

DOSYA/DERLEME**HPV AŞILARI VE TÜRKİYE AÇISINDAN
BİR DEĞERLENDİRME***Mine Esin OCAKTAN****Özet**

Human Papilloma Virus (HPV) aşıları, 2006 yılından bu yana tüm dünyada potansiyel yararlarına karşılık, kaygı yaratan bazı özellikleri nedeniyle tartışılan bir konu olmuştur. HPV aşılarının, içerdikleri HPV genotipleri ile oluşan serviks ve anogenital bölge kanserlerini, prekanseröz lezyonları ve bazı iyi huylu oluşumları önlediğine yönelik çok sayıda araştırma bulguları mevcuttur. Son yıllarda tüm ülkeler HPV aşısının rutin bağışıklama programı kapsamına alınması ile ilgili bir karar vermek durumunda kalmıştır. Karar verme aşamasında ülke ölçeğinde bazı nesnel kanıtlara dayanmak gereklidir.

Türkiye'de HPV ile ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalitesi dünya geneline göre düşüktür. Aşının maliyet etkililiği, genotip dağılımı, toplumun aşıya yaklaşımı ve desteklemesi yönünden yeni ve kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır. Mevcut bilgilere göre; aşılanmanın maliyeti, doz sayısı, hedef grubun özel bir yaklaşım gerektirmesi, aşının koruyuculuk süresinin ve rapel doz gereksiniminin netleşmemiş olması HPV aşısının rutin bağışıklama programına yerleştirilmesi konusuna temkinli yaklaşmayı gerektirmektedir. Her koşulda gerekli korunma bileşeni olan taramaların kapsam ve niteliğinin artırılması önceliklidir. Bir yandan da aşı hakkındaki gelişmeleri ve diğer ülke deneyimlerini izlemek ve ülkemize özgü araştırmaları tamamlamak gerekli görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Human Papilloma Virüs, Serviks kanseri, HPV Aşısı

Human Papilloma Virus Vaccines and an Evaluation as Regard The View of Turkey**Abstract**

Since 2006, Human Papilloma Virus vaccines have discussed in the world because of hesitation on HPV vaccine using in spite of vaccine's potencial benefits. Many study's results showed that HPV vaccines are effective for prevention of related disease HPV genotype in vaccine; cervical cancer, precursor lesions, other anogenital cancers and some benign lesions.

Recently whole countries become a situation in order to decide for taking HPV vaccine in to routin immunisation programme. In this decision step some objective argument should be produced. In Turkey, incidence and mortality of cervical cancer and other HPV related disease is lower than the world. The new and comprehensive studies are needed in order to define that cost effectivity analyse of HPV vaccine and immunisation, distribution of HPV genotypes, approach and support of population to the vaccine. According to present knowledge about HPV vaccine; cost of vaccination, dose number, need of special approach for target group, unclear situation in duration of efficacy and need of booster dose a dignified approach must be needed. It is seen as screening improvements have a high priority, that is essential under every condition and beside national specific studies should be conducted, developments about HPV vaccine and experiences of countries must be followed.

Key words: Human Papilloma Virus, Cervical cancer, HPV vaccine

*Yrd. Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

HPV, HPV ile ilişkili hastalıklar ve HPV Aşısı

HPV enfeksiyonu en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyon olup, dünyada HPV prevalansı %11.4'tür (gelişmiş ülkelerde %10.3, gelişmekte olan ülkelerde %14.3). Türkiye'nin dahil edildiği Batı Asya bölgesinde %2.2'dir (WHO/ICO, 2010a).

ABD'de yapılmış kesitsel bir çalışmaya göre, 14-59 yaş kadınların yaklaşık dörtte biri HPV ile enfekte, 20-24 yaşlarda prevalans en yüksek, aşının hedeflediği HPV enfeksiyonu tüm kadınların %3.4'ünde mevcut bulunmuştur (Wong, 2010).

HPV ilişkili en önemli hastalık olan serviks kanseri 2008'de 529.409 yeni vaka ve 274.883 ölüme neden olmuştur. Dünyada 15 yaş ve üzerinde 2.337 milyon kadın serviks kanseri gelişme riski altındadır. Kaba insidans hızına göre dünyada kadınlarda en sık görülen üçüncü, 15-44 yaş arası kadınlarda ikinci kanser türüdür. Vakaların %86'sı gelişmekte olan ülkelerde tanı almıştır ve tüm kadın kanserlerinin %13'ünü oluşturmaktadır. Dünyada serviks kanseri insidans hızı 100.000'de 15.8, mortalite hızı 100.000'de 8.2'dir. Çoğunlukla yassı hücreli kanser, daha az sıklıkta adenokanser görülür. Serviks kanseri insidans hızının en yüksek olduğu bölgeler arasında Latin Amerika, Karayipler, Sahraaltı Afrika, Melanesia, Güney-orta ve Güneydoğu Asya bulunmaktadır. Bu farklılık, serviks kanseri korunma ve kontrol hizmetlerine zayıf erişim, hizmet kalitesi, sosyoekonomik düzey ve yaşa özel cinsel davranışlar ile ilişkilidir (WHO-ICO 2010a; WHO- UNFPA-GAVI, 2009).

HPV ve İlişkili Hastalıklar: HPV başlıca cinsel yolla olmak üzere, yakın temasla ve anneden bebeğe doğum sırasında bulaşabilen bir virüstür. HPV'nin 100'den fazla genotipinden 40'ı genital kanalı enfekte etmektedir ve bazıları karsinogenetik transformasyon ile ilişkilidir. Geçici enfeksiyonlardan, çeşitli genital lezyonlara, en önemlisi serviks kanseri olmak üzere oral, anal, genital bölge, orofarenks kanserlerine neden olabilen bir virüstür. Virüsün enfeksiyon oluşturması, bunların bir kısmının dirençli/kalıcı hale gelmesi ve dirençli enfeksiyonların bir kısmının da hücresel birtakım değişikliklere neden

olması söz konusudur. Bu enfeksiyonların %90'ı iki yıl içinde düzelir (WHO, 2009a; Kaya, 2009; Labadie, 2011). HPV serviks kanserinin %100'ünde, yüksek dereceli serviks lezyonlarının %41-67'sinde, düşük dereceli serviks lezyonlarının %16-32'sinde saptanmıştır. Anal kanserlerin %90'ı, dış genital kanserlerin %40'ı, orofarengeal kanserlerin %12'si, oral kanserlerin %3'ü HPV'ye bağlıdır (Labadie, 2011; WHO-ICO, 2010a; WHO-PATH-UNFPA, 2007).

