

HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS AŞILARININ KOMPLİKASYONLARI

COMPLICATIONS OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS VACCINES

Türkan Gürsu¹, Güldeniz Desteli¹, Ali Ayhan²

ÖZET

HPV tip 16,18 e karşı etkili bivalent ve HPV tip 6,11,16,18 e karşı etkili kuadrivalan HPV aşılarının koruyuculuğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. PATRICIA çalışması ile diğer HPV tiplerine karşı da çapraz reaksiyonlar ile aşılardan koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bivalent aşının HPV 18'e karşı koruyuculuğu daha baskındır. Her iki aşının etkileri ve komplikasyonları birçok çalışma ve vaka serileri ile tartışılmış, EINSTEIN'in çalışmasında aşılardan immun cevap oluşturabilmeleri ve komplikasyonları incelenmiştir. Literatürde erken dönemde hipersensitivite reaksiyonları, lokal etkiler ve uzun dönem etkiler arasında demiyelinizan hastalıklar, otoimmün tiroititler, endokrin ve sistemik hastalıklar araştırılmıştır. Biz bu çalışmamızda HPV aşılarının kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını inceledik.

Anahtar Kelimeler: HPV; Serviks kanseri; HPV aşıları, Aşı komplikasyonları

ABSTRACT

HPV 16/18 bivalent vaccines and HPV 6/11/16/18 quadrivalent vaccines are protective vaccines against cervical carcinoma as proved by many studies so far. The PATRICIA study revealed that due to cross protective effect against other types of viruses, the preventative field of current vaccines' are enlarged. Bivalent vaccines show dominant protection against HPV 18 than quadrivalent vaccines. The effects and side effects of both vaccines are discussed in large case series till this day. EINSTEIN studied vaccines in aspect of creation of immunogenic response and related complications. In the literature, short term complications are grouped as hypersensitivity reactions, local side effects, and among long term complications there are demyelinating diseases, autoimmune thyroiditis, endocrinopathies and other systemic diseases. In this study we reviewed current short and long term complications of HPV vaccines.

Key Words: HPV; Cervix cancer; HPV vaccine; Vaccine complications

Geliş Tarihi: 13/03/2014

Kabul Tarihi: 04/07/2014

¹Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

İletişim: Dr. Türkan Gürsu

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Tel: 0533 683 68 32

E-posta: turkangursu@hotmail.com

HPV AŞILARI

Tüm dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni servikal kanser vakası görülmekte ve bunların da 270.000'den fazlası ölmektedir (1, 2). HPV enfeksiyonlarının servikal kanser etyolojisinde en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmekte ve virüsün, tüm olguların yaklaşık olarak % 70'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir (3). HPV enfeksiyonlarına karşı aşılamanın, kanserden korunma açısından önemli bir koruyuculuk sağlayabileceği fikrinin oluşmasına yol açmış ve ilk aşı 2006 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (1). Bu tarihten itibaren tüm dünyada milyonlarca doz aşı uygulanmış ve HPV aşıları, pek çok ülkede ulusal aşılama programlarına dahil edilmiştir (4). Bu derece yoğun kullanım sonucunda, birçok diğer hastalık için üretilmiş olan aşılar da olduğu gibi, HPV aşılarının da uygulanmasına bağlı bir takım yan etkiler de gözlenmeye başlamıştır.

HPV aşıları, başlıca koruyucu ve tedavi edici aşılar olarak iki gruba ayrılmaktadır. En sık olarak kullanılan aşılar koruyucu olanlardır. Bugün için mevcut olan koruyucu aşılar içerdikleri virüs benzeri partikül çeşitlerine göre bivalan (HPV 16 ve 18) ve kuadriyalan (HPV 6, 11, 16 ve 18) olarak iki çeşittir. Her iki aşı da viral DNA yerine sadece virüs benzeri partiküller içermektedirler. Koruyucu aşılardan; PapillomaTRialagainstCancerInyoungAdults (PATRICIA) çalışmasında, aşı üretilmemiş HPV tiplerine karşı da çapraz reaksiyon göstererek koruyucu olduğu görülmüştür. PATRICIA çalışmasının sonucunda bivalan aşılardan öncelikle HPV 31 ve 33 ile, daha az oranda HPV 45 ve 51 nedeniyle oluşan Servikal İntraepitelyal Lezyon (CIN) 2 ve üzeri lezyonları çapraz reaksiyon ile koruduğunu ortaya çıkarmıştır (5,6).

