun ve orofaringeal) HPV enfeksiyonunun, HPV ile ilişkili lezyonların cerrahi eksizyonu veya ablasyonu sırasında oluşan buharlarla HPV bulaşına neden olabileceğine dair kanıtlar vardır, ancak risk düzeyi bilinmemektedir (33). Bu nedenle Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) tarafından bu şekilde rutin olarak HPV'ye maruz kalma riski olan sağlık çalışanlarına HPV aşılmasını önermektedir (34).

## ETKİNLİK VE İMMÜNİTE

### İmmünite

HPV 9 valanlı, HPV kuadriyalan ve HPV bivalan aşilar ile aşılamanın ardından, kadınlarda %93 ila %100 ve erkeklerde %99 ila %100 serokonversiyon oranlarıyla yüksek antikor yanıtları bildirilmiştir (35-37). Ortaya çıkan titrelere genellikle genç yaş grubunda ileri yaş grubuna göre daha yüksektir. Koruma için yeterli minimum titrenin tanımlanmamış olmamasına rağmen, aşı ile sağlanan serokonversiyonun, aşidaki HPV tipiyle enfekte olma riskini azalttığı gösterilmiştir (38).

18 ila 45 yaş arası kadınlarda kuadriyalan ve bivalan HPV aşılarının immünojenitesine ilişkin bire bir karşılaştırmada, bivalan aşının, kuadriyalan aşıya kıyasla antikor titresini HPV 16 için yaklaşık 2 ila 5 kat ve HPV 18 için 7 ila 9 kat fazla indüklediği gösterilmiştir (39). Bununla birlikte, HPV 16 ve 18'e karşı daha yüksek serum titrelere indüklenmesinin aşının koruyuculuğu ve süresi üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

### Servikal, Vajinal ve Vulvar Hastalıkta Etkinlik

HPV aşılması, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 2 veya 3 ve adenokarsinom in situ dahil olmak üzere servikal hastalıkların önlenmesinde etkilidir (40). Etkinlik, kuadriyalan, 9 valanlı ve bivalan aşılardan değerlendirildiği büyük randomize çalışmalarda gösterilmiştir. İlaveten yaygın HPV aşılamanın ardından servikal hastalık insidansında düşüş bildirilmiştir. Büyük gözlemsel çalışmalarda, ulusal HPV aşılama programlarının başlatılmasının ardından serviks kanseri insidansında önemli düşüşler olduğunu göstermiştir. Kuadriyalan ve 9 valanlı HPV aşılarının ilaveten vajinal ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VAIN ve VIN 1-3) insidansını da azalttığı bildirilmiştir. Aşı etkinliği, daha önce HPV ile enfekte olmayanlarda en fazladır.

Kuadriyalan HPV aşısını plasebo ile karşılaştıran, 15 ila 26 yaşları arasındaki 17.000'den fazla kadını kapsayan iki büyük, randomize, çift-kör çalışmada HPV aşısının CIN 2 veya daha ileri dereceli lezyonları önlemede, daha önce HPV ile karşılaşmamış popülasyonda %97 ila 100, genel popülasyonda ise % 44 oranında etkin olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, VIN2 veya 3 ve VaIN 2 veya 3'ü önlemede de kuadriyalan aşının etkinliği HPV ile karşılaşmamış popülasyonlarda % 100 ve genel popülasyonda %62 olarak saptanmıştır (41,42)

Kuadriyalan aşı ile 9-valanlı aşının karşılaştırıldığı, 16 ila 26 yaşları arasındaki yaklaşık 14.000 kadını kapsayan bir çalışmada 9 valanlı aşının CIN 2 veya daha ileri derece hastalığı, VIN 2 veya 3'ü ve HPV tipleri 31, 33, 45, 52 ve 58 ile ilişkili VaIN 2 veya 3'ü (kuadriyalan aşıda bulunmayan tipler) önlemedeki etkinliği HPV

ile karşılaşmamış popülasyonda % 97 olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonda ise, yüksek dereceli servikal, vajinal ve vulvar hastalık oranları, 9 valanlı aşı alan kadınlar ile kuadrivalan aşı alanlar arasında benzer bulunmuştur (43).

