

Human Papilloma Virüs Aşları: Güncel Tartışmalar

Human Papilloma Virus Vaccines: Current Controversies

Levent DİKBAŞ

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Aksaray

ÖZ

Human Papilloma Virus (HPV) aşları, ilk kez servikal kanserden korunmak için tavsiye edildiği 2006 yılından bu yana tartışma konusu olmaya devam etmektedir. HPV aşları Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan İlaç Dairesi tarafından onaylandıktan sonra, tüm dünyada birçok ülkede aşların etkinliği ve güvenilirliği, gelen bilgiler ve çelişkili raporlar sebebiyle tartışılmaktadır. Bu raporların bazıları aşının uygulanabilir olduğunu, diğerleri aksini söylemektedirler. Bu yazının amacı HPV aşları hakkındaki tartışmalar konusunda bilgi vermektir. Bu yazıdaki veriler, Google akademikte yer alan konuyla ilgili bilimsel makaleler ve raporlardan elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Dünya Sağlık Örgütü, HPV aşısının rutin uygulamasını tavsiye ederken, hem Amerika hem de dünyanın diğer ülkelerinden aşının etkinliği ile ilgili negatif çalışmalar bildirilmektedir. Aşıyla ilgili advers etkilerin beklenenden daha fazla, bazen de ölümcül olabileceği rapor edilmektedir. Buna rağmen birçok bilim adamı yan etkilerle aşı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Japonya önce rutin olarak aşığı tavsiye etmiş, sonra da bu kararını geri çekmiştir. Bugün aşının fiyatı daha ucuz olmasına rağmen, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı HPV aşılarının etkinliği, koruma oranları ve yan etkileri üzerinde fikir birliği sağlanıncaya kadar, rutin aşılama programına alınmasına izin vermeyecek gibi görünmektedir. HPV aşları üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Servikal kanseri önlemek üzere rutin aşı uygulamasının iyi bir strateji olduğuna ikna olmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: HPV aşları; servikal kanser; profilaksi.

ABSTRACT

Human Papilloma Virus (HPV) vaccines have been a controversial topic since it was first advised for the protection of cervical cancer. After being approved by Food and Drug Administration in USA, due to collected data and contradictory reports, many controversies have been put forward on its efficacy and safety. All over the world, many countries discussed the vaccine according to data and reported controversial results. Some of these reports indicate that the vaccines are applicable whereas others are not. The aim of this review is to inform about controversies on HPV vaccine. The data in this article are collected from related scientific articles and reports of Google Scholar. Even though HPV vaccines are advised by USA government and World Health Organisation for the protection from cervical cancer, negative research data are being provided by the rest of the countries including the USA concerning efficacy of such vaccines. Reports reflect that adverse effect are higher than expected, sometimes even have lethal consequences. On the other hand, many scientists couldn't find any relation between adverse effects and vaccine. Japan government early on advised the vaccines to be used however this decision was then revoked. Although price of vaccines are currently cheaper, it seems as Republic of Turkey Ministry of Health will not permit the use of such vaccines to be included in routine vaccination program unless a consensus is made on efficacy, protection rates and adverse effects of HPV vaccination. Controversies about HPV vaccines are still going on. More studies are needed in order to prove that protection from cervical cancer by routine HPV vaccination program is good a strategy.

Keywords: HPV vaccines; cervical cancer; prophylaxis.

GİRİŞ

Human Papilloma Virus (HPV), deri ve anogenital bölgedeki mukozaları tutarak enfeksiyona yol açan, çift sarmal DNA virüsüdür. HPV serviks, vajina, vulva, anüs, penis ve orofarenkste premalign ve malign lezyonlara sebep olur. Yüzden fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Anogenital bölgeyi infekte eden 30-40 tip virüs iki grupta incelenmektedir. Düşük riskli grup, genital siğil yapar ve çoğu hastalığın etkenidir. HPV tip 6, 11 bu gruptadır. Yüksek riskli grup, erkek ve kadında anogenital ve orofaringeal kanserlere yol açan enfeksiyonlar