HPV AŞILARININ KOMPLİKASYONLARI

HPV aşılarda bağlı olarak, uygulamanın erken ve geç dönemlerinde görülebilen olumsuz etkileri incelenmiştir. En sık görülen erken dönem etkiler arasında yara yerinde lokal reaksiyon özellikle kuadriyalan aşı sonrasında baş dönmesi ve baygınlık durumu olduğu için aşı uygulaması sonrasında 15-30 dakika gözlem tavsiye edilir. Otoimmün nörolojik ve sistemik etkiler diğer aşılardan gözlemlendiği kadar olduğu için, HPV aşısına özgü başka yan etki görülmemiş ve literatürde tek tek görülen vakalar şeklinde bildirilen durumlar yazımızda ele alınmıştır.

Randomize, kontrollü çalışmalarda, HPV aşılarının yan etki sıklığı, gebelik sonuçları, fetal ve infant mortalite ve morbiditesi ve kronik-otoimmün hastalıkları tetikleme gibi özellikler açısından genel olarak oldukça

güvenilir olduğu düşünülmekle beraber; kısa adı VA-ERS olan "Aşı Yan Etki Bildirim Sistemi" incelendiğinde, oldukça geniş spektrumda bir yan etki bildirimi yapıldığı da görülmektedir (7). Aşılama sonrası görülen yan etkileri enjeksiyona bağlı olarak görülen kısa dönem etkiler ve uzun dönem etkiler olarak iki gruba ayırmak mümkündür. Aşılama sonrası sık görülen etkiler uygulama sonrası ilk 30 günde ortaya çıkmakla birlikte, takiplerde de birtakım etkilerin oluşabildiği bilinmektedir. Bu nedenle kısa dönem komplikasyonları aşılamadan hemen sonra ve ilk bir ay içinde olan yan etkiler, geç dönem komplikasyonları da 30 günden sonra izlenebilen durumlar olarak gruplandırdık.

Kısa Dönem Komplikasyonları

1. Hipersensitivite Reaksiyonları

Bivalan aşı, herhangi bir koruyucu içermeksizin, adjuvan olarak alüminyum ve sodyum monofosfat kullanılarak, Baculovirüs veya Trichoplusia'dan elde edilirken; kuadriyalan aşı, koruyucu olarak polisorbata 80 ve L-histidin ve adjuvan olarak alüminyum kullanılarak, bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae*'den elde edilmiştir (8,9).

Her iki aşının yapılarındaki bu bileşenlerden bazılarının, aşılardan sorumlu tutulduğu bir takım yan etki ve olumsuz reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kuadriyalan aşılar da kullanılan maya proteini sıklıkla herhangi bir olumsuz etkiye yol açmasa da nadiren allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (10). Maya allerjisi çok nadir de olsa; ekmeğin mayası ya da bira mayasına klinik reaksiyon gösterenlerde veya *saccharomyces cerevisiae* için cilt testleri pozitif olanlarda, HPV aşılarının kullanımından önce maya-içeren aşılarla cilt testleri yapılması önerilmektedir. Cilt testleri negatif olan hastalarda, uygulama sonrasında hastanın en az 30 dakika izlenmesi koşuluyla, normal uygulama yapılabilirken; cilt testleri pozitif olanlarda aşı artan dozlarda uygulanabilmektedir (11). Kuadriyalan aşıda kullanılan bir diğer bileşik olan polisorbata 80'in de aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açabileceği söylenmektedir. Kang ve arkadaşları 2007 yılında Avusturya'da uygulanan ve 380.000 doz aşının kullanıldığı bir aşılama kampanyası esnasında hipersensitivite gelişen kız sayısının 35 olduğunu bildirmişlerdir (12). Brotherton ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları çalışmada ise, anaflaktik reaksiyonların kuadriyalan aşı kullanılan kimselerde 100.000'de 2.6 oranında görüldüğünü, daha sonraları ise bu oranın 100.000'de 0.1 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, anaflaktik reaksiyon görülen 8 kızdan birinde reaksiyonun ilk dozdan sonra geliştiği bildirilmiştir (13).

Badiu ve arkadaşları HPV aşılama yaptıkları 17 yaşındaki bir hastalarında üçüncü dozdan 1 saat sonra

ciddi hipersensitivite geliştiğini belirtmişler ve bu durumun yaklaşık 24 saat sürdüğünü belirtmişlerdir (14). Bivalan ve kuadrivalan aşıların her ikisinde de koruyucu olarak kullanılan alüminyumun da geç hipersensitivite reaksiyonu ya da alüminyumun kendisine karşı immün reaksiyona bağlı kalıcı nodüller oluşturabildiği belirtilmişse de HPV aşılarına bağlı olarak bu tip bir bulgu henüz bildirilmemiştir (11). Tüm bunlara karşın diğer pek çok hastalık için üretilmiş olan aşılarla kullanılan ve çok sayıda yan etkiye yol açtığı bilinen civa içerikli bir koruyucu olan thimerosal içermemesi HPV aşıları için yan etki açısından önemli bir avantajdır (15).