Serviks kanserine neden olan 13 yüksek onkojenik tip (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66) belirlenmiş ancak bunlara ilave başka tiplerin de neden olabileceği gösterilmiştir (26,53,68,78,82) HPV 16 (en büyük onkojenik potansiyele sahip genotip) ve HPV 18 dünya genelinde serviks kanserlerinin %70'inden sorumlu tutulmaktadır. Düşük riskli HPV 6 ve 11 anogenital siğillerin ve yineleyici solunum yolları papillomatozisinin %90'ından sorumludur (WHO, 2009a; Dede, 2010). Asya'da serviks kanserlerinin %68.5'i HPV-16 ve HPV-18 ile ilişkilidir (WHO-ICO, 2010b).

HPV enfeksiyonları, mukozada intraepitelyal olarak sınırlanır, gelişen serum antikorları bir sonraki enfeksiyondan koruyamaz. Enfeksiyondan serokonversiyona immünolojik yanıt bireysel olarak ya da HPV tipine göre değişmekle birlikte ortanca süre 8-12 aydır. Dirençli HPV enfeksiyonları servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN 1,2,3) neden olabilir. CIN-2 ve CIN-3 büyük olasılıkla yassı hücreli kansere ilerler. Başlangıç HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri gelişimi arasındaki süre yaklaşık 20 yıldır (WHO, 2009a).

Beş yıllık yaşamda kalma şansı Evre 0 CIN'de %100, IB'de %85, IIA'da %70-75, IIB'de %60-65, IIIB'de %25-40, IVB'de %5-10'dur. Lezyon ne kadar erken tanınır ve tedavi edilirse, prognoz o kadar iyidir (Kaya, 2009).

HPV Aşısı: Serviks kanseri başta olmak üzere, çeşitli hastalıklara neden olan HPV genotiplerine karşı geliştirilen koruyucu nitelikte aşıdır, tedavi edici değildir. Canlı biyolojik ürün ya da viral DNA

içermediğinden enfeksiyöz ya da onkojenik değildir (Somsubhra, 2010). Uluslararası pazarda iki HPV aşısı vardır. Rekombinan teknoloji kullanımı ile her iki aşı da, pürifiye L1 yapısal proteinden, HPV tip spesifik virus benzeri partiküller (VLP) formunda toplanır, immün yanıt hümorale ve hücre aracılı iki tipte oluşur. Günümüzde aşı öncesinde HPV DNA testleri ve serolojik testler önerilmemektedir (WHO, 2009a; Somsubhra, 2010).

Dört Bileşenli Aşı: İlk olarak 2006'da MSD (Merck-Sharpe-Dohme) tarafından geliştirilen aşının (Gardasil) FDA tarafından 9-26 yaş kadınlarda kullanımı onaylanmıştır. HPV 6,11,16,18 tiplerine ait VLP L1'leri içerir. Aşı genç adolesan kızlarda ve bazı ülkelerde erkeklerde kullanılması için onaylanmıştır.

İki Bileşenli Aşı: İlk olarak 2007'de GSK(Glaxo-Smith-Cline) tarafından üretilen aşı; Cervarix HPV tip 16 ve 18'e yönelik onaylanmıştır. Bu aşı 10 yaş ve üzeri kadınlar için üretilmiştir. Erkekler için endikasyonla ilgili kayıt görülmemiştir (WHO, 2009a).

HPV ile karşılaşmadan, aktif cinsel yaşam başlamadan önce, aşılanma yoluyla oluşan yüksek düzeyde bağışıklık, aynı etken ve genotip ile daha sonra karşılaşması durumunda hastalığın geçirilmesine engel olmaktadır (WHO, 2009a; Somsubhra, 2010).

HPV aşısı tek başına korumada yeterli olmayacağı için, tamamlayıcı yaklaşımla; taramalar ile birlikte uygulandığında maliyet etkili bir müdahale olarak değerlendirilmekte, sağlık sistemine erişimi de bu yolla artıracığı öngörülmektedir. 2006'da bu amaçla bir rehber geliştirilmiştir. Artan kanıtlar en önemli HPV tiplerinin dünyanın tüm bölgelerinde benzer olduğunu göstermektedir (Cervical Cancer Action, 2007; WHO-UNFPA-GAVI, 2009).

Human Papilloma Virus (HPV) aşısı 2006 yılından bu yana tüm dünyada potansiyel yararları ve oluşturduğu kaygılar nedeniyle tartışmalara konu olmaktadır. FDA (Food and Drug Administration)

tarafından 2006 yılında onaylanan HPV aşısı, ardından aynı yıl ACIP (Advisory Committee on Immunisation Practices), EMEA (European Medicine Agency) tarafından onaylanmıştır. HPV aşısı, 2007 yılında ABD ulusal aşı takvimine girmiş, 2008 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından etkili ve güvenli olduğu duyurularak kullanımı tavsiye edilmiştir. Avrupa'da VENICE (Vaccine European New Integrated Project) kapsamındaki 29 ülkeden 18'i ve dünyada 100'den fazla ülke HPV aşısını rutin bağışıklama programına almış bulunmaktadır. HPV aşısını programına alan ülkelerde hedef yaş grubu, aşılanma altyapısı, finansman, catch-up (yakalama/telafi) programı eklenmesi konusunda farklılıklar vardır (WHO, 2009a; VENICE,2010; Wong, 2010). Türkiye'de dört bileşenli aşı 2007 yılında, iki bileşenli aşı 2008 yılında onaylanmıştır (Yüce, 2011).

Serviks Kanseri Tamamlayıcı Korunma ve Kontrol Yaklaşımı

HPV enfeksiyonunun oluşumu, kalıcı enfeksiyon ve kansere doğru değişiminin nedenleri tam olarak açıklanamamıştır ancak şu risk faktörlerinin etkisi saptanmıştır: Çok eşlilik ya da eşin çok eşli olması, erken yaşta cinsel aktivite, cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, vitamin C, A, beta karoten eksikliği, sigara, düşük sosyoekonomik düzey, siyah ırk, kötü hijyen, yüksek parite, oral kontraseptif kullanımı, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar risk faktörleri olup, korunma ve kontrol açısından dikkate alınmalıdır (Kaya, 2009). Genetik ve immünolojik konak faktörleri ve viral faktörler (viral yük, viral entegrasyon) de olasılıkla önemli ancak açıklanamayan durumlardır.

Kanser kontrol programları hazırlanırken programın dört bileşeni ele alınır (WHO, 2006)

1- Birincil koruma: Serviks kanseri aşıları ilerleyen yıllarda serviks kanseri yükünde önemli azalma sağlayabilir ancak anogenital kanserlerden korunma stratejilerinde doğru cinsel ve üreme sağlığı davranışları (İlk cinsel ilişki yaşının geciktirilmesi, cinsel partner sayısının azaltılması, kondom kullanılması vb.), sigara içilmemesi gibi davranışlar

da önemlidir (Kaya, 2009). Sağlık hizmetlerinin birincil korunmaya yönelik müdahaleleri bu kapsamda ele alınmalıdır. Ayrıca erkek sünnetinin de koruyucu etkisi gösterilmiştir (WHO-ICO, 2010a).

