



DERLEME / REVIEW

HPV (İnsan papillomavirus) aşısına güncel yaklaşımlar

Current approaches to HPV (Human papillomavirus) vaccine

Özlem Dal¹, Leman Gafarlı¹, Melek İpek Karagözlü¹, Ayşe Nur Çakır Güngör¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infection is considered as the most common viral sexually transmitted infection worldwide. HPV infection causes common and anogenital warts, as well as other non-dermatological diseases. The association between certain oncogenic (high-risk) strains of HPV and cervical cancer is well established. The HPV vaccine offers a long-lasting, reliable defence against the HPV infection that is most frequently linked to cancer. Also, HPV vaccination reduces the risk of developing cancers caused by HPV at sites other than the cervix. Vaccines work by preventing infections prior to natural exposure so HPV vaccination prior to onset of sexual activity is recommended to maximize the benefit of the vaccine. Providing education about HPV and vaccination is one of the most important issues that decreases the burden of the infection especially in low and middle income countries. This article will discuss the vaccination strategies, protectivity and possible side effects of HPV vaccination.

Keywords: HPV, HPV vaccine, cervix cancer, protectivity, side effects.

Öz

İnsan papilloma virüs (HPV) dünyada en sık cinsel yolla bulaşan hastalık olarak kabul edilmektedir. HPV enfeksiyonu yaygın sığillere ve diğer dermatolojik olmayan hastalıklara sebep olur. Onkojenik (yüksek riskli) HPV suşları ve serviks kanseri arasındaki ilişki ise açıkça ortaya konulmuştur. HPV aşuları, kanser ilişkili HPV enfeksiyonlarına karşı uzun süre ve güvenilir bir koruma sağlar. Ayrıca HPV aşılması, HPV'nin sebep olduğu serviks dışı kanserlerin gelişim riskini de azaltır. Aşı, doğal maruziyetten önce enfeksiyonları engelleyerek etki gösterir. Bu yüzden faydalarını en üst düzeye çıkarmak için HPV aşısının cinsel aktivite başlamadan önce yapılması önerilir. HPV ve aşı konusunda eğitim vermek özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde enfeksiyon yükünü azaltmada en önemli yöntemlerden biridir. Bu makalede HPV aşılarında stratejiler, koruyuculuk ve muhtemel yan etkiler ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: HPV, HPV aşısı, serviks kanseri, koruyuculuk, yan etkiler.

GİRİŞ

HPV, dünya çapında cinsel yolla en sık bulaşan viral enfeksiyondur. HPV'nin birçok farklı türü bulunmaktadır ve bazıları ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Düşük riskli genotipler genellikle genital sığiller ve solunum yolu papillomu ile ilişkilendirilirken, yüksek riskli genotipler orofaringeal ve anogenital kanser gibi malign transformasyonlara yol açabilmektedir. Dünya genelinde insan kanserlerinin tümü %15'i viral kaynaklıdır ve bunların % 4,5'inden ise HPV sorumludur¹. Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda dördüncü en yaygın kanserdir. Son yıllarda, HPV'nin özellikle serviks

kanseriyle olan ilişkisi kabul edilmiş ve çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. 100'ün üzerinde HPV subtipinin yaklaşık 14 tanesinin ilişkisi açıkça gösterilmiştir. HPV enfeksiyonunun kalıcılığı serviks kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. HPV kültürde çoğaltılamaz ve virüsün tanımlanması dahi immünoloji, seroloji ve moleküler biyoloji dahil olmak üzere çeşitli tekniklere mümkün olmaktadır².

Kondom kullanımı gibi çeşitli yöntemler mevcut olmakla birlikte HPV enfeksiyonlarından korunmada en etkili yol aşılama değildir. HPV aşuları, virüsün yaygın türlerine karşı bağışıklık sağlayarak enfeksiyon riskini azaltır. Bu aşular, genellikle ergenlik döneminde veya

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Dal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: oozlemdal@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.06.2024 Kabul tarihi/Accepted: 07.06.2024

cinsel aktivite başlamadan önce uygulanır. Aşılar, HPV'nin neden olduğu servikal kanser gibi ciddi sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır³.

Bu makalede, HPV'ye bağlı hastalıkların önemi ve HPV enfeksiyonlarından korunmada kullanılan aşıların etkinliği ele alınmaktadır. Aşıların kimlere, ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği gibi önemli sorulara dünya genelinde güncel ve geniş çaplı araştırmaların sonuçlarını yorumlayarak cevap vermektedir. Bununla birlikte HPV'ye bağlı hastalıkların ve aşıların önemini vurgulayarak toplumda HPV enfeksiyonlarına karşı farkındalığı artırmayı amaçlamaktadır.