2. Lokal Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları

HPV aşıları ile ilgili olarak en sık görülen yan etkinin lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları olduğu dikkat çekmektedir.

Kuadrivalan aşı uygulanan kimselerde en sık görülen enjeksiyon yeri reaksiyonları, ağrı (% 83.9), şişme (% 25.4), kızarıklık (% 24.6) ve kaşıntıdır (% 3.1). Bivalan aşı uygulananlarda ise, lokal enjeksiyon bölgesi sorunları arasında ağrı (% 91.8), kızarıklık (% 48) ve şişme (% 44.1) en sık görülenler olmuştur. Her iki tip aşıda da görülen cilt reaksiyonlarının genellikle orta-hafif şiddette olduğu bildirilmiştir. Kuadrivalan aşı uygulanan 10-14 yaş grubundaki 158 kız ve bivalan aşı uygulanan 9-15 yaş aralığındaki 1123 kızın 3 doz aşılama sonrası birer yıllık takipleri sonucunda aşılama sonrası 5-7. günlerde en sık görülen lokal etkilerin ağrı (% 75-80), kızarıklık (% 20-35) ve şişme (% 20-30) olduğu ve bu oranların 16-26 yaş grubundaki kızlarla yapılan bir çalışmada elde edilen oranlarla uyumlu olduğu belirtilmektedir (16). Klooster ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 13-16 yaş aralığında olup, bivalan aşı uygulanmış olan kızlardan 4248 tanesine aşı sonrası yan etkilerle ilgili bir anket uygulanmış ve ilk doz sonrası bildirilen lokal reaksiyon oranı % 92.1 ve sistemik reaksiyon oranı % 91.7 olarak bildirilmiştir. En sık lokal reaksiyon kolda ağrı olurken; en sık sistemik etkinin kas ağrısı olarak bildirildiği görülmüştür. Bildirilen reaksiyonların en sık olarak ilk dozdan sonra görüldüğü, ikinci ve üçüncü dozlardan sonra sıklığın azaldığı ve daha büyük kızlarda daha fazla reaksiyon kaydedildiği saptanmıştır. Sonuç olarak aşı uygulanan kızlar, aşılama sonrası ağrılı olarak tanımlansalar da, hiçbir kızda ciddi ya da beklenmedik bir etki görülmemiştir (17).

3. Senkop

Victoria'da yapılan tüm aşılama takibi amacıyla kurulmuş bir sistem olan 'Toplumdaki aşılama sonrası etkilerini takip (SAEFVIC)' sistemi kullanılarak; kuadrivalan aşılama yapılmış olan kimselerdeki senkop gö-

rülme oranlarını değerlendiren bir çalışmada, senkop oranının 100.000'de 7.8 olduğu belirtilmiştir (18).

4. Erken Dönem Sistemik Yan Etkiler

En sık görülen sistemik yan etkiler; kas ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, ateş ve gastrointestinal sistem sorunlarıdır. Bivalan aşı uygulanmış olan 5881 kişiden % 49.1'inde kas ağrısı ve % 20.8'inde eklem ağrısı görülmüştür (19). Yine başka bir çalışmada bivalan aşı kullanılan hastaların % 55'inde yorgunluk, % 53.4'ünde ise baş ağrısı saptanmıştır. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal bulgular ise aşılananların % 27.8'inde gözlenmiştir (20). Ateş, HPV aşısı uygulanan kimselerde görülebilen bir durumdur. Kuadrivalan aşı uygulanan 5088 hastanın % 10.3'ünde ateş görülürken bu oran plasebo uygulanan 3790 hastada % 8.6 ve bivalan aşı uygulanan 6432 hastada % 12.8 olarak tespit edilmiştir.

Geç Dönem Komplikasyonları

Aşı sonrasında 0 ile 24 ay arasında ölümcül olmayan yan etki olarak 45 vaka bildirilmiştir bunların 32'si 7 ila 24 ay arasında ortaya çıkmıştır her iki aşı grubundan birer tane vaka muhtemelen aşıya bağlı komplikasyon olarak yorumlanmıştır (21). Takip eden süreçte bir kadın 18. ayda metastatik renal hücreli karsinom nedeni ile aşıdan bağımsız olarak ölmüştür.