2- İkincil koruma: Tarama programlarının etkili uygulanması erken tanı ve tedaviyi sağlar. Sistemik, nitelikli bir tarama programı altyapısı, gerçekçi hedefler, farkındalık ve talep oluşturulmalı, ardından uygulama hedeflerine yönelik çalışmalar yürütülmelidir.

Taramalar: Serviks kanseri öncüsü lezyonların kansere ilerleme süresi 20 yıla ulaşabilir, erken tanı ve tedavi için bu süre uygun bir fırsat sağlar. DSÖ'nün Ulusal Kanser Kontrol programları rehberliğinde, erken tanı stratejileri ve tarama programları, kadınlarda meme ve serviks kanseri için önerilmektedir. Tarama programlarının başarısı için riskli popülasyonun en az %80'ini kapsaması, pozitif sonuçlarda uygun izleme ve vaka yönetimi yapılması, programın bileşenleri arasındaki koordinasyonun etkili olması, her bir bileşenin nitelikli olması ve yeterli kaynak sağlanması gerekir (Kaya, 2010; Agurto, 2006). Dünyada tarama programları uygulanan ülkelerde hedef grup, tarama aralığı, kapsayıcılık yönünden farklılıklar gözlenmektedir. Gakidou ve ark. tarafından 2002 yılı verilerine göre 57 ülkede tarama durumunun incelendiği bir derlemede; son üç yılda gelişmekte olan ülkelerde 25-64 yaş arası pelvik muayene ve pap smear test yaptırma oranı ortalama %19, gelişmiş ülkelerde ise %63, bazı Avrupa ülkelerinde %80'in üzerinde bulunmuştur. Ayrıca, serviks kanseri hızları yaşla artmasına rağmen, 45 yaş ve üzerinde tarama kapsayıcılığı düşmüştür (Gakidou, 2008; Maine, 2011). Buna karşılık tarama kapsayıcılığının %100'e ulaştığı ülkeler de vardır. Ballegoijen ve ark. Avrupa Birliği ülkelerinde serviks kanseri tarama politikalarını incelemiş ve 2000 yılında tarama programının kapsadığı popülasyonun %100'e ulaştığı ülkeler arasında Finlandiya, Hollanda, Portekiz, İsveç, İngiltere'nin yer aldığını saptamıştır. Halk sağlığı yaklaşımları ve uygulamaları ile önemli bir örnek oluşturan Finlandiya yaygın ve nitelikli tarama programı ile serviks kanserinde en büyük

azalmayı sağlamıştır (Ballegoijen, 2000; Kaya, 2009). Ancak pek çok ülkede tarama programı hiç yoktur ya da yetersiz uygulanmaktadır (WHO, 2009a; Bilir, 2007).

Serviks kanserinde tarama testleri; sitoloji (pap smear, sıvı bazlı sitoloji), HPV DNA testi, görsel muayenedir (VIA; asetik asit ile görsel muayene, VILI; lugol iodin ile görsel muayene) (Kaya, 2009). Halen yeni bir takım tarama testi yaklaşımları çalışılmaktadır. HPV DNA testleri diğer iki tarama yönteminden daha hassastır (%66-95). En etkili yaklaşımın VIA test pozitifse HPV DNA ile lezyonu tanılandırıp kriyoterapi ile tek vizitte tedavi etmek olduğu düşünülmektedir. Yeni Care HPV testi kaynak kısıtlı ortamlar için geliştirilen 14 kanser genotipini tespit edebilen ve yaklaşık 2.5 saatte sonuç verebilen bir testtir. Çok sayıda örnek aynı zamanda test edilmek üzere tasarlanmıştır ve uygun bir tarama aracı olabilir (GAVI-PAHO-UNFPA-PATH, 2010).

Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı tarafından 2009 yılında Serviks Kanseri Taraması Ulusal Standartları yayımlanmıştır. Tarama planı, 35 yaştan itibaren tüm kadınlara beş yılda bir smear uygulanması, 65 yaştan sonra son iki test negatif ise programdan çıkarılması şeklinde özetlenebilir Ulusal kanser programı 2010-2015 hedefi, hedef grubun %70'inin taranmasıdır. Mutlak hedef 35-40 yaş arası tüm kadınların en az bir kez smear aldırması, ideal hedef ise 35 yaşında başlanacak toplum tabanlı taramadır (Sağlık Bakanlığı, 2009; Özgül, 2010).

3- Tedavi: Tarama testi pozitif bulunduğu tanının kesinleştirilmesi, öncü lezyonların tedavisi (kriyoterapi, lazer, LEEP eksizyon ve servikal konizasyon gibi nispeten basit işlemlerle) uygulanır (Kaya, 2009). İnvaziv kanserde ise hastalığın durumuna göre, lokal eksizyon, elektrokoterizasyon, kriyocerrahi, laser cerrahisi, soğuk koagülasyon, konizasyon, histerektomi gibi cerrahi yöntemler, radyoterapi seçenekleri uygulanır. Anogenital papillomda elektrocerrahi, eksizyon, kriyoterapi, intralezional interferon vb. seçenekler mevcuttur (Kaya, 2009; Yüce, 2010).

4-Palyatif bakım: Yan etkilerin tedavisi, tedavisi olmayan durumlarda genel bakım ve kanserli hasta katılım programlarını kapsar (Kaya, 2009).

Dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan serviks kanserinde, önemli bir fırsat olarak kabul edilen HPV aşısının tamamlayıcı yaklaşım içinde yer almasıyla hastalık yükünde azalma beklenebilir. Ancak kaygı ve engel yaratan pek çok sorunun yanıtlanması, çözümlenmesine gerek vardır. Bu ikilemde karar vericiler kritik bir soruyla yüzyüzedir ve yeni bir aşının rutin bağışıklama programına alınması için karar verme süreci adımlarının izlenmesi toplum sağlığı açısından en akılcı karara ulaşmayı sağlar (WHO, 2005; Houveling, 2010).

1.Gerekli mi? (HPV ilişkili hastalıkların epidemiyolojisi? Halk sağlığı sorunu mu?)

2.Öncelikli mi?(Diğer sağlık hizmeti gereksinimlerine göre önceliği?)

3. Etkili mi? (Laboratuvar ve klinik çalışmaların sonuçları? DSÖ'nün önerisi?)

4.Güvenli mi? (Laboratuvar ve klinik çalışmalar, DSÖ'nün önerisi?)