HPV

HPV, Papillomaviridae ailesinde yer alan, zarfsız, 50-55 nm çapında olan çift sarmallı DNA virüsüdür. Epitel hücrelerine karşı afinite gösteren "epiteliotropik" bir virüstür. HPV'nin güçlü antikor yanıtı olmadığı için serotipleme yerine DNA dizi analizine göre sınıflandırılan genotipleri mevcuttur. Direkt ve indirekt olarak bulaşabilir. Cinsel yolla bulaşan en yaygın virüstür. Nemli ortamlarda bulaşıcılığı uzun sürelidir. İnsan dışı türlere bulaşmaz².

HPV enfeksiyonları ve buna bağlı hastalıklar hem kadınları hem de erkekleri etkiler. Cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin yaklaşık %80'inin yaşamları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olacağı tahmin edilmektedir¹. HPV dünyada kanserlerin %4,5'inden sorumlu yüksek morbidite ve mortaliteye sahip çağımızın en büyük sağlık problemlerinden biridir^{1,5}. 1980'lerin başında serviks kanseri hücrelerinde HPV DNA'sının varlığı gösterilmiştir. Devam eden çalışmalarda bu kanserin sebebine bakıldığında %96,6 oranında HPV kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Serviks kanserine dönüşmeyen hastalarda ise bu oran %15,6'dır². Dünya çapındaki serviks kanserine bağlı ölümlerinin ise yaklaşık %88'ini oluşturur⁵.

İlk safhalarda lezyon olarak görülen, tedavi edilmediği takdirde kansere sebep olabilen virüs birçok genotipe ayrılır. Düşük riskli genotipler olarak bilinen HPV 6,11,40,42,43,44 düşük grade servikal lezyonlar, genital siğiller ve rekürren respiratuar papillomatozis etkenidir. Yüksek riskli genotipler, HPV 16 ve 18, başta serviks olmak üzere birçok kanserin gelişiminden sorumludur¹.

KORUNMA YÖNTEMLERİ

Cinsel ilişki HPV enfeksiyonu bulaşında ana yoldur. Enfeksiyon oranı ve şiddeti, enfekte kişilerin cinsel alışkanlıkları ve yaşı ile ilgilidir. Dünyada, en yüksek HPV enfeksiyonu oranı özellikle genç ve cinsel olarak aktif kadınlar arasında görülür. Enfeksiyonun iki piki vardır; birincisi 15-24 yaş arası genç kadınlarda ve ikincisi 40 yaş üstü orta yaşlı kadınlarda görülür, bu da HPV önlemlerine mümkün olduğunca erken başlaması ve uzun süre devam edilmesi gerektiğini düşündürür³.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda temel korunma yöntemi olan kondom kullanımının yanı sıra HPV aşılarının ortaya çıkmasıyla serviks kanseri iyi tanımlanmış ve önenebilir bir kanser haline gelmiştir. Bir dizi çalışma HPV'ye karşı ergenlikte aşılanmanın enfeksiyonu azaltma ve ilgili lezyonları önlenmede iyi bir etkisi olduğu göstermiştir. Bu nedenle, cinsel aktive başlamadan önce müdahale çok önemlidir³.

HPV İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Genomik dizilerdeki benzerliklere dayanan HPV için mevcut sınıflandırma; anogenital veya mukozal, genital olmayan veya kutanöz ve otozomal resesif epidermodisplazi verruciformis ile ilişkili olanlar şeklinde üçe ayrılır. Mukokutanöz HPV tipleri ayrıca, esas olarak iyi huylu siğillerle ilişkili düşük riskli (LR-HPV) ve maligniteye ilerleme riskleriyle tanımlanan yüksek riskli (HR-HPV) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Bazı HPV tipleri belirli morfolojik özelliklerle ilişkilendirilirken, ilişki mutlak değildir ve HPV enfeksiyonu hem ciltte hem de mukozada aktif, subklinik veya latent olarak bulunabilir².

HPV enfeksiyonlarının yaklaşık % 70'i 1 yılda, % 90'ı 2 yılda kendiliğinden düzelerken geri kalanında HPV kalıcılaşır. Klirens, etkili bir hücre aracılı immün yanıt gerektirir; HR-HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon, immün yanıtın başarısızlığını gösterir ve kansere ilerleme riskini artırır².