24. ayın sonunda vakaların sayısı, başına gelen en azından bir rahatsızlığı bildirenlerin oranı incelenmiştir. Sonuç olarak her iki aşının da iyi tolere edildiği görülmektedir.

1. Otoimmün /Demiyelinizan /Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları

EINSTEIN çalışmasında her iki HPV aşısı arasında tıbbi olarak özellikli durumlar, yeni ortaya çıkan kronik hastalıklar ve yeni başlangıçlı otoimmün hastalıklar bakımından karşılaştırılma yapılmış, iki aşı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 12533 kişilik bir diğer bivalan aşı serisinde; yeni bir otoimmün hastalık oluşumu oranı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. (22)

Otoimmün hastalık görünme oranları hem bivalan aşı hem de kuadrivalan aşı için benzer oranda olmuştur (%1,1 ye karşı %1,6). Bu oranlar geniş veriler arasında incelenmiş ve diğer bulgular ile kontrol grupları arasında benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca aşılanmış kadınlar arasında yeni ortaya çıkan otoimmün hastalıkların insidans oranları genel popülasyondaki diğer nöroinflamatuvar olaylar ile kıyaslandığında benzer olarak bulunmuştur.(22)

HPV aşılarının yan etkileri ile ilgili olarak, rejyonel lenfadenopati ve ateşle seyreden iyi huylu bir hastalık olan Kikuchi-Fujimoto Hastalığı, Tip 2 otoimmün hepatit ve otoimmün nöromiyotoni gibi durumların geli-

tiği tek vakalık olgu sunumları da mevcut olsa da; aşı ile bu reaksiyonların ilişkisinin kesinliği halen tartışmalıdır (23, 24,25).

Sutton ve arkadaşları, kuadrivalan aşılama sonrasında demiyelinizan hastalık gelişen 5 hastalık serilerini sundukları çalışmada; GuillainBarre sendromu, aşılama sonrası ensefalit, brakialnörit gibi sinir sistemini ilgilendiren etkilerin görülme sıklığını 0.1-0.2/ milyon olarak vermektedirler (26). Brakialnörit, HPV aşılı ile ilgili mevcut literatürde sadece bir kez bildirilmiş olsa da; geniş aşılama kampanyalarının uygulandığı yerlerde, bu duruma dikkat edilmesi önerilmektedir (27).

2007 ile 2011 tarihleri arasında 113 merkezde yapılan araştırmada incelenen hastalar kontrol grup ile kuadrivalan aşılama idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), santral demiyelinasyon/multipil skleroz (MS), Guillain-Barré sendromu, bağ dokusu hastalıkları (sistemik lupuseritematoz, romatoidartrit/ juvenil artrit), tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroitit gibi 6 farklı otoimmün hastalık açısından karşılaştırılmış ve aşının hastalık riskini arttırmadığı ortaya konulmuştur (28). Unutkanlık oldukça nadir bir geç komplikasyon sayılabilir. Monaco'dan bir çalışmada bivalan HPV 16/18 aşısının üçüncü dozundan sonra bir hastada amnestik durum bildirilmiştir (29).

2. Ölüm

Tümü 16-26 yaş aralığında olan 11778 hastalık plasebo veya kuadrivalan aşı uygulanmış 44 aylık takip süreli bir seride, aşı uygulananlardan 10 ve plasebo uygulananlardan 7 tanesi ölmüştür. Bivalan aşı uygulanmış olan 9319 hastalık, 15 ay takip süreli bir diğer seride ise aşı uygulananlardan sadece biri ölürken kontrol grubunda 4 ölüm yaşanmıştır. Fakat ölümlerin hiçbirinin aşılama ile ilişkisi kurulamamıştır (2).

DİĞER DURUMLAR

1. Terapötik Aşı Yan Etkileri

HPV için geliştirilmiş olan terapötik aşılama ise, serviks kanserli hastalarda öncelikle, rezidüel malign hücrelerin eradikasyonu amacıyla kullanılmakta olup; gerek kullanımlarının çok yaygın olmaması gerekse çok uzun kullanım geçmişlerinin olmaması nedeniyle yan etkileri hakkındaki bilgiler oldukça kısıtlıdır.

2. Aşıların Gebelikte ve Emzirme Döneminde Kullanımı

HPV aşılama gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Bununla beraber, kısmi aşılama yapılmış olması gebeliği sonlandırmak için bir engel oluşturmamaktadır. Kısmi aşılamanın, doğum sonrasında tamamlanması önerilmektedir. Einstein'ın çalışmasında 24 ay boyunca

ca takip edilen aşılama kadınlarında toplam 77 gebelik bildirilmiştir, olumsuz sonuçlar açısından anlamlı de-nilebilecek bir yan etki ile karşılaşmamıştır.(22)Em-zirmenin de HPV aşılması için bir engel oluşturmadığı bilinmektedir .