5. Karşılabilir mi, değer mi?(Aşı maliyeti, program maliyeti, maliyet etkililik?)

Tablo 1. Türkiye'de HPV ilişkili Kanserlerin Kaba İnsidans Hızları* (100.000'de)

	Erkek	Kadın
Serviks kanseri	-	3,9
Anal kanser	0,2-0,3	0,0-0,3
Vulva kanseri	-	0,5
Vajina kanseri	-	0,1-0,2
Penis kanseri	0,0	-
Oral kavite	3,0	1,5
Farenks	0,5	0,3

*Antalya-İzmir (1998-2002)

6. Sürdürülebilir mi? (Aşı bağış olarak alınıyorsa bağış devreden çıktığında ülkenin kendi kaynaklarıyla ve sürekli biçimde sağlanabilir mi?)

7.Destekleniyor mu? (Politik kararlılık, sağlık çalışanları ve toplumun aşıya bakışı nasıldır?)

8.Sırası mı? (Bağışıklama programı yeni bir ilave aşığı kaldırabilecek durumda mı?)

Aşağıda bu konular sırasıyla irdelenmeye çalışılacaktır.

1.Gerekli mi?

Türkiye'de HPV ve İlişkili Hastalıklar: Analitik amaçlarla WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer, Türkiye'yi Batı Asya coğrafik bölgesine dahil etmiştir. Türkiye'de 15 yaş ve üzeri, 25.43 milyon kadın serviks kanseri gelişme riski altındadır. Mevcut verilere göre her yıl 1443 kadın serviks kanserine yakalanmakta, 553 kadın bu hastalıktan ölmektedir. Yaş standardize insidans hızı 100.000'de 4.2 olup dünya geneline göre serviks kanseri görülme hızı en düşük bölgeler arasındadır. Batı Asya grubu ülkeleri içinde 11. sıradadır (WHO-ICO, 2010b; WHO- UNFPA-GAVI, 2009; GLOBOCAN, 2008). Antalya ve İzmir'de kaba insidans hızı 100.000'de 3.9'dur (Tablo 1) (WHO-ICO, 2010 b)

Genel kadın popülasyonunun (normal sitoloji) yaklaşık %1.5'unda HPV enfeksiyonu bulunduğu tahmin edilmektedir. (WHO-ICO, 2010 b)

Türkiye'de HPV DNA ve genotip dağılımı çalışmaları

Tablo 2'de görüldüğü gibi Türkiye'de değişik klinik tablolardaki kadınlarda HPV ve genotip dağılımı yönünden incelemeler yapılmış ve değişen sıklıkta HPV 16 ile 18 tespit edilmiştir. Bu çalışmalara göre, lezyonun ciddiyeti ilerlediğinde HPV birlikteliğinin artması, HPV 16 ve 18'in değişen sıklıkta saptansa da başı çeken genotipler olması dikkati çekmektedir. (Ergünay, 2007; Onan, 2005; Sapmaz, 2003;

Dursun, 2009a; Usubütün, 2009). Güngör ve ark. 94 larenks yassı hücreli kanser vakasında HPV DNA'yı %7.36 (HPV 6,11,67) tespit etmiştir (**Güngör, 2007**). Bir başka çalışmada serviksten alınan örneklerde (1353 kadın) CIN %0.7 sıklıktadır ve bunların tamamı HPV DNA (+) bulunmuştur. Sitolojisi normal olan grupta HPV prevalansı %1.5 bulunmuştur. Grubun tümü için HPV prevalansı düşük olarak değerlendirilmiş, ancak HPV ile CIN arasındaki birlikteliğe vurgu yapılmıştır (**Özcan, 2011**). Türkiye genelinde değerlendirilen genital siğil prevalansı 30-65 yaş kadınlarda 100.000'de 154 bulunmuştur, seçilen tedavi dağılımına da bağlı olarak tekrarlama hızı %15-37'dir (**Özgül, 2011**).

Türkiye'de serviks kanserine katkıda bulunan faktörler incelendiğinde; sigara içme prevalansı kadınlarda %20.5, toplam doğurganlık hızı kadın başına 2.4, oral kontraseptif kullanımı %4.7'dir. HIV prevalansı erişkinlerde (15-49 yaş) bilinmemektedir. Cinsel davranışlar açısından, ilk cinsel ilişki ortanca yaşı, erkeklerde 18 iken kızlarda bilinmemektedir. İlk cinsel ilişkisi 15 yaşından önce olan, 15-24 yaş arası kız ve erkek yüzdesi, erkeklerde HPV yükü bilinmemektedir. Erkek sünneti %80'in üzerinde (**WHO-ICO, 2010b**), kondom kullanımı %14.3'tür (**TNSA, 2008**). Bu rapora göre, serviks kanseri taraması kapsamı tanımlanmamıştır. İki ve dört bileşenli HPV aşılı kullanıma sunulmuş olmakla birlikte ulusal bağışıklama programına girmemiştir (**WHO-ICO, 2010 b**).

Sağlık Bakanlığı Kanser Erken Teşhis ve Eğitim Merkezleri (KETEM) bazı kanser türleri ile birlikte serviks kanseri tarama programlarını da yürütmektedir. Diğer sağlık kuruluşları da taramalarda rol almaktadır. Uygulamaların yaygınlaşması, birinci basamağa dayalı toplum tabanlı hale gelmesi, toplumun da bu hizmete katılımının artması ile önemli bir ivme kazanılmış olacaktır. Haziran 2013'te tüm kadınların taranması ve ikinci tur taramalara geçilmesi hedeflenmektedir. Faz 4'te tüm KETEM'lerin tam kapasite ile çalışması, ülke çapında HPV taraması hedeflenmektedir (**Sağlık Bakanlığı, 2009**).

Sonuç olarak, Türkiye serviks kanseri insidans ve mortalite hızının diğer ülkelere göre çok düşük olduğu bir ülkedir. Yapılan çalışmalarda, genotip dağılımı yönünden HPV aşılarının içerdiği genotipler başı çekmekle birlikte, geniş kapsamlı olarak epidemiyolojik çalışmalarla değerlendirilmelidir.

2.Öncelikli mi? Türkiye'de diğer sağlık önceliklerine göre serviks kanseri ve HPV aşılarının gerekliliği değerlendirilmelidir. Serviks kanseri Türkiye'de tüm yaş grubu kadınlar içinde dokuzuncu (100.000'de 3.9) 15-44 yaş kadınlarda yedinci sıradaki (100.000'de 1.9) kanser türüdür (Grafik 1 ve 2). Tüm kadınlarda serviks kanseri mortalitesi 100.000'de 1.5 olup, tüm kanserler arasında 12. Sırada, 15-44 yaş kadınlarda yaşa özel mortalite hızı ise 100.000'de 0.4 olup, tüm kanserler arasında 11. sıradadır (**WHO-ICO, 2010b**).