Bivalan HPV aşısının plasebo ile karşılaştırıldığı iki büyük randomize çalışmada, 15 ila 25 yaş arası 18.000'den fazla kadının dört yıllık takibinde CIN 2 veya daha ileri dereceli lezyonları önlemedeki aşı etkinliği, daha önce HPV almamış popülasyonda %99, genel popülasyonda ise %61 olarak bulunmuştur (44)

HPV aşılamasından önce ve sonra HPV ile ilişkili hastalıkların sıklığını değerlendiren çalışmaların sistematik analizinde, aşılama ile CIN 2 veya daha ileri dereceli lezyon insidansının azaldığı ileri sürülmüştür. Serviks lezyonlarının insidansındaki düşüş, daha erken yaşta aşılanan kadınlar arasında daha yüksek oranda görülmüştür (45)

Sözü geçen çalışmaların tümünde 3 doz aşılama sonrası etkinlik değerlendirilmiştir.

### **Anal Hastalıkta Etkinlik**

HPV aşısının anal skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL) ve anal kanserler üzerindeki etkisine dair veriler, servikal hastalığa göre daha sınırlıdır, ancak erkeklerde kanıtlanmış etkinlik ve kadınlarda beklenen etkinlik olduğu düşünülmektedir. Servikal enfeksiyon ve hastalıkta olduğu gibi, önceden HPV ile enfekte olan hastalarda, anal enfeksiyona ve hastalığa karşı korumada aşının etkinliğinin azaldığı görülmektedir.

Kadınlar arasında HPV aşılmasının anal SIL'in önlenmesindeki etkinliğine dair veri bulunmamaktadır ancak bivalan HPV aşısının, HPV tip 16 ve 18'in neden olduğu anal enfeksiyon riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde anal kanserlerin çoğu HPV 16 ve HPV 18 ilişkili olduğundan aşılamanın kadınlarda anal SIL ve anal kanser riskini azaltmada etkili olması beklenmektedir (26).

### **Oral Hastalıkta Etkinlik**

HPV aşısının oral hastalık riski üzerindeki etkisini bildiren veriler aşılamanın ardından oral HPV enfeksiyonunda azalma olduğunu göstermektedir. Servikal HPV hastalığına karşı bivalan HPV aşısının etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmış 7466 kadını kapsayan bir çalışmada, aşının ilaveten oral HPV enfeksiyonunun önlenmesinde %93'lere varan oranlarda etkinlik gösterdiği ileri sürülmüştür. Aşı uygulamasının ardından oral HPV prevalansının azaldığını bildiren retrospektif çalışmalar, oral HPV enfeksiyonuna karşı sürü bağışıklığı olasılığını düşündürmektedir (46,47).

HPV aşısının HPV ile ilişkili orofaringeal kanser gelişimini önleyip önleyemeyeceği henüz değerlendirilmemiştir. Ancak ABD'de FDA, anogenital hastalıkların önlenmesindeki etkinliğine dayalı olarak HPV aşısı türlerinin neden olduğu orofaringeal ve diğer baş ve boyun kanserlerinin önlenmesi için 9-valanlı HPV aşısının kullanımına onay vermiştir.

### **Anogenital Siğiller**

Kadınlarda ve erkeklerde yapılan klinik çalışmalar, en sık HPV tip 6 ve 11'in neden olduğu anogenital siğilleri (kondiloma aküminata) önlemede kuadrivalan HPV aşısının etkinliğini göstermiştir. Bivalan HPV aşısı bu HPV tiplerini hedeflemez ve bu nedenle anogenital siğilleri önlemez.

16 ila 24 yaşları arasındaki kadınlar arasında yapılan büyük bir randomize çalışmada, vulvar ve vajinal kondilomayı önlemede kuadrivalan HPV aşısının etkinliği, daha önce HPV ile enfekte olmamış kadınlarda arasında %100 ve genel popülasyonda %70 ila %78 arasında saptanmıştır. Benzer şekilde, 16 ila 26 yaşları arasındaki 4000'den fazla erkek arasında yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, dış genital siğilleri önlemede kuadrivalan HPV aşısının etkinliği, daha önce HPV ile enfekte olmamış katılımcılar arasında %90 ve genel popülasyonda %66 olarak bildirilmiştir (48).