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Levent Dikbaş, ldikbas@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.07.2016 Kabul Tarihi / Accepted: 21.06.2018

meydana getirir. HPV tip 16, 18 bu grup virüslerdendir. HPV dünyadaki tüm kanserlerin %5'inden sorumludur, servikal kanserlerin hemen tamamının, vulvar, vajinal, penis ve orofaringeal kanserlerin önemli bir kısmının etkenidir (1). HPV, insanda ve çok geniş bir hayvan türünde hayatta kalabilmek için milyonlarca yıl boyunca evrim geçirmiştir. Bu virüslerin tipik özelliği, evrim geçirecek konakçılara herhangi bir zarar vermeden, yalnızca kronik, gizli ve yüzeysel epiteline yerleşerek yaşamaktır. Özellikle β ve γ HPV tiplerinde olmak üzere, papilloma virüslerde (PV) de bu yapı mevcuttur. Ancak tüm HPV tipleri aynı stratejiye sahip değildir. α HPV'ler immün sistemden kurtulmayı başararak persistan, görünür papillomlara yol açabilir. E6, E7 ve E5 gibi proteinler geliştirerek hücre döngülerine giren PV'ler, planlı DNA replikasyonu oluşturarak apoptozu önleyebilmişlerdir. Ayrıca epiteldeki PV yaşam döngüsünün bir parçası olarak değişen keratinositlerin hücre döngüsünü aktive eder, böylece genomlarını amplifiye ederek infekte partiküller içinde paketler. Düşük riskli HPV tiplerinin aksine, yüksek riskli α PV'ler yalnızca yüzeysel epitelindeki hücre döngüsünü yönetmez, aynı zamanda E6 ve E7 proteinleri sayesinde infekte bazal hücrelerde proliferasyona sebep olarak neoplaziye yol açabilmektedirler. Bu özellik, viral proteinlerdeki farklılığı yansıtmakla birlikte, bu proteinlerin bulunduğu lokalizasyon (bazal hücre ve üzeri) ile de ilgilidir. Hücre döngüsünü kontrol eden regülatörlerin kontrolü kaybetmesi, neoplazi gelişmesinin asıl sebebi olarak kabul görmektedir ve sonunda kansere dönüşüm engellenemez. Günümüzde çalışmaların çoğu HPV tip 16, 18 gibi yüksek riskli tiplere odaklanmış olmasına rağmen, bu grupla asosiyel diğer risk faktörlerinin önce neoplazi sonra da kansere nasıl yol açtığına moleküler patogenezinin anlaşılması, güncel olarak kullanılan profilaktik aşı, tarama, cerrahi ablasyon ve lokal immünizasyon gibi tedavi yöntemlerine ilaveten, hedefe yönelik antiviraller veya immünoterapi gibi daha iyi stratejilerin geliştirilmesini sağlayabilir (2).

HPV İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

HPV kadınlarda servikal, vulvar ve vajinal kanserlere yol açarken, erkeklerde penil kanserlere, hem kadın hem de erkeklerde anal ve orofaringeal kanserlere yol açmaktadır. HPV enfeksiyonu aynı zamanda servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 veya 3 ve adenokarsinoma in situ (\geq CIN 2) gibi servikal prekanseröz lezyonlara sebep olabilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, HPV ile ilgili hastalıkların çoğu HPV tip 16, 18 ile meydana geldiği için, lisanslı aşıların hepsinde hedef bu iki tiptir. HPV ile ilgili kanserlerin %64'ünün bu iki tip ile oluştuğu (kadınlarda %65, erkeklerde %63 oranında, yıllık vaka sayısı yaklaşık 21.300), %10'unun HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 (kadınlarda %14, erkeklerde %4, yıllık vaka sayısı yaklaşık 3400) ile meydana geldiği düşünülmektedir. Servikal kanserlerin

%66'sının HPV tip 16, 18 ile, yaklaşık %15'inin diğer beş tip HPV ile oluştuğu bildirilmiştir. \geq CIN 2 vakalarının yaklaşık %50'si HPV tip 16, 18 ile, %25'i ise bahsedilen beş tip ile ilişkilendirilmektedir. Anogenital siğillerin (kondilom) %90'ı, tekrarlayan respiratuvar papillomların çoğu HPV tip 6, 11 ile oluşmaktadır (3).

Kronik HPV enfeksiyonları için diğer risk faktörleri; sigara, birden çok sexüel partner, immün yetmezlik, uzun süreli hormonal kontraseptiflerin kullanılmasıdır. İyi beslenme enfeksiyondan koruyucu gibi görünmektedir. Şekerin azaltılması, D vitamini eksikliğinin giderilmesi, egzersiz koruyucu önlemler arasında sayılmaktadır.