Tablo 2. Türkiye'de HPV pozitifliği ve HPV genotip dağılımı (bazı araştırma sonuçları)

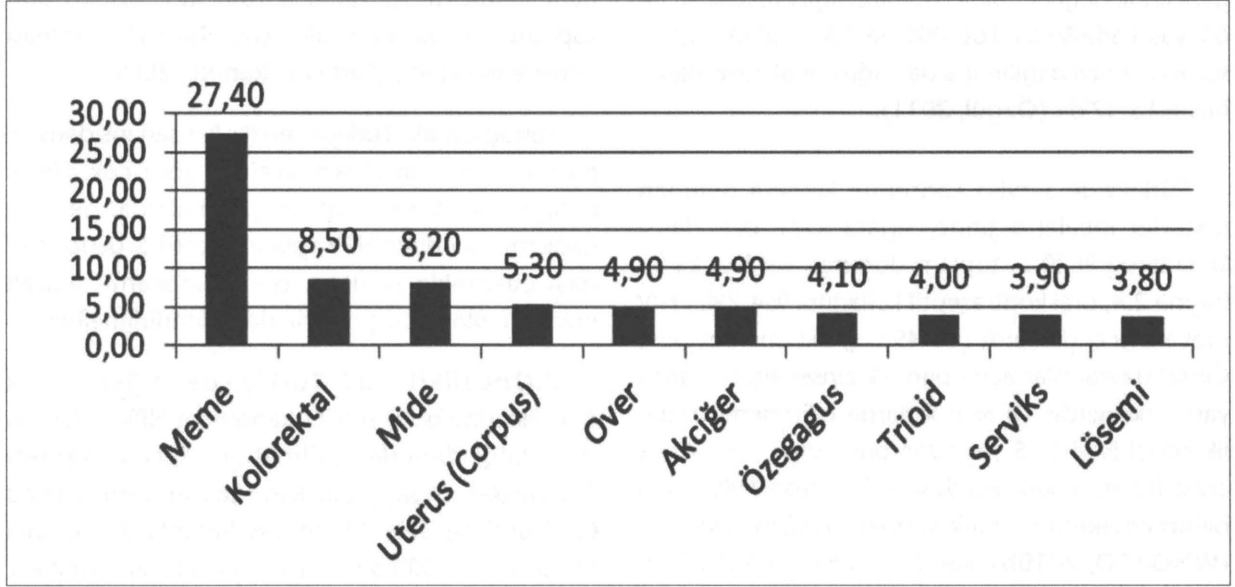
HPV Çalışmaları	Çalışılan grup	HPV (+)	HPV 16	HPV 18	HPV 16 ve 18	HPV 6	HPV 11
Ergünay, 2007 (n=35)	CIN(I,II,III)	%80	%50	%10.7			
Onan, 2005 (n=94)	CIN I	%4.2					
	CIN II	%14.8					
	CIN III	%45					
Sapmaz, 2003 (n=80)	CIN (1,2,3)	%38	%33	%5			
	Kontrol	%7.5	%5	%2.5			
Dursun, 2009(n=403)	Normal smear	%20					
	Anormal smear	%36	%34	%9	%8	%17	%4
Usubütün,2009 (n=248)	Serviks kanseri	%93.5	%64.7	%9.9			

Türkiye Ulusal Hastalık Yükü/Maliyet Etkililik (UHY/ME) Çalışması sonuçlarına göre; kadınlarda tüm yaşlarda, 15-59 yaş grubunda ve 60 yaş ve üzeri grupta ilk 20 ölüm nedeni olan hastalıklar arasında serviks kanserinin yer almadığı görülmektedir (Sağlık Bakanlığı, Başkent Üniversitesi, 2004). Görüldüğü gibi serviks kanseri Türkiye açısından en öncelikli sağlık sorunları arasında yer almamaktadır.

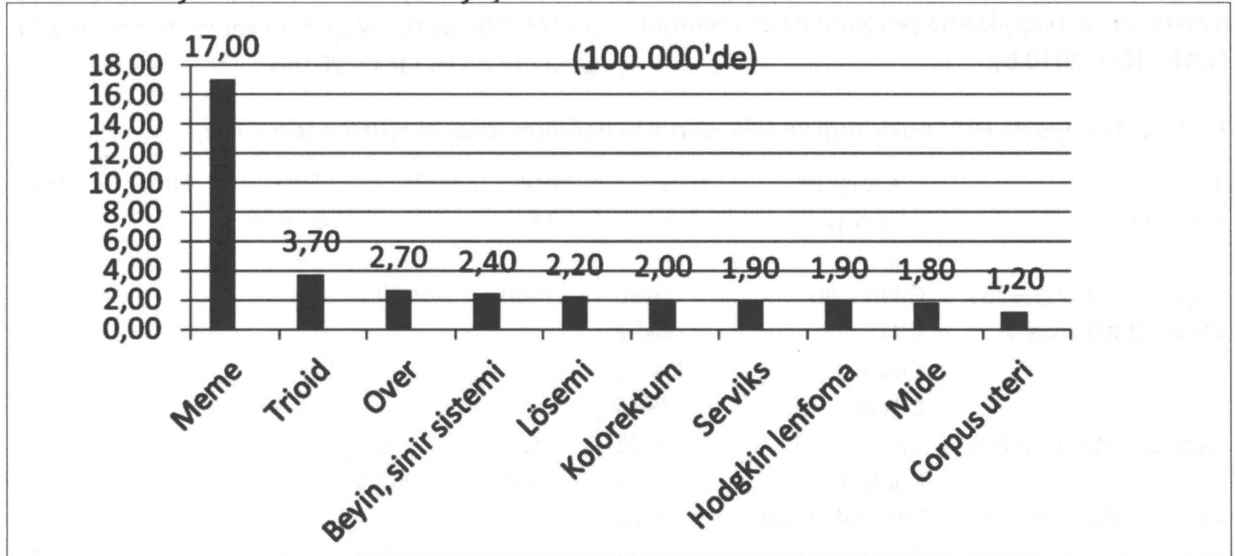
3.Etkili mi?

HPV Aşılarında Klinik Etkililik ve Koruyuculuk Süresi: Aşı korumasının immünolojik eşlikçileri net bilinmemektedir ve serviks kanseri ya da HPV enfeksiyonu onyıllar sonra gelişebilir. Veriler aşılamadan sonra 5-6.6 yıla dek mevcut olup, 3. dozdan sonraki antikor titresi piki azalarak 24 ay

Grafik 1. Türkiye'de kadınlarda görülen kanser insidansları



Grafik 2. Türkiye'de 15-44 kadınlarda yaşa özel kanser insidansları



sonra ilk dozdan sonraki antikor düzeyine inmektedir. Geometrik ortalama antikor titresi, dört bileşenli aşı için 10-15 yaş adolesanlarda, 16-23 yaş kadınlardan, iki bileşenli aşı için ise 15-25 yaş kadınlardan daha yüksektir (WHO, 2009a).