Gözlemsel çalışmalar ayrıca kuadrivalan HPV aşısının anogenital siğilleri önlediğini ortaya konmuştur. Yaklaşık 400.000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kuadrivalan HPV aşısının, genital siğil gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (49).

Hem kadınlara hem de erkeklere HPV aşısı yapılan ülkelerde anogenital siğillerin insidansında ciddi düşüşler bildirilmiştir (50)

### **Diğer HPV ile İlişkili Hastalıklarda Etkinlik**

HPV aşısı, enfekte bir annenin doğum kanalından geçiş sırasında edinilen HPV'nin (tipik olarak tip 6 ve 11) neden olduğu düşünülen, çocuklarda iyi huylu ancak morbid bir laringeal tümör olan ve tekrarlayan respiratuar papillomatozis riskini azaltabilir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada, tekrarlayan respiratuar papillomatozis insidansı, kadınlar arasında ulusal kuadrivalan HPV aşılama programının başlatılmasının ardından 5-9 yaş arasındaki her 100.000 çocukta 0,16 vakadan 0,02'ye düşmüştür. Tüm vakalar aşılanmamış annelerin çocuklarında görülmüştür (51).

### **Koruyuculuk Süresi**

HPV aşılarının, çalışmalarda koruma süresi oldukça uzun bulunmuştur. Kadın katılımcıları kapsayan klinik çalışmalarda aşılardan en az 10 yıl sonra yüksek



dereceli servikal, vajinal ve vulvar neoplaziye karşı koruyucu etkinin sürdüğü gözlenmiştir (52). Kalıcı antikör seviyeleri ve HPV enfeksiyonuna karşı korumanın da aşılama sonrası 10 yıla kadar sürdüğü bildirilmiştir (53). Erkeklerde de anogenital HPV enfeksiyonuna ve aşının kapsadığı HPV tiplerine karşı yüksek düzeyde korumanın, aşılama sonrası ortalama 9,5 yıl boyunca sürdüğü gösterilmiştir. Ancak, enfeksiyona karşı koruma için gereken kesin antikör seviyesi bilinmemektedir. Aşılama yapılan hastaların uzun dönem takipleri ile daha fazla veri elde edilmesi gerekmektedir (54).

## **AŞININ GÜVENİLİRLİĞİ**

Tüm HPV aşılarının, büyük klinik deneylerde ve HPV kuadrivalan aşının onay ve klinik kullanımından sonra güvenilirliği belgelenmiştir. Tüm aşılarda viral kapsidi taklit eden, herhangi bir genetik materyal barındırmayan güvenli biyolojik sistemlerde üretilen virüs benzeri parçacıklar kullanılır (55).

HPV aşısının güvenli olduğuna dair giderek artan veriler ışığında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Global Aşı Güvenliği Danışma Komitesi de fayda-risk profili değerlendirmesinin aşının lehine olduğunu bildirmiştir (56).

## **Kuadrivalan Aşı (Gardasil)**

Çalışmalar ve aşının ruhsatlandırılması sonrası takiplerden elde edilen veriler, aşının güvenli olduğunu ve enjeksiyon bölgesinde hafif reaksiyonlar dışında yüksek düzeyde tolere edilebilirliğini göstermektedir. Aşılama sonrası gelişen senkop, adolesanlarda non-spesifik olarak diğer aşılardan sonra da görülebildiği için, HPV aşısına özgü görünme de potansiyel ciddi bir yan etki olarak ortaya çıkmıştır. Olası senkop sonrası travma olasılığını azaltmak için aşılamadan sonra belli bir süre hastanın bekletilmesi önerilir (57). Hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, erkeklerde de en sık gözlemlenen yan etki olmuştur.

ABD'de kadınlarda yaklaşık 57 milyon doz kuadrivalan aşı kullanımı sonrasında %92'si hafif olmak üzere 21194 adet yan etki raporu bildirilmiştir. Ciddi yan etkiler arasında en sık bildirilenler baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, yorgunluk, baş dönmesi, senkop ve genel halsizliktir. Benzer yaş gruplarında diğer aşılarla karşılaştırıldığında Guillain-Barré Sendromu riskinde artış olmamıştır (58).