HPV AŞILARI

PV ile servikal kanser arasındaki neden sonuç ilişkisi, virüse karşı aşı geliştirilmesi ile servikal kanserin önlenilebileceği hipotezini doğurmuştur. HPV aşıları tüm dünyada lisans almış, hem kadınlarda hem de genç kızlarda HPV'ye bağlı hastalık ve enfeksiyonu azalttığına erken kanıtları gösterilmiştir (4-9). Günümüzde ABD'de lisans almış üç HPV aşısı bulunmaktadır (Tablo 1; 3).

AŞI KİMLERE TAVSİYE EDİLİYOR?

Amerikan Kanser Derneği HPV aşısını;

- 11-12 yaşlarındaki kızlara (en erken 9 yaşında)
- 13-18 yaşındaki kızlara (aşılama başlanmamış veya aşılama başlanmış ama seriyi tamamlamamış kızlara)
- 19-26 yaşındaki genç kadınlara (bazı otoritelerin tavsiyesine karşın, dernek bu grupta tavsiye kararı için yeterli kanıt olmadığı görüşünde olup, bireylerin sağlık personeliyle konuşup, olası risklere karşı bilgilendirildikten sonra kararı kendilerinin almasını tavsiye etmektedir)
- Erkek çocuklar ve genç erkeklere tavsiye etmektedir.

Bu konuda Hastalıklar Kontrol Merkezi (CDC-Centers for Disease Control and Prevention)'ne bağlı İmmünizasyon Uygulamaları Tavsiye Komitesi (ACIP-Advisory Committee on Immunization Practices), erkek çocuklara ve genç erkeklere Gardasil'i tavsiye etmekte olup, 11-12 yaşlarındaki tüm erkek çocukların aşılmasını önermektedir. Amerikan İlaç Dairesi (FDA-Food and Drug Administration) Gardasil'in erkek çocuklarda kullanılmasını onaylamıştır. Amerikan Kanser Derneği ise verileri yeniden değerlendirip, 2015'te ACIP'in tavsiye kararını desteklemiştir (10).

Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji (ACOG-The American College of Obstetricians and Gynecologists)'nin Haziran 2017'de yayınladığı Adölesan Sağlığı Aşılama Komitesininin 704 sayılı raporuna göre kadınlarda aşının faydaları ve etkinliği Tablo 2'de gösterilmektedir (11).

Tablo 1. HPV aşılarına ait özellikler

	Bivalan (2vHPV)	Kuadrivalan (4vHPV)	9-valan (9vHPV)
Ticari adı	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
VLPs	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Üretici	Glaxo Smith Kline	Merck and Co., Inc.	Merck and Co., Inc.
Üretim Şekli	L1 kodlayan rekombinant baculovirus ile enfekte <i>Trichoplusia ni</i> böceğinin hücre dizisi	L1 ekspresyonu yapan <i>saccharomyces cerevisiae</i> (fırıncı mayası)	L1 ekspresyonu yapan <i>saccharomyces cerevisiae</i> (fırıncı mayası)
Adjuvan	500 μ g alüminyum hidroksit, 50 μ g 3-O-deaçil-4' monofosforil lipid A	225 μ g amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat	225 μ g amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat
Doz hacmi	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Uygulama	İntramüsküler	İntramüsküler	İntramüsküler
Hedef Kitle	9-25 yaş kadınlar	9-26 yaş kadınlar 9-26 yaş erkekler	9-26 yaş kadınlar 9-15 yaş erkekler
Aşı takvimi	0, 1 ve 6. aylar	0, 2 ve 6. aylar	0, 2 ve 6. aylar
Onay tarihi	2009	2006	2014

HPV: Human Papilloma Virus, L1: HPV majör kapsid proteini, VLPs: virüs benzeri partiküller

Tablo 2. Kadınlarda HPV aşılarının faydaları ve etkinliği

Aşı	HPV tipi	Azaltılan Hastalıklar	Etkinliği*
Bivalan	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
Quadriyalan	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: Vulval Intraepitelyal Neoplazi, *Etkinlik oranları, daha önceden aşılanmamış bireylere aittir

AŞILARIN FAYDALARI

Tüm HPV aşıları, HPV tip 16, 18 ile oluşan enfeksiyonlardan korumaya yardımcı olur ve kanser gelişimini engelleyebilir (12,13). Gardasil ve Gardasil 9, HPV tip 16, 18 ile oluşan anal, vulvar ve vajinal kanser ile bunların prekanseröz lezyonlarına karşı koruyuculuk göstermektedir. Aynı zamanda bu aşılar, HPV tip 6, 11 enfeksiyonlarını engelleyerek, genital ve anal siğillerden korumaktadır. Gardasil 9, HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 ile oluşan kanserlere karşı da koruyucudur (3). Cervarix aynı zamanda bazı tip yüksek riskli HPV'lere karşı da koruma yapıyor gibi görünmektedir. Ağız, boğaz ve anüs bölgesindeki HPV enfeksiyonlarına karşı koruyuculuk da mevcuttur (14-16).