9-15 yaş aşıları kadın ve erkekleri 18 ay izleyen randomize kontrollü bir çalışmada dört bileşenli aşının son dozundan bir ay sonra serokonversiyon %99.5, 18 ay sonra %91.5 bulunmuştur (Somsubhra, 2010). Serokonversiyon sürmekte ancak geçen birkaç yıl içinde anlamlı düşüşe uğramaktadır (Dede, 2010). HPV aşıları immunojenitesi immünsistemi baskılanmış hastalarda, HIV enfekte, malarya, Hepatit B gibi hastalığı olanlarda değişebilmektedir (Somsubhra, 2010).

Çok sayıda araştırmada aşıların HPV ilişkili anogenital lezyon, enfeksiyon ve CIN'e karşı etkililiği gösterilmiştir. Halen iki bileşenli aşı için koruyucu etki süresi 6.4 yıl, dört bileşenli aşı için 5 yıl (gözlem periyodları boyunca) olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların sürmesi ve rapel doz gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi gerekir (Somsubhra, 2010; WHO, 2009 a) Aydınlatıcı sonuçlar aşıları ancak uzun bir periyot izlendikten sonra ortaya çıkacaktır. Finlandiya'da 22000 genç kadın en az 15 yıl süre izlenecektir. Aşının serviks kanseri olgularının %70'ini önlemesi beklenen etkisidir ve en erken 20 yıl sonra ölçülebilir (Dede, 2010).

Model öngörülleri, genç adolesan kızlarda aşılamanın (10-13 yaş) aşı ilişkili HPV tipleri ile serviks kanserini eğer kapsayıcılık yüksekse (%70'ten fazla) azalttığı ve aşıya bağlı korumanın en az 10 yıl sürdüğü şeklindedir. Aşılamanın en büyük etkisi genç adolesan kızların kapsamının büyüklüğü ile beklenebilir. Erkeklerin aşılmasının serviks kanseri üzerine daha sınırlı etkisi olduğu çoğu modelde tahmin edilmektedir (WHO, 2009a). Üretici firmanın desteklediği yeni bir araştırma sonucunda erkeklerde aşının, aşı genotipi HPV ilişkili hastalıklara yönelik etkililiğinin yüksek olduğu belirtilmektedir (Giuliano, 2011). ACIP erkeklerin de HPV ile aşılmasını önermekte, 2012 aşı takviminde

şematize etmektedir (MMWR, 2012). HPV aşılarının kızlarda uygulanması tartışmaları sürerken ve çok yönlü bilimsel kanıtlar ışığında bu aşıların programa alınması gerekirken, erkeklerde de aşının önerilmesi şaşırtıcı olduğu kadar, bu denli hızlı kabulün bir pazarlama başarısı olduğunu akla getirmektedir.

Yanıtlanmamış sorulara ve bilinmezlerle rağmen, aşının sadece birkaç yılda yaklaşık 100 ülkede, hatta çok düşük tarama kapsayıcılığı olan Etiyopya gibi ülkelerde bile önerilmesinden, sezgi ve duygulara dayalı bir etkileme olduğu anlaşılmaktadır. Kanser korkulan bir hastalık olup, HPV aşısının kanser ölümlerini azaltmada belki en iyi yaklaşım olduğuna inanılmaktadır. Oysa gerçekler daha karmaşıktır; aşı HPV 16 ve 18'e karşı %99 koruma sağlarsa (bu genotipler kansere neden olan HPV enfeksiyonlarının %70'idir) ölümlerde %69 azalma beklenebilir. Bu hız etkililiği azaltabilen dozlar arası kayıplar gözetilmeden yapılan bir tahmindir. Goldie ve ark'nın makalesinde, aşı programının her adımda %15 kayıpla (ilk dozda %100 olan aşılamanın 3. dozda %72 kapsayıcılıkla) tamamlanacağı belirtilmektedir (Goldie, 2005). Oysa bir VIA programı %90 prekanseröz lezyonları tespit ederken, VIA ve kriyoterapi kombinasyonu kanser ölümlerinin %76'sını önleyebilir. Kriyoterapi için kür hızı %85'tir. Bu nedenle HPV aşısının tarama ve tedaviden daha etkili olduğu şeklinde otomatik bir değerlendirme yapılmamalıdır (Maine, 2011). Nitekim İngiltere'de ulusal HPV aşılama programı 2008'de 12-13 yaş kızlara başlanmış, ilk dozu %87'si, toplam üç dozu %70'i almıştır. ABD'de Byorken 2009 çalışması, ulusal programda en az bir dozu hedef grubun %37'sinin, üç dozun tamamını %18'inin aldığını göstermektedir. Avustralya 11-12 yaş kızları hedef almıştır, aşılama kapsamı %80'dir (Somsubhra, 2010).

HPV Aşıları ile ilgili çalışmalar şu sorulara hala yanıt aramaktadır:

- Minimum koruyucu antikor düzeyi
- Daha az dozlu şema etkililiği
- Rapel doz gereksinimi
- HPV'nin diğer aşılarla kombine edilmesi

- HPV aşı kabul edilebilirliği konusunda toplumlara özgü incelemeler

- Uzun dönem güvenlik ve etki değerlendirmesi
- Erkeklerde aşı etkililiği
- Terapötik aşılardan etkililiği
- Maliyet etkililik

- Daha fazla serotip içeren aşılardan etkililik, güvenlik ve maliyeti: GLOBOCAN tarafından 2002'de yayınlanan tahmini değerlere göre oktavalar bir aşının çapraz koruma ya da replasman (aşı içinde yer almayan tiplerin elimine edilen tiplerin yerine geçmesidir) hesaba katılmadan serviks kanseri insidansını %88 azaltabileceği tahmin edilmektedir. (WHO-PATH-UNFPA, 2007; WHO, 2009a; Dede, 2009).

Yürütülen çalışmalara göre HPV antikor titreleri zaman içinde önemli düzeyde düşmekte, ancak aşılardan izlendiği süre kadarıyla (en az beş yıl) yüksek etkililik göstermektedir. HPV aşılardan etkilidir, ama yukarıda da değinildiği gibi koruyuculuğun ne kadar süreceği bilinmemektedir. Öte yandan kapsayıcılık yüksek olmadığına, hedeflenen toplumsal etki yakalanamaz.