HPV TÜMÖROGENEZİ

Son yıllarda uygulanan aşı kampanyalarına rağmen, HPV kaynaklı maligniteleri ortadan kaldırmak yakın gelecekte mümkün görünmemektedir. Ayrıca, HPV ile ilişkili tümörlerin üstesinden gelmek için hedefe yönelik tedavilerin olmaması bu sorunu daha da şiddetlendirmektedir. Patolojinin erken teşhisi için biyobelirteçlere ve daha özel terapötik yaklaşımlara

ihtiyaç vardır ve bu hedefe ulaşmak için HPV kaynaklı tümörjenezin tam olarak anlaşılması esastır⁷.

HPV tümörigenez oldukça karmaşıktır. HPV hücrelerde varlığını sürdürebilmek için birçok yolağı etkiler. En bilinen hedefleri olan p53 ve pRb inhibisyonuna bağlı yollardan, EGFR ve MAPK gibi sinyal yollarına kadar etki gösterir. HPV ayrıca Akt, mTOR ve otofajiyi hedefleyerek enerji ve

metabolizmayı uyarabilir. DNA hasarına yanıt etkili bir viral replikasyon elde etmek için HPV tarafından engellenir. Epitelyal-mezenkimal geçiş HPV'nin yanı sıra immün ve enflamatuvar yanıtların deregüasyonu ile sağlanır. HPV ayrıca DNA metilasyonunu arttırarak tümör baskılayıcıların inhibisyonuna yol açar⁷.

Tablo 1. Çeşitli klinik lezyonlardan sorumlu HPV tipleri⁶

Lezyonlar	HPV Tipleri
1. Genital Olmayan Cilt Lezyonları	
Yaygın siğil(verrucae vulgaris)	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 60, 63, 65
Plantar siğil	1, 2, 4, 63
Yassı siğil(verrucae plana)	3, 10, 27, 28, 29, 38, 41, 49
Et beni(skin tag)	6, 11
2. Genital Olmayan Mukozal Lezyonlar	
Tekrarlayan laringeal papillamatozis	6, 11
Skuamöz hücreli akciğer kanseri	6, 11, 16, 18
Oral siğil	2, 4
Konjonktival papillomalar	6, 11
3. Anogenital Lezyonlar	
Genital siğil(condylomata acuminata)	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Low-grade intraepitelyal neoplaziler	6, 11, 43
High-grade intraepitelyal neoplaziler	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 62, 66

KLİNİK

Çoğu asemptomatik olmasına rağmen klinik olarak belirgin HPV lezyonları ilk enfeksiyondan üç hafta ile sekiz ay arası bir süre geçtikten sonra ortaya çıkar, malign transformasyona uğramaları ise genellikle on yılları bulur².

HPV ile ilişkisi en yüksek kanser tipi serviks kanseri olması sebebiyle hastalığın erken teşhis ve tedavisi için ülkemizde de KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi) tarafından yürütülen tarama programlarının rolü oldukça büyüktür. Fakat sosyo ekonomik başta olmak üzere çeşitli nedenler geçmişe göre daha az sıklıkta olmakla beraber günümüzde hala serviks kanseri klinik belirtiler vermeye başladıktan sonra fark edilmeye devam etmektedir⁸.

Hastalar kanserin erken evrelerinde cinsel ilişki sonrası kanama, menopoz sonrası kanama, adet arası kanama, anormal miktarda veya uzunlukta adet kanaması, kötü kokulu vajinal akıntı, kanlı vajinal akıntı, pelvik ağrı ve disparoni gibi şikayetlerle gelirken; ilerleyen evrelerde zor veya ağrılı bağırsak

hareketleri, disüri, hematüri, yaygın sırt ağrısı, bacaklarda ödem, karın ağrısı ve yorgunluk gibi şikayetlerle gelmektedirler⁹.

HPV AŞISI

HPV için en etkili sağlık yöntemi aşıdır. HPV aşısı, L1 kapsid protein bazı virüs benzeri parçacıklar içeren rekombinant bir aşıdır ve tüm dünyada uygulanan 3 aşı seçeneği olduğu bilinmektedir¹⁰.