Aşı, yalnızca içerdiği HPV tiplerine karşı koruyucu olmakla birlikte başka tiplere karşı çapraz koruma yapabilir ve daha önceden bu tip virüslerle karşılaşmamış bireylerde etkilidir. İlk HPV aşısı Cervarix tip 16, 18'e etkili bivalan aşı olarak 2006'da FDA tarafından onaylanmıştı. Daha sonra FDA, 9 valanlı HPV aşısı (9vHPV) Gardasil 9'u 10.12.2014 tarihinde onayladı. HPV tiplerinin coğrafi farklılıklar gösterebileceği bildirilmiştir. Örneğin HPV tip 51 bazı bölgelerde daha yüksek prevalansta bulunmaktadır ve 9vHPV aşısı bu tipi içermemektedir. Bu nedenle geliştirilen aşılardan, coğrafi farklılıkları göz önünde tutması daha faydalı olacaktır. Cervarix ile yapılan bir çalışmada, aşıda olmayan tip 31 ve 45'e karşı çapraz bir koruma tespit edilmiştir (17).

HPV tipinden bağımsız olarak yüksek dereceli servikal, vulvar veya vajinal hastalıkların oranı, gönüllü aşı (quadriyalan veya 9-valan) yaptıran modifiye intention-to-treat (katılanların prevalan enfeksiyonu veya hastalığı taşıma ve taşımama durumuna göre) popülasyonda bin hasta yılı başına 14 olarak bulunmuştur. HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 ile yüksek dereceli servikal, vulvar veya vajinal hastalık, önceden belirlenmiş hassas grupta 9vHPV uygulanan kişilerde, bin hasta yılı başına 0,1 olup, quadriyalan HPV (4vHPV) aşısı yapılanlarda 1,6'dır. 9vHPV grubundaki etkinlik %96,7 (%95 Güven Aralığı: %80,0-%99,8) olarak ölçülmüştür. 9vHPV grubundaki etkinlik, 4vHPV ile oluşana göre daha az değildir. 9vHPV aşısındaki enjeksiyon yerindeki yan etkiler, 4vHPV'ye göre daha fazladır. 9vHPV, içeriğinde olmayan tiplere karşı koruma sağlamaz (18).

HPV AŞILARININ ETKİNLİĞİ HAKKINDAKİ TARTIŞMALAR

Batı toplumlarında ergenlik çağındaki kızların universal HPV aşılmasıyla 30-60 yıl içerisinde servikal kanserlerin büyük bir kısmının oluşmasının engellenmesini öngörmek, ummak, inanmak için kuvvetli sebepler vardır. Son 10 yıl içerisinde, HPV immunizasyonu konusunda alınan düzenleyici kararlar, politik kararlar bilimsel bir tabana oturmıştır. Ancak bilim, özünde bir insanoglu aktivitesidir ve her zaman saf bilim içermez. Bazı kararlar kaçınılmaz bir şekilde politik, ideolojik ve halk yararına olmayabilir. HPV aşılarının pazarlanması hem akademi hem de endüstri için bilimsel bir başarıdır. Aynı zamanda ticari ve ekonomik bir başarıyı hak etmektedir. Ancak rutin aşılamanın orta ve uzun dönem etkileri belirgin değildir. Örneğin, aşılardan

immünitesi artan yaşla birlikte azalabilir ve 5-7 yıl sonra koruyuculuğun nasıl olacağı konusunda çok az kanıt vardır (19). Yeni aşının ne kadar süreyle HPV enfeksiyonundan koruduğu ancak zamanla anlaşılabilir. Altı yıllık verilerin toplandığı güncel verilere göre aşı efektiftir ve koruyuculuğun zamanla azaldığına dair bir işaret görünmemektedir (18,20,21).

New England Journal of Medicine dergisinin editöryal yazısında, "Umut verici klinik çalışmalar ve büyük beklentilere rağmen, aşının kansere karşı koruyucu olduğuna dair yeterli kanıtlar hala elde edilememiştir" denilmektedir (22). Aşının koruyucu etkisi ancak birkaç dekat sonra ortaya çıkabilecektir.