Yine ABD'de aşılama sonrası bildirilen venöz tromboembolizm (VTE) oranları, kuadrivalan aşı için diğer aşılardan daha yüksek olmasına rağmen, 2008 yılına kadar bildirilen aşı sonrası gelişen 31 tromboembolizm vakasından 28'inde (%90) bilinen bir risk faktörü (örn. östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı veya ailede trombofili öyküsü) saptanmıştır. Yedi büyük merkezde kadınlarda 600.000'den fazla kuadrivalan aşı uygulamasını takiben advers olaylarla ilgili bir çalışmada, 9 ila 17 yaş arasında kadınlarda aşılamayı takiben VTE riskinde önemsiz bir artış

olduğu, VTE gelişen az sayıdaki vakada da VTE için bilinen risk faktörlerinin (örn. oral kontraseptif kullanımı, trombofili, sigara içme, obezite veya uzun süreli hastanede kalma) mevcut olduğu bildirilmiştir. İlaveten, %30'una kuadriyalan HPV aşısı yapılmış 1,6 milyon Danimarkalı kadını kapsayan bir başka çalışmada da bildirilen 4000 insidental VTE vakasında aşılama ile VTE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (57, 59).

Kuadriyalan aşı sonrası anafilaksi bildirilse de, diğer çalışmalarda bu bilgi doğrulanmamıştır. Avustralya'da bir okulda gerçekleştirilen ulusal aşılama programında, anafilaksi insidansı 100.000 dozda 2,6 olarak raporlansa da, sonradan bu vakalardan bir bölümünün anafilaksi kriterlerini karşılamadığı belirlenmiştir. Sonraki çalışmalar da bu yüksek oranı doğrulamamıştır. ABD sürveyans sisteminde ise, bildirilen vakalardan yalnızca onu anafilaksi kriterlerini karşılamıştır ve genel risk oranı, 100.000 doz başına 0,1 vaka olarak bildirilmiştir (60).

Sporadik vaka bildirimleri, HPV aşılması ile multipl skleroz ve diğer demiyelinizan bozukluklar arasındaki olası ilişki nedeniyle endişe uyandırsa da, daha büyük çaptaki çalışmalarda bu olasılık dışlanmıştır. 10 ila 44 yaşları arasındaki yaklaşık dört milyon İsveçli ve Danimarkalı kadın üzerinde yapılan bir çalışmada da kuadriyalan aşıyla multipl skleroz, optik nörit, transvers miyelit ve akut dissemine ensefalomyelit gibi demiyelinizan hastalıklar arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (59).

## **9 Valanlı Aşı (Gardasil 9)**

HPV 9 valanlı aşının güvenilirliğine dair kuadriyalan aşıya göre çok daha az veri mevcuttur. Genel güvenilirlik profili kuadriyalan aşıyla neredeyse aynıdır, ancak hafif lokal reaksiyonlar 9-valanlı aşı sonrası daha sık görülebilir.

15.000'den fazla kişinin en az bir doz 9-valanlı aşı aldığı yedi çalışmanın analizinde, en sık görülen advers etki olarak hafif ve orta derecede enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık ve şişlik) bildirilmiştir ve bunlar kuadriyalan aşıya göre daha sık görülmüştür. Sistemik yan etkilerin (örn., baş ağrısı, bulantı, ateş ve baş dönmesi) sıklığı, 9-valanlı ve kuadriyalan aşılar için benzer olup, ciddi yan etkiler %0,1 oranının altındadır (61).

## **Bivalan Aşı (Cervarix)**

Geniş plasebo kontrollü randomize çalışmaların sonuçları, bivalan HPV aşısının güvenli olduğunu göstermektedir. 15 ila 25 yaşları arasındaki 18.000'den fazla kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, aşılama yapılan grup ile plasebo grubu arasında ciddi yan etkiler açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. ABD'de, 2015 yılına kadar kullanılan HPV aşılarının neredeyse tamamının kuadriyalan aşı olması nedeniyle veriler kısıtlıdır. ABD'de, Eylül 2011'e kadar bivalan aşının uygulanmasını takiben %98'i ciddi olmayan 52 advers olay bildirimidir (53).