4. Güvenli mi? 2007'de DSÖ her iki aşının güvenli olduğunu belirtmiştir. 2008'deki sörveyans çalışmasında da güvenli olduğuna dair kanıtlar değişmemiştir. HPV bağışıklaması ile en sık rastlanan yan etkiler; ağrı, kızarıklık, şişlik, yorgunluk, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, gastrointestinal semptomlar ve ateştir (WHO, 2009a, Somsubhra, 2010). Ciddi yan etkiler bronkospazm, gastroenterit, baş ağrısı, hipertansiyon, vajinal kanama, enjeksiyon bölgesinde ağrı, tromboembolik olay, vagal senkop ve anafilaksidir. Genel güvenilirlik değerlendirmesinde aşı ve plasebo grubundaki ölümler incelendiğinde ölüm nedenleri aşıya bağlanmamıştır. Her iki aşıda da benzer sonuçlar görülmüştür (Dede, 2010). Aşı sonrası istenmeyen yan etkileri izleme sistemi 100.000'de 0.1 sıklıkta dört bileşenli aşıya bağlı anafilaksi kaydetmiştir. Avustralya'daki çocuklarda dört bileşenli aşıya karşı beklenenden daha fazla anafilaksi raporlanmış olup,

nedenleri üzerine araştırmalar sürmektedir. Senkop hızı beklenenden hafif yüksektir bu yüzden, aşılardan 15 dakika gözlem altında tutulmaları önerilmektedir. CDC aşıyla ilişkili yan etkilerin %5'ini ciddi olarak nitelendirmektedir (Somsubhra, 2010; Wong, 2010). Aşılardan tüm bireylerin %0.1'inden azında aşıya bağlı istenmeyen olaylar görülür (WHO, 2009a). Aşı güvenliğini farklı çalışma kaynaklarını değerlendirerek ele alan bir makalede, öncekilere benzer güvenlik profili elde edildiği vurgulanmaktadır (Labadie, 2011)

Kontrendikasyonlar: HPV aşılardan ilk doz aşı sonrası ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olanlara verilmemelidir. Bazı ülkelerde ciddi bazı hastalık ve ateşli hastalık durumlarında erteleme önerilmektedir. Gebelerde ve emzirenlerde önerilmemektedir (WHO, 2009a).

HPV aşısı istenmeyen etki izleme çalışmalarının sonuçlarına göre güvenlidir. Yeni bir aşı olması nedeniyle uzun vadede yan etkiler, toplumdan topluma değişen yan etkiler yönünden aşı sonrası yan etki izleme çalışmalarının sonuçları takip edilmelidir.

5. Karşılabilir mi? Bu sorunun yanıtı için dünyada çeşitli maliyet-etkililik modelleri çalışılmıştır. Bu modeller, kesin olmayan tahminlere ve parametrelere dayandığı için dikkatle açıklanmalıdır. Genelde modeller kapsayıcı programların, serviks kanseri taramaları, anormal sonuç sonrası izlem, prekanser ve kanserin tanı ve tedavisi ile ilgili maliyeti azalttığını göstermektedir. GSMH'nın yüksek olduğu bölgelerde HPV aşılama programlarıyla pap smear izlem maliyet etkili saptanmıştır. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde HPV aşılamanın, bir kız için üç doz aşı ve program maliyeti 10-25 Dolardan daha az ise maliyet etkili olması beklenebilir (WHO, 2009a).

HPV aşılama programı, taramanın daha geç başlamasını, daha geniş aralıklarla yapılmasını ve kaynakların etkili kullanılmasını sağlayabilecektir. Çeşitli stratejilerin maliyet etkililiği arasında 12 yaşında aşının, 25 yaşında taramanın başlamasının, yaşam boyu kanser riskini hiçbir müdahale

yapılmamasına göre %94 azaltacağı ve en etkili strateji olacağı belirtilmiştir. Avrupa'da HPV aşısı mevcut tarama programlarıyla birlikteyse (başlangıçtan yaklaşık 10 yıl sonra rapel doz gereksinimine bağlı olarak) maliyet etkili bulunmuştur (Somsupra, 2010).

Maliyet etkililik değerlendirme modellerini karşılaştıran bir çalışmada, aşının koruyuculuk süresi, aşı ücreti ve HPV prevalansı maliyet etkililiği belirleyen önemli faktörler olarak saptanmıştır. Modellerin çoğunluğu maliyet etkililik oranını hastalığa bağlı kazanılan yaşam yılı başına 1000-2000 Dolar olarak bulmuştur (Jit, 2011). HPV aşılması düşük gelir düzeyli ülkelerde cinsel aktif kadınlara önerilmemekte, erkeklerin aşılması konusunda ise kaynakları erkek kız arasında dağıtmaktansa, daha fazla kızı HPV aşısı ile aşılamanın hedeflenmesi önerilmektedir. HPV 16-18 ilişkili kanserlerin sadece %7'si erkeklerde, bazı uzmanlar 'her iki cinsin aşılması da kadınlara yarar sağlar, çünkü kadınlar erkek cinsel partnerleri nedeniyle enfekte olmaktadır' derken bilgisayar modelleri bu yaklaşımın maliyet etkili olmadığını göstermektedir (Cervical Cancer Action, 2007).

Aşı pazarı: Dünyada toplam 3.425.790.000 10 yaş ve üzeri kadının 291.740.000'u 10-14 yaş grubundadır (WHO-ICO, 2010a). Hedef popülasyon olan 11 yaşında kız sayısı gelişmekte olan ülkelerde 52.5 milyon, gelişmiş ülkelerde 6.5 milyondur (IAVI-PATH, 2007) Talep yönünden düşük ve orta gelirli ülkelerde kamu sektörü üreticiler için devasa bir pazardır (WHO-GAVI-UNFPA, 2009). Dünya HPV aşısı satış hacminin 2012 yılında 4 milyar dolara ulaşması beklenmektedir (Visiongain, 2007).

WHO/UNICEF küresel bantlama stratejisine göre C ve D bandı yardım olmadan kendi gereksinimini karşılayabilecek ülkeler olarak nitelendirilmiş olup, Türkiye C bandında hedef pazar ülkelerden biri durumundadır. Hedef pazar durumuna düşmeden aşılama programı ile ilgili kararlar almak açısından nesnel çalışma sonuçlarına gereksinim vardır. Aşıların sağlanmasında maliyet ve diğer güçlükler, aşı üretiminde yüksek teknolojiye ve tekelleşmeye

yönlendiren yasal düzenlemeler, gelişmekte olan ülke gereksinimlerini gelişmiş ülkelerin belirlemesi, HPV aşısı örneğinde olduğu gibi pahalı aşılardan pazara girmesi aşının kamuda üretilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Her ülkenin kendi aşısını üretmesi en maliyet etkili yoldur ve Türkiye'nin de aşı üretimini kendi sağlamak konusunda kararlı olması ve olanakları seferber etmesi kritik önem taşımaktadır (Saçaklıoğlu, Armağan, 2003; Türk, Döner, 2003; Gürsoy, Davas, 2003)

Türkiye'de hastalık yükü ve HPV aşılmasının maliyet etkililiği yönünden epidemiyolojik kanıtlara gereksinim vardır. Aşığı nesnel kanıtlara dayalı uygulayan bazı ülkelerde hastalık hem önemli bir sağlık sorunu, hem GSMH nedeniyle maliyet etkili bir yaklaşım olduğu için uygulamaya geçilmiştir. Dünyada aşı ile ilgili sorular ve ülkemize özel veriler açısından eksiklikler sürerken, üstelik maliyeti de böylesine yüksek iken, HPV aşısı Türkiye için karşılanabilir bir aşı değildir.