Amerikan Kanser Derneği, "Servikal kanser HPV aşısı olmadan önlenir mi?" sorusuna "Evet, çoğu vakada servikal kanser aşı olmadan önlenir. Derneğin kılavuzlarında belirtildiği şekilde takip edilirse tüm vakalar olmasa da çoğu kanser önlenir" şeklinde yanıt vermektedir. "Pap test (birlikte HPV test olsun ya da olmasın) kansere dönüşmeden önce servikal hücre değişikliklerini saptayabilir. Bu değişiklikler uygun şekilde tedavi edilerek kanserin oluşması engellenebilir." denilmektedir. Zaten ABD'de servikal kanserlerin çoğu daha önce ya hiç ya da uzun yıllar Pap test yaptırmamış kadınlarda görülmektedir. Pap test ile uygun şekilde takip edildiğinde önlenilen bir kanser türü için neden maliyeti 500\$ (ABD'de) civarında olan bir aşının tercih edilmesi gerektiği bazı bilim otoriteleri tarafından anlaşılmasında, bunun ticari bir pazarlama yaklaşımı olduğu ifade edilmektedir (23). Ayrıca aşılanmış kadınların Pap test kontrolüne devam etmeleri önerilmektedir (10,24). Bunun sebebi aşılardan tüm onkojen HPV tiplerine karşı koruyucu olmamasıdır (25). Çoğu kadın aşılandıktan sonra daha ileri testler yaptırmak istememektedir.

ABD'de aşının neden bu kadar erken yaşta başlatılması gerektiği toplumun sekse başlama yaşıyla açıklanmaktadır. CDC'nin 2011 verilerine göre, Amerikan toplumunda kızların yaklaşık yarısı lisede vajinal sekse başlamakta, lisedeki kızların yaklaşık %3'nün ilk vajinal ilişki deneyimlerini 13 yaşından önce yaşadığı bildirilmektedir. Aşı 11-12 yaşında uygulanırsa, çoğu kız için seksüel olarak aktif olmadan önce koruma sağlanacağı düşünülmüştür. Bir kez vajinal ilişki, bir veya iki HPV tipi ile karşılaşmak anlamına gelebilir, böylece aşının koruyuculuğu kısmen azalır. Aşının 26-45 yaşları arasında, içerdiği tiplere karşı koruma sağladığı gösterilmesine rağmen, daha önce yalnızca aşının içerdiği tiplerle enfekte olmamış kadınlarda işe yaraması ve eldeki diğer verilerin değerlendirilmesi sonucunda FDA bu yaş grubuna aşığı tavsiye etmemektedir (26).

Gardasil ve Gardasil 9, erkek çocuklarında bazı anal kanserler ve prekanseröz lezyonlara karşı, genital ve anal siğillere karşı koruyucu olarak onay almıştır. Gardasil, 9-26 yaşları, Gardasil 9 ise 9-15 yaşları arasında kullanılmak üzere onaylanmış olup, seksüel aktivite başlamadan önce aşılanma önerilmektedir. Aşının, erkek çocukları partnerlerinden HPV geçişine karşı koruduğu halen tam olarak kanıtlanamamıştır. ACIP, 11-12 yaşındaki erkek çocukların rutin olarak aşılanmasını önermekte, 13-21 yaş arasındaki erkekler eğer üç doz aşı almamışlarsa, yine aşılanmalı demektedir (27).