Üreten firmanın ismini taşıyan Gardasil (4vHPV) 2006 yılında piyasaya sürülen ilk aşıdır. HPV 6,11,16 ve 18 üzerinde etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ardından Cervarix (2vHPV) bulunmuş ve HPV 16,18 üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda son yıllarda yapılan çalışmalarda Cervarix'in HPV 31,33, 45'e karşı koruduğu ve HPV 6,11 kaynaklı genital ülserleri azalttığı ortaya çıkmıştır. Günümüzde Gardasil'in geliştirilmiş hali olan Gardasil-9 (9vHPV) da kullanılan aşılarıdır. Yukarıdakilere ek olarak fazladan 5 genotipe karşı koruyuculuğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur^{11,12,13}.

Uygulama stratejisi

Uygulanma yaşı, dozu, zaman aralığı konusunda birçok araştırma mevcuttur. Bu araştırmalara göre en erken 9 yaşta başlanır ve üst sınırı bulunmamaktadır. Hem erkeklere, hem de kadınlara uygulanması önerilmektedir. Aşının en büyük hedefi ise 12 yaşındaki kız çocuklarıdır¹⁴.

İlk zamanlar 3 dozun yeterli olduğu biliniyordu. Fakat yapılan son çalışmalarda 2 dozun da immun sistem üzerinde 3 dozla çok yakın etkiye sahip olduğu bulunmuş ve uygulama şeklinde buna uygun değişiklik sağlanmıştır¹⁵.

İlk dozu 11-14 yaş arası almış olanlara 6 ay arayla 2 doz uygulanır ve yeterli kabul edilir. İlk dozu 15-26 yaş arası almış olanlara 0., 2., 6. ay şeması uygulanır (ikinci doz 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan 5 ay sonra)¹⁵.

Yan etkiler

HPV aşılarının güvenilirliği dünya çapında yaygın kullanımıyla doğrulanmış ve 28 ülkenin aşılama programlarına dahil edilmiştir. Şimdiye kadar bu aşılardan kullanımı için mutlak bir kontrendikasyon olmamıştır. Bununla birlikte profilaktik aşı, bulaşıcı olmayan yapılar olan ve doğal bir HPV enfeksiyonunu simüle eden “virüs benzeri parçacıklar” ile temastan sonra ortaya çıkan humoral bağışıklık tepkisinin gelişimini uyarmaktadır. Bu nedenle aşı sonrası; aşının uygulandığı yerde hafif kaşıntı, ağrı ve kızarıklık, kas ağrısı, hafif ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve mide bulantısı izlenebilmektedir. Bu değişiklikleri vücudun yabancı bir maddeye vermiş olduğu savunma yanıtı olarak yorumlamak mümkündür¹⁵.

Kontrendikasyonlar

Günümüze kadar çok ciddi yan etkileri kayıt edilmiş olmasa da bir grup insan için HPV aşısının uygulanması önerilmez¹⁵: Kişinin orta veya ciddi derecede hastalığı veya ateşi varsa hastalık semptomları gerileden ve ateş düşmeden önce aşı uygulanmaz. Maya alerjisi olan kişilere özellikle üretim tekniği sebebiyle Quadrivalent (4vHPV) aşının uygulanması yasaktır. Lateks tarzı materyallere duyarlılığı olan kişilere üretim tekniği sebebiyle Bivalent (2vHPV) aşı önerilmez. Gebe kadınlar için aşı önerilmez, fakat gebeliğini bilmeden yaptırmış olması gebeliği sonlandırması için bir neden olarak görülmemektedir. Aynı zamanda aşılama süresi

gebeliğe denk gelirse, kalan dozları gebelikten sonraya ertelenmesi uygundur¹⁵.

Koruyuculuk

Son yıllarda yapılan araştırmalarda HPV aşısının yoğun olarak uygulandığı ülkelerde HPV'ye maruz kalmadan önce aşı yaptıran kadınlarda enfeksiyonların azaldığı sonucu ortaya konulmuştur. HPV tip 6/11/16/18 enfeksiyonlarında yaklaşık %90, genital siğillerde %90, düşük dereceli sitolojik servikal anormalliklerde %45 ve yüksek dereceli histolojik olarak doğrulanmış servikal anormalliklerde %85 oranında azalma rapor edilmiştir. HPV aşısının en az bir dozu %83 ile %96,1 arasında bir etkinlik oranına sahiptir¹⁶.