## AŞILAMA VE KANSER TARAMASI

### Serviks Kanseri Taraması

Klinisyenler, HPV immünizasyonunun HPV enfeksiyonunu, anogenital siğilleri, mevcut servikal intraepitelyal neoplazileri temizlemede herhangi bir etkisinin olmadığını ve aşının serviks kanseriyle ilişkili HPV türlerinin tamamına karşı koruma sağlamadığının farkında olmalıdır ve HPV aşılama durumunun serviks kanseri tarama önerilerini etkilemediği konusunda hastaları bilgilendirmelidir (62).

Önceden HPV ile enfekte olmamış ve 9-valanlı aşı yapılarak serviks kanserinin %90'ına karşı koruma sağlanan kadınlarda serviks kanseri taraması için optimal yaklaşım belirsizdir, ancak daha fazla veri toplanarak yeni tarama kılavuzları yayınlanana kadar, bu hastalarda standart taramaya devam edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papilloma virus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015; 386(10008):2078-2088. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1
2. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papilloma virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9(1):37-48. doi: 10.3201/eid0901.020168.
3. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papilloma virüs vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
4. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papilloma virus vaccine to screening programs. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(6):781-789. doi: 10.1001/jama.290.6.781.
5. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204(3):377-384. doi: 10.1093/infdis/jir281.
6. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papilloma virus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10(11):1915-1923. doi: 10.3201/eid1011.040222.
7. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 2011;29(46):8443-8450. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096.
8. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology*. 2002; 13(6):631-639. doi: 10.1097/00001648-200211000-00006.
9. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human papilloma virus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: effects on the resilience of programs. *The Journal of infectious diseases*. 2016; 213(2):199-205. doi: 10.1093/infdis/jiv368.
10. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic humanpapillomavirus: bayesian evidence synthesis. *British medical journal*. 2015; 350:h2016. doi: 10.1136/bmj.h2016.
11. Newall AT, Beutels P, Wood JG, et al. Cost-effectiveness analyses of human papilloma virus vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(4):289-296. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70083-X.
12. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory committee on immunization practices

- recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger- United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(5):130-132. doi: 10.15585/mmwr.mm6905a3.
13. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2020. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 172(5):337-347. doi: 10.7326/M20-0046.
  14. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human papilloma virus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on immunization practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019; 68(32):698-702. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
  15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Partnering with patients to improve safety. Committee Opinion No 490. *Obstetrics and gynecology*.2011;117(5):1247-1249. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821d7d60.
  16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Effective patient-physician communication. Committee Opinion No 587. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;123(2 Pt 1):389-393. doi: 10.1097/01.AOG.0000443279.14017.12.
  17. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*; 2021; 398(10316):2084-2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
  18. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
  19. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papilloma virus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014; 63(RR-05):1-30.
  20. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papilloma virus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015; 64(11):300-304.
  21. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 doses of the quadrivalent human papilloma virus vaccine in girls aged 9 to 13 years after 60 months. *Journal of the American Medical Association*. 2017; 317(16):1687-1688.
  22. Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, et al. Sustained immunogenicity of 2-dose human papilloma virus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine schedules in girls aged 9-14 years: a randomized trial. *The Journal of Infectious Diseases*.2017; 215(11):1711-1719. doi: 10.1093/infdis/jix154.
  23. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *Journal of the American Medical Association*. 2016; 316(22):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2016.17615.
  24. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papilloma virus 16/18AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 214(4):525-536. doi: 10.1093/infdis/jiw036.
  25. Bornstein J, Roux S, Kjeld Petersen L, et al. Three year follow-up of 2 dose versus 3 dose HPV vaccine. *Pediatrics*. 2021; 147(1): e20194035. doi: 10.1542/peds.2019-4035.
  26. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papilloma virus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 2019(11):CD013479. doi: 10.1002/14651858.CD013479.
  27. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papilloma virus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 70(4):608-614. doi: 10.1093/cid/ciz239.
  28. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papilloma virus vaccine in the United States: A database study. *Cancer*; 2020; 126(8):1656-1667. doi: 10.1002/cncr.32700.
  29. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, et al. Dose-related differences in effectiveness of human papilloma virus vaccination against genital warts: a nationwide study of 550,000 young girls. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(5):676-682. doi: 10.1093/cid/civ364.
  30. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent

- human papilloma virus vaccine with incidence of condyloma. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(6):597-603. doi: 10.1001/jama.2014.95.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012; 61(34):671-677.
  32. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*.2014; 58(3):309-318. doi: 10.1093/cid/cit816.
  33. Harrison R, Huh W. Occupational exposure to human papilloma virus and vaccination for health care workers. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;136(4):663-665. doi: 10.1097/AOG.0000000000004021.
  34. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. ASCCP Recommends HPV Vaccination for Providers 2020. (01/02/2023 tarihinde <https://www.asccp.org/hpv-vaccination> adresinden ulaşılmıştır.)
  35. Petaja T, Keränen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papilloma virus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *Journal of Adolescent Health*. 2009; 44(1):33-40. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.10.002.
  36. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papilloma virus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009; 374(9706):1975-1985. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61567-1.
  37. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papilloma virus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2007; 26(3):201-209. doi: 10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a.
  38. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV 16 and-18 infections. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010; 102(21):1653-1662. doi: 10.1093/jnci/djq384.
  39. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papilloma virüs (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2009; 5(10):705-719. doi: 10.4161/hv.5.10.9518.
  40. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2013; 309(17):1793-1802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.
  41. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papilloma virus to prevent anogenital diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356(19):1928-1943. doi: 10.1056/NEJMoa061760.
  42. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356(19):1915-1927. doi: 10.1056/NEJMoa061741.
  43. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(8):711-723. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
  44. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8.
  45. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papilloma virus vaccine era. *JAMA Oncology*. 2017;3(6); 833-837. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609.
  46. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, et al. Human papilloma virus (HPV) vaccine effectiveness

and potential herd immunity for reducing oncogenic oropharyngeal HPV-16 prevalence in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 69(8):1296-1302. doi: 10.1093/cid/ciy1081.

47. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated men and women in the United States, 2009-2016. *Journal of the American Medical Association*. 2019; 322(10):977-979. doi: 10.1001/jama.2019.10508.
48. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(5):401-411. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
49. Yakely AE, Avni-Singer L, Oliveira CR, et al. Human papilloma virus vaccination and anogenital warts: a systematic review of impact and effectiveness in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019; 46(4):213-220. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000948.
50. Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papilloma virus (HPV) vaccination programme. *Sexually Transmitted Infections*. 2011; 87(7):544-547. doi: 10.1136/sextrans-2011-050234.
51. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 217(2):208-212. doi: 10.1093/infdis/jix498.
52. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papilloma virus vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(3):339-345. doi: 10.1093/cid/cix797.
53. Donken R, King AJ, Bogaards JA, et al. High Effectiveness of the bivalent human papilloma virus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 217(10):1579-1589. doi: 10.1093/infdis/jiy067.
54. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022; 22(3):413-425. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00327-3.
55. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papilloma virus-related diseases. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2006; 25(2 Suppl):S65-81, quiz S82. doi: 10.1097/01.inf.0000196485.86376.66.
56. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines 2017. (01/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety> adresinden ulaşılmıştır.)
57. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papilloma virus recombinant vaccine. *Journal of the American Medical Association*. 2009; 302(7):750-757. doi: 10.1001/jama.2009.1201.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papilloma virus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013; 62(29):591-595.
59. Scheller NM, Pasternak B, Svanström H, et al. Quadrivalent human papilloma virus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 312(2):187-188. doi: 10.1001/jama.2014.2198.
60. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papilloma virus vaccination. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 179(6):525-533. doi: 10.1503/cmaj.080916.
61. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*; 2016; 138(2):e20154387. doi: 10.1542/peds.2015-4387.
62. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papilloma virus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2007; 57(1):7-28. doi: 10.3322/canjclin.57.1.7.