HPV aşısı yapıldıktan sonra görülen bazı semptomlar, her aşından sonra olabilecek kızarıklık, hafif ateş gibi olağan bulgulardan farklı olarak "sendrom" adı altında tartışılmaktadır. Aşı sonrası görülen bu sendrom, kronik nöropatik ağrı, bezdirici bir halsizlik ve belirgin bir otonomik disfonksiyonla karakterizedir. On üç ülkeden 45 vaka bildirilmiş, aşından hemen sonra oluşan bu kronik yetmezlik durumu inceleme altına alınmıştır. Daha sonra Danimarka'dan 53, Japonya'dan 40, ABD'den 6 vaka benzer semptomlardan şikayetçi olmuş ve klinisyenler tarafından rapor edilmiştir. Fakat bazı uzmanlar, tüm bu yayınların vaka raporu olduğunu, kontrol grubunun olmadığını, neden-sonuç ilişkisinin kurulmadığını vurgulamaktadırlar. FDA ve CDC, on binlerce insanda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda ve lisans sonrası milyonlarca bireyin izlenmesi sonucunda HPV aşısıyla atipik ağrı sendromu ve otonomik disfonksiyon arasında bağlantı kurulmadığını vurgulamıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA-European Medicines Agency) dünya çapında 72 milyon dozdan daha fazla HPV aşısı yapıldığını, aşının zararının faydasından fazla olduğunu gösterecek bir veriye rastlamadığını bildirmiştir. Ancak bazı romatologlar daha önce böyle yıkıcı bir sendromu görmediklerini, HPV aşısından hemen sonra ortaya çıkmasının neden-sonuç bağlantısını gösterdiğini belirtmektedirler. HPV aşısından sonra görülen, kompleks rejyonel ağrı sendromu, postural ortostatik taşikardi sendromu ve fibromiyaljinin oluşmasında alta yatan mekanizmanın küçük lif nöropatisi ve disotonomi olabileceğini hipotezlemiştir (28,29). Bu konuda çalışan Martinez-Lavin ve grubuna yapılan başvurular, dünyanın çeşitli ülkelerinden (ABD, Kanada, Danimarka, İngiltere, İspanya, Finlandiya, Avustralya, Kolombiya, Meksika, Uruguay, Yeni Zelanda) gelmiştir. Hastaların %79'u Gardasil, %21'i Cervarix kullanmışlardır. Semptomların başlamasıyla aşılama arasında geçen ortalama zaman 2,3±3,1 haftadır, ama vakaların %29'unda ilk 24 saat içinde belirtiler görülmüştür. Geçerliliği kanıtlanmış anketlerle sorgulanmış hastaların %53'ünde fibromiyalji kriterleri gözlenmiş, ayrıca otonomik disfonksiyon, nöropatik komponentli sürekli bir ağrı izlenmiştir. Yazarlar çoğu semptomların uzun sürdüğüne dikkat çekmişler, giderek artan ve eziyet eden semptomların ortalama 4,2±2,5 yıl sürebilmekte olduğunu belirtmişlerdir (29). FDA ve CDC, HPV aşısının da dahil olduğu tüm aşıların güvenliğini takip eden kuruluşlardır. Aşı Yan Etki Rapor Sistemi (VAERS-Vaccine Advers Event Reporting System), Aşı Güvenliği Bilgi Bağlantısı (VSD-Vaccine Safety Datalink), Lisans Sonrası Hızlı Aşılama Güvenliği İzleme Programı (PRISM-Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring Program), Klinik Aşılama Güvenlik Değerlendirmesi (CISA-Clinical Immunization Safety Assessment) adlı yan etki takip sistemleri aracılığıyla bütün veriler toplanmaktadır. Eldeki verilere göre HPV aşısı ile rapor edilen sendromun bağlantısı tespit edilememiştir.

Japonya, HPV aşı tavsiyesini 2013 yılında geri çekmiştir ve halen bu karar yürürlüktedir. Japonya Sağlık Bakanlığı, HPV aşısından sonra görülen semptomların yönetimi için hangi enstitülerin görevlendirildiğini içeren bir genelge yayınlamıştır. Başvuru merkezlerindeki personele eğitim vermişlerdir (30). Temmuz 2015'te EMA, Danimarka'nın talebi üzerine medyada geniş olarak yer alan HPV aşılarına ait yan etkilerin belirtildiği raporları esas alan, HPV aşılarının güvenliği ile ilgili çalışma başlatıldığını duyurmuştur (31).

HPV aşılarının güvenli olduğunu savunan yazılardan birinde şöyle denilmektedir: "Tüm dünyada her bir dakikada bir kadın serviks kanserine yakalanmakta, her iki dakikada bir kadın serviks kanserinden ölmektedir. Yılda yaklaşık HPV ile ilişkili 600.000 kanser vakasının, güncel HPV aşısı ile en az %70'i önlenir (32). Ancak son zamanlarda medyada yapılan tartışmalar hedef kitlenin aşılanma oranlarında azalmaya yol açmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar, aşının oldukça güvenli olduğunu ve ciddi yan etkilerin oluşmasına yol açtığına dair hiçbir kanıt olmadığını göstermektedir (10,33). Japonya'da Aşı Yan Etki İnceleme Komitesi, iddia edilen yan etkileri incelemiş, aşı ile kronik ağrı arasında ilişki olabileceğine dair çok az kanıt bulabilmiştir (34). Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Global Aşı Etkinliği Tavsiye Komitesi, 12 Mart 2014'te, HPV

aşısına ait yan etki bildirimlerinin "anekdotal" olduğunu, biyolojik ve epidemiyolojik temelleri olmadığını bildirmiştir. Aşının durdurulması daha büyük zararlara yol açacaktır". Editöre yazılan bu mektubun yazarları, Merck ve Glaxo Smith Kline gibi HPV aşıları üreten firmalar adına araştırma yapmaktadırlar (33).