Yaygın kullanımda Propelik HPV aşuları arasında iki yönlü (2vHPV; Cervarix, GSK, Rixensart, Belçika) ve dört yönlü (4vHPV; Gardasil/Silgard, Merck, Kenilworth, New Jersey), dokuz yönlü (9vHPV; Gardasil 9, Merck) aşuları bulunur. 4 bileşenli ve 9 bileşenli aşılardan hem kadınlar hem erkekler için önerilirken 2 bileşenli aşılardan sadece kadınlar için önerilir. Tüm aşılardan HPV 16/18'i hedef alır. 4vHPV aşısı anogenital siğile sebep olan HPV 6/11'i, 9vHPV aşısı HPV 6/11 ile 5 onkojenik tipi de 31/33/45/52/58 dahil eder^{16,17}.

Tek doz aşılanmış kadınlarda enfeksiyon görülme sıklığı 9vHPV aşısı için %80,9 oranında, HPV tip 6/11/16/18 enfeksiyonları için %57,6 oranında azalmıştır. 2016 yılının raporuna göre Avustralya'da 4vHPV aşısı ile 1 ya da 2 doz aşılanan kadınlarda aşılanmayanlara oranla %76 oranında, 3 doz aşılanan kadınlarda %86 oranında düşüş belirtilmiştir. Genellikle aşılardan 3 doz olarak yapılmaktadır¹⁷.

Aşıların yaş ile ilişkisine bakarsak Danimarka'da eyalet çapında yapılan bir araştırmada en çok fark yaratan etkinin 16 yaş ve altındaki kişilerde uygulanmasıyla ortaya çıktığı görülmüştür. Serviks kanseri görülme sıklığı yaklaşık %86 oranında azalmıştır. Daha büyük yaşta ergenlerde bu oran %68, 20-30 yaş arası kadınlarda ise servikal kanser vakalarında küçük artışlara sebep olmuştur. Bu sebeplerle aşılama için en uygun zaman ergenlik öncesi 11-12 yaşlar olarak belirlenmiştir¹⁷.

GEBELİKTE HPV

Gebelik, hem anne hem de fetus için birçok hastalık açısından savunmasız bir dönemdir. Annedeki kimi zaman patolojilere evrilen fizyolojik değişiklikler ve

fetüsün çevreye hassasiyeti birleştiğinde özellikle enfeksiyon hastalıkları açısından yönetilmesi güçleşebilir¹⁸. HPV, gebe olmayan kadınlarda dahi malignite potansiyeli sebebiyle dikkatle izlenmesi gereken bir virüs olarak gebelerde korunma ve tedavi ilgili soruların cevabı daima önem taşımaktadır^{18,19}. Gebelikte HPV enfeksiyonunun yönetimindeki önemli hususlar; hastalığın ilerleyişi, mevcut ilaçların (anne ve bebek açısından) güvenliği ile ilgili endişeler ve fetüs veya yenidoğana vertikal bulaş riskidir¹⁸.

Gebelikte değişen bağışıklık, HPV gibi enfeksiyonların riskini ve sonuçlarını artırır. Ayrıca bu durum, virüsün servikal epitel hücrelerinde kalıcılığı ve subklinik/hafif semptomatik enfeksiyonların olası ilerlemesi ile ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda, HPV'ye maruz kaldıktan bir hafta sonra hem trofoblastik hücre yapışmasında hem de trofoblast-endometriyal hücre yapışmasında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir¹⁸.

HPV'nin gebelik sonuçları üzerindeki etkileri belirsizliğini korumakla beraber çeşitli çalışmalar erken doğumda (PTD) ve fetal membranların erken erken rüptüründe (PPROM ve PROM), hipertansif gebelik bozukluklarında, fetal büyüme kısıtlamasında (FGR), düşük doğum ağırlığında (LBW) ve intrauterin fetal ölüme (IUFD) bir artış olduğunu gösteren değişken sonuçlar bildirmiştir¹⁸.

Gebelikte HPV tedavisi

Gebe kadınlardaki tedavi endikasyonları gebe olmayan kadınlardakilere benzer. Tedavinin ana endikasyonu rahatsız edici semptomların (kaşıntı, kanama, yanma, hassasiyet, vajinal akıntı, ağrı, vajinanın tıkanması, disparoni) veya psikolojik sıkıntının hafifletilmesidir. Fizik muayenede tesadüfen fark edilen asemptomatik siğillerin tedavisi için tıbbi bir endikasyon yoktur, ancak hastalar bu lezyonların varlığından haberdar edilmelidir¹⁸.

Gebelikte HPV aşısı

Güvenlikle ilgili sınırlı bilgi nedeniyle gebelik sırasında HPV aşılarının uygulanması önerilmez. 2007 ve 2015 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre tahmini gebe kalma tarihi ve doğumdan önceki 60 gün içinde AS04-HPV-16/18 ile aşılanan kadınların verileri ile gebeliğin kritik dönemlerinde aşılanma ile konjenital anomalili doğum riskinin artışı arasında ilişki gösterilmiştir²⁰.