SONUÇ

HPV aşılama ile ilgili bildirilen olumsuz yan etkilere ve pek çok uzmanın aşının güvenilir oluşunu sorguluyor olmasına rağmen yaygın görüş, aşının getirilerinin, risklerine göre baskın olduğudur. HPV aşısının en sık erken dönemde lokal enjeksiyon yerinde ağrı, geç dönemde kas ağrısıdır. Kuadrivalan aşı uygulaması sonrası daha sık görülen vazovagal senkop ve her iki aşının içeriğindeki bileşenlere alerji gelişebilmesi sebebi ile uygulamadan sonra hastanın 15-30 dakika gözlenmesi önerilmektedir. Otoimmün ve nörolojik etkilerde diğer aşılarla kıyasla toplumda görülme sıklığı açısından anlamlı artış görülmemiştir. Özetle hem bivalan hem kuadrivalan HPV aşılama incelenen çok sayıda hastadan elde edilen bilgilere göre güvenlidir.

KAYNAKLAR

1. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik C, Haberal A . Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara 2004; 679-681.
2. Ayhan A, Gultekin M, Dursun P Textbook of Gynaecological Oncology Güneş Kitabevi, Ankara 2010; 67-77.
3. Macartney KK, Clayton C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review Drug Safety Drug Saf. 2013 ;36:393-412.
4. Dutch Health Council. Vaccination against cervical cancer: The Hague: Dutch Health Council;2008. Publication No:2008/08.
5. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC Human papillomavirus and cervical cancer. TheLancet 2013;382: 889-99
6. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of humanpapillomavirus (HPV) -16/18AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomisedstudy in youngwomen. Lancet. 2009;374:301-14.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), The Food and Drug Administration (FDA), agencies of the U.S. Department of Health and Human Services. Vaccine Adverse Events Reporting System [online]. 2012. http://vaers.hhs.gov/index (AccessedAugust, 2012).
8. Barbaud A, Deschildre A, Waton j, Raison-Peyron N, Trechot P. Hypersensitivityandvaccines: an update Eur J Dermatol 2013; 23: 135-41.
9. Castle PE, Cox JT, Palefsky JM. UpToDate: Clinical trials of human papillomavirus vaccines. 2013.
10. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM et al Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vac-

- cine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
11. Kelso MJ. UpToDate: Allergic reactions to vaccine 2013.
 12. Kang LW, Crawford N, Tang ML. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *MBJ* 2008;337:a2642
 13. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lyod S. New South Wales Health HPV Adverse Event Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008;179:525-33.
 14. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *ArchDis Child*. 2012; 97: 913-5.
 15. Arie S. Chile votes to ban thiomersal in vaccines despite opposition from doctors and scientists. *BMJ*. 2014;348:1355.
 16. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 ; 26: 979-84.
 17. vanKlooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2011 Jun 20;29(28):4601-7
 18. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, BATTERY JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series *MJA* 2011;194(1):16-18.
 19. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Data *Vaccine*. 2011;29(46):8279-84.
 20. Centre for Disease Control. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011;60:1705-8.
 21. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5:705–719.
 22. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, Rosen J. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine *Hum Vaccin*. 2011 December; 7(12): 1343–1358.
 23. DellaCorte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine* 2011;29:4654-4656.
 24. Cerami C, Corbo M, P, Ccolo G, Iannaccone S. Autoimmune Neuromyotonia Following Human Papillomavirus Vaccination. *Muscle&Nerve* 2013; :466-467
 25. Watanabe T, Hashidate H, Hirayama Y. Kikuchi-Fujimoto disease following vaccination against human papillomavirus infection and Japanese encephalitis *Eur J Pediatrics* 2012;171:1409-11.
 26. Sutton I, Lahoriai R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis* 2009;15:116-19.
 27. Deeber P, DeMunter P, Bruyninckx F, Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination *Vaccine* 2008;26:4417-19.
 28. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern-Med*. 2013 Nov 8. doi: 10.1111/joim.12155.
 29. Moscicki AB, Wheeler C, Romanowski B, Hedrick J, Gall S, Ferris D. Anamnestic response elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 adjuvanted vaccine in young women; *EUROGIN*; February 17–20, 2010; Monte Carlo, Monaco. 2010.