İlginç olarak, Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği'nin 2015 yılında yapılan yıllık toplantısında, aşılanan kadınların aşıda olmayan HPV tiplerine karşı daha yüksek derecede duyarlı olduğu gösterilmiştir. Aşılanmayan kadınların, aşıda bulunmayan yüksek riskli HPV tiplerine karşı daha düşük oranda duyarlı olduğu belirtilmiştir. Orijinal Gardasil aşısı yapılan 20-26 yaşları arasındaki yaklaşık 600 kadının analizinde, yalnızca HPV tip 6, 11, 16, 18 tiplerine karşı koruma sağlandığı, buna karşın diğer HPV tipleriyle enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sorunu diğer yüksek riskli tiplerin aşıya ilavesiyle çözümlenebileceğini söylemişlerdir. Böylece 2014 Aralık ayında FDA, Gardasil 9'a onay vermiştir. HPV'nin yüzden fazla tipi vardır, 30 tanesi süküel yolla bulaşır, yaklaşık 15 tanesi kanserle ilişkili bulunmuştur ki bunların da kanser meydana getirmesi için, çok uzun bir süre persiste kalması ve düzenli bir şekilde Pap test yapılıp prekanseröz lezyonların tedavi edilmemiş olması gerekir (34).

Gardasil'in etkinliği hakkında 2012 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar, aşının etkili olduğu hakkında söylenenleri "abartılı" aynı zamanda "kanıtlanmamış" olarak tanımlamışlardır. Araştırmacılar, HPV aşısıyla ilgili lisans öncesi ve sonrası tüm araştırmaların sistematik incelemesini yaptıklarını, aşının etkinliği ve güvenliği ile yapılan çalışmaların tasarlanmasının ve verilerin açıklanmasının belirgin şekilde yetersiz olduğu kanaatine vardıklarını bildirmişlerdir. Örneğin HPV aşısının servikal kanserlerin %70'ini önlediği iddiası, klinik çalışmalar tarafından gösterilememiştir (35).