SONUÇ

HPV, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilen bir virüsdür. Bu hastalıklar, hem bireysel sağlık hem de sağlık sistemleri üzerinde oluşturduğu ekonomik yük açısından büyük öneme sahiptir. HPV enfeksiyonlarının önlenmesi ve HPV'ye bağlı hastalıkların kontrol altına alınması için birçok önleyici yöntem bulunmaktadır. Bu önlemler arasında düzenli aşılanma, cinsel eğitim, düzenli tarama testleri ve erken teşhis yer almaktadır. Aşılanma bu yöntemler arasında en etkili olanıdır. Aşılanmaya karşı olan önyargılar, bilgi eksikliği, kültürel ve dini faktörler ile aşıların maliyeti hastalığın toplumdan elimine edilebilmesi için üzerinden gelmesi gereken temel zorluklar arasında yer almaktadır. Aşılanma oranlarını yükseltmek için toplum bilincinin artırılması, sağlık çalışanlarının eğitimine önem verilmesi ve mali destek programlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bireylerin, sağlık uzmanlarının ve toplum liderlerinin HPV'ye bağlı hastalıkların önlenmesi için birlikte çalışması büyük önem arz etmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ÖD, LG, ANÇG; Veri toplama: MİK, LG, ÖD; Veri analizi ve yorumlama: ÖD, LG, MİK; Yazı taslağı: ÖD, ANÇG; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖD, ANÇG, LG; Son onay ve sorumluluk: ÖD, LG, MİK, ANÇG; Teknik ve malzeme desteği: ANÇG; Süpervizyon: MİK, LG, ÖD; Fon sağlama (mevcut ise): yok.
Etik onay: Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Milano G, Guarducci G, Nante N, Montomoli E, Manini I. Human papillomavirus epidemiology and prevention: is there still a gender gap? Vaccines (Basel). 2023;11:1060.
2. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. Virology. 2013;445:21-34.
3. Xu J, Abudurusuli G, Rui J, et al. Epidemiological characteristics and transmissibility of HPV infection: A long-term retrospective study in Hokkien Golden Triangle, China, 2013-2021. Epidemics. 2023;44:100707.
4. Alrefai EA, Alhejaili RT, Haddad SA. Human papillomavirus and its association with cervical cancer: a review. Cureus. 2024;16:e57432.
5. Waheed DE, Bolio A, Guillaume D et al. Planning, implementation, and sustaining high coverage of human papillomavirus (HPV) vaccination programs: What works in the context of low-resource countries? Front Public Health. 2023;11:112981.

6. Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32:227-34.
7. Medda A, Duca D, Chiocca S. Human papillomavirus and cellular pathways: hits and targets. *Pathogens.* 2021;10:262.
8. Ozgul N, Tuncer M, Abacioglu M, Gultekin M. Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2397-2400.
9. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393:169-182.
10. Hantz S, Alain S, Denis F. Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:647-55.
11. Ashique S, Hussain A, Fatima N, Altamimi MA. HPV pathogenesis, various types of vaccines, safety concern, prophylactic and therapeutic applications to control cervical cancer, and future perspective. *Virusdisease.* 2023;34:1-19.
12. Kelly BJ, Leader AE, Mittermaier DJ, Hornik RC, Cappella JN. The HPV vaccine and the media: how has the topic been covered and what are the effects on knowledge about the virus and cervical cancer?. *Patient Educ Couns.* 2009;77:308-13.
13. Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1344-52.
14. Rouzier R, Uzan C, Collinet P. HPV vaccination: principles, results and future perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36:13-8.
15. Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis.* 2014;18:651-59.
16. Siddiqui AA, Zain Ul Abideen M, Fatima S, et al. Students' perception of online versus face-to-face learning: what do the healthcare teachers have to know? *Cureus.* 2024;16:e54217.
17. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ et al.. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63:519-27.
18. Chilaka VN, Navti OB, Al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy - An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;264:340-8.
19. Yu W, Hu X, Cao B. viral infections during pregnancy: the big challenge threatening maternal and fetal health. *Matern Fetal Med.* 2021;4:72-86.
20. López-Fauqued M, Zima J, Angelo MG, Stegmann JU. Results on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for AS04-HPV-16/18 vaccine. *Vaccine.* 2017;35:5325-30.