Yine 2012'de araştırmacılar aşılanan kadınların aşılanmayanlara göre, HPV tip 16 enfeksiyonunda yalnızca %0,6'lık bir azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Buna karşın aşılanan kadınlarda diğer yüksek riskli HPV enfeksiyonlarında %2,6-6,2 arasında değişen bir artış izlenmiştir (36). Eğer aşılanma zamanında aktif olarak enfeksiyon varsa, Gardasil'in paradoksal olarak servikal kanser riskini artırabileceği yönünde şüpheler vardır. Bu bilgiler Merck firmasına lisans öncesi ulaşmış ve onay öncesinde FDA'ya sunulmuştur (37). ABD'de, Haziran 2006 - Eylül 2015 arasında 80 milyon doz Gardasil aşısı yapılmıştır. Aşı yapılan insanlarda 117 ölüm vakası VAERS'e bildirilmiş olup, bunun aşılarla ait olup olmadığı araştırılmaktadır. Şu anda ABD'de aktif olarak kullanılan Gardasil-9 aşısının lisans aldığı 2014 yılından 2017'ye kadar aşıya ait 7244 yan etki bildirilmiş, bunların %97'si hafif, %3'ü ciddi yan etkiler olarak değerlendirilmiştir (38).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Servikal kanser en korunulabilir, en tedavi edilebilir kanser türüdür. Rutin Pap smear çok daha rasyonel, daha az maliyetli ve daha az tehlikeli kanser koruma stratejisidir. Pap smear, kronik HPV enfeksiyonunu tanımlayabilir ve servikal kanserin gelişimini uygun tedavi ile daha fazla engelleyebilir. HPV aşıları yeteri kadar güvenli ve etkin gibi görünmemektedir. Pap smear'ın 1960'lardan beri rutin tarama programına girmesiyle servikal kanser oranları %70'den fazla azalmıştır. İlave olarak, kondom kullanımı da HPV enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Aşıların garantisi olmadığından kadınların birkaç yılda bir Pap test yaptırmaya devam etmesi de önerilmektedir. HPV enfeksiyonlarının %90'ında herhangi bir tedavi gerekmez ve sağlık açısından da kötü bir sonuç ortaya çıkmaz. Kanser nedeniyle olan ölümlerin %1'inden azı servikal kanserler sebebiyledir. ABD'de anal kanserlerden ölüm yılda 300 civarındadır. Hangi taraftan bakılırsa bakılsın, HPV aşılarının koruma sağladığı iddia edilen hastalık, majör bir halk sağlığı sorunu değildir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Japonya Sağlık Bakanlığı'nın politikasında olduğu gibi, "biraz daha beklemek" şu an için doğru gibi görünmektedir. En azından aşı ile ilgili endişelerin giderilmesi, etkinliğinin kanıtlanması, yarar-zarar, maliyet-etkinlik oranlarının netleşmesi için verilerin toplanması ve daha sağlam kanıtlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Castellsague X, Guiliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Pafelsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33(48):6892-901.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life cycle of human papilloma viruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55-70.
- Petrosky E, Bocchini Jr JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papilloma virüs (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of Advisory Committee on Immunisation Practices. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-4.
- Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: casecontrol study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458.
- Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Lui B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1645-51.
- Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*. 2013;208(3):385-93.
- Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):130-5.
- Powell SE, Hariri S, Steinau M, Bauer HM, Bennet NM, Bloch KC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*. 2012;1(1):1039-13.
- Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappel G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011;377(9783):2085-92.
- Saslow D, Solomon HW, Lawson M, Killackey SL, Kulasingam J, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516-42.
- Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017;129(6):e173-8.
- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. 2009; 374(9686):301-14.
- Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):325-39.
- Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108(1):djv302.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases *N Eng J Med*. 2007;356(19):1928-43.
- Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):775-86.
- Biondi BE, Weiss SH. Impact of bivalent Human Papilloma Virus (HPV) vaccination upon risk of acquisition of other HPV types. *Medical Research Archives*. 2015;1(1):3.
- Joura EA, Guiliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Eng J Med*. 2015;372(8):711-23.
- Porta M. The improbable plunge. What facts refute reasons to expect that the effectiveness of HPV vaccination programs to prevent cervical cancer could be low? *Prev Med*. 2009;48(5):407-10.
- Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154387.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1048-56.
- Haug CJ. Human Papilloma Virus vaccination-reasons for caution. *N Eng J Med*. 2008;359(8):861-2.
- Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, et al. Ten years of HPV vaccines: state of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;102:65-72.
- Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):880-91.
- Sauer AG, Jemal A, Simard EP, Fedewa SA. Differential uptake of recent Papanicolaou testing by HPV vaccination status among young women in the United States, 2008-2013. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(4):650-5.
- Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):S15-23.
- Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(50):1705.
- Blitshteyn, S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):135-139.
- Martinez-Lavin M. Hypothesis: Human Papilloma Virus vaccination syndrome-small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheum*. 2015;34(7):1165-9.
- Sawada M, Ueda Y, Yagi A, Morimoto A, Nakae R, Kakubari R, et al. HPV vaccination in Japan: results of a 3-year follow-up survey of obstetricians and gynecologists regarding their opinions toward the vaccine. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):121-5.
- ema.europa.eu [Internet]. Human papillomavirus (HPV) vaccines. Assessment report. London: European Medicines Agency; 2015. [Erişim tarihi: 05 Mayıs 2018]. Erişim adresi: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf.
- Zutshi V, Dankher S, Malik A. Cervical cancer screening and prevention: An analysis of beliefs and predictors of knowledge, attitude and practice in Northern India. *Indian J Gynecol Oncolog*. 2017;15(4):71.
- Castle P, Konno R, Bosch X. Human Papilloma Virus (HPV) vaccination: just the facts. *Intern Med*. 2015;54(14):1829-31.
- Guo F, Hirth JM, Berenson AB. Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20-26 years) *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(10):2337-44.
- Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Human Papilloma virüs (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effect and safe? *Curr Pharm Des*. 2013;19(8):1466-87.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):46.e1-11.
- Dillner J, Arbyn M, Unger E, Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(1):17-25.
- cdc.gov [Internet]. Vaccine Safety. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. [Son güncelleme tarihi: 11 Nisan 2018; Erişim tarihi: 05 Mayıs 2018]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html#A13>.