6.Sürdürülebilir mi? Bağışlarla başlatılan bağışıklamanın sürdürülebilirliği de maliyet göz önüne alındığında kaçınılmaz bir endişe yaratmaktadır.

HPV aşılmasına karar verildiğinde, yüksek kapsama oranını başarmak zorunludur. Bazı az gelişmiş ülkelerde Sağlık Bakanlığı ve çeşitli organizasyonlar HPV aşısı uygulanabilirliğini tespit için pilot projeler geliştirmiş, bu projelerin çoğu bağış aşılarla yapılmıştır. GAVI Alliance bir kamu özel ortaklığıdır ve en fakir ülkelere HPV aşısı bağışı sağlamaktadır (Bill ve Melinda Gates Vakfı desteğiyle). PATH dört ülkede (Uganda, Vietnam, Peru ve Hindistan) HPV aşısı programa yerleştirme çalışmasıyla, HPV'nin daha yaygın sunumuna rehberlik edecek deneyim sağlamayı hedeflemektedir (IAVI, PATH 2007). GAVI ve ortaklarının asıl ilgi alanı yeni aşılarıdır. Oysa aşıların yerel üretimi için destek sağlaması ve öncelikle geleneksel aşı kapsayıcılığının artması düşük ve orta gelir düzeyli ülkeler açısından daha önemlidir (Kumar, Puliye, 2007). Bazı az gelişmiş ülkeler de gönüllü kuruluşlar ile ulusal HPV aşılama

programlarına başlamıştır. Bu programlardan alınan derslerin ülke programları geliştirmede stratejik yardımı beklenmektedir. Örneğin kızların okulda aşılması Peru, Uganda ve Vietnam'da etkili ve kabul gören stratejidir. Ancak okula gitmeyen diğer kızlar için ilave çabalar harcanmalıdır.

PATH yürüttüğü çalışmalarda, farkındalığın düşük olduğunu, aşı hakkında daha fazla bilgi verildiği zaman olumlu düşüncelerin arttığını, HPV cinsel ilişki bağlantısının önemli bir bariyer olarak görülmediğini belirtmiştir. Aşı kapsayıcılığı okula dayalı programlarda %80'e ulaşmıştır. Uganda'da 'çocuk aşı günleri' ile aşı uygulaması en maliyet etkili hesaplanmış, Peru'da uzun ve karmaşık 'bilgilendirilmiş olur formu' aşı kabulünde engel olarak ortaya çıkmıştır. Adolesan sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesi, HPV aşı başvurusunun fırsat olarak değerlendirilmesi, ülkede yaygın hastalıkların ulusal kapasite ve önceliklere bağlı tercihlerle oluşan, adı 'HPV plus paketi' olarak anılan bir dizi müdahalelerle daha maliyet etkili olabileceği belirtilmekle birlikte, henüz bununla ilgili kanıt yoktur. Hem bir hak olduğu için, hem de aşılama bilgisi verirken annelerde talep artabileceği için serviks kanseri koruma ve kontrol programı güçlendirilmelidir. HPV aşısının 'kansere aşı' olarak mı, 'cinsel yolla bulaşan hastalık aşı' olarak mı tanıtılması gerektiği konusunda açık ve tutarlı bir tutum yoktur. Kültürel yapı, hedef grup ve program kapsamına göre seçim yapılabileceği ifade edilmektedir. Olasılıkla her ikisi de kullanılmakta, sağlık çalışanları 'HPV aşısı' demeyi tercih etmektedir (WHO-GAVI-UNFPA, 2009). Ancak aşının kabul edilebilirliğini artırmak için kanser aşısı şeklinde tanıtılması, eksik ve yanlış bilgilenmeye neden olabilir.

Aşı binlerce hayat kurtarmayı vaat etmektedir ancak piyasadaki en pahalı aşıdır. Üç doz için ücreti 360 dolar olup, doktor viziti maliyeti de eklenirse, gereksinimi olan herkesin ulaşamayacağı bir durum ortaya çıkarmaktadır. Genelde geleneksel aşılarla ilgili maliyetin tam aşılı bir çocuk için 3-31 dolar arasında değiştiği belirtilmektedir (IAVI, PATH, 2007). Üretici firma temsilcisi dört bileşenli aşının üretimi karmaşık bir aşı olduğunu, ancak böylesine

pahalı olmasının asıl nedeninin kişisel ve toplumsal değeri olduğunu, HPV ilişkili hastalıkların 5 milyar dolar civarındaki maliyetini göz önüne aldıklarını ifade etmektedir. Nüfus verilerine göre aşı pazarının ABD'de 11-26 yaş tüm kadınlara uygulanması halinde 11 milyar dolara ulaşacağı öngörülmektedir (Sherman, 2007). Çeşitli koşullarda gelişmekte olan ülkeler için ücret azaltmasına başlansa da, fiyatlar hala yüksektir ve yakın gelecekte pazara yeni bir üreticinin girmesi beklenmemektedir (WHO-GAVI-UNFPA, 2009). Sonuç olarak bağış şeklinde başlatılsa bile aşının maliyeti sürdürülemezdir.

7. Destekleniyor mu? HPV enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan bir hastalık (CYBH) olduğundan yaşam biçimi tercihleri ile sıkça birliktedir ve özel bir davranış biçimi olmaksızın bulaşabilen; örneğin solunum yolu ile bulaşan kızamık gibi hastalıklardan farklıdır (Zimmerman, 2006). Bu nedenle, kültürel özelliklere bağlı olarak, toplumun ve çeşitli kesimlerin HPV aşılmasına bakış ve tutumunda farklılıklar ortaya çıkabilir.

Aşılamanın 9-12 yaşlarda başlaması çocuk bakıcıları ve ebeveynler arasında farkındalık ve bilgi düzeyini oldukça önemli kılmaktadır. Rosenberg, dört ülkede yürütülen çalışma ve analizlere göre (Uganda, Vietnam, Peru ve Hindistan) kanser hakkında belli bir anlayışın olduğu, ancak serviks kanseri, HPV ve HPV aşıları hakkında bilgi ve farkındalığın zayıf olduğu sonucuna varmıştır. Çeşitli gruplar arasında öncelikler, gelenekler, gereksinimler, inançlar, kültürel özellikler açısından farklar vardır. Jessica Hughes ve arkadaşları eğitim, ırk, gelir, cinsiyet ile HPV ve HPV aşıları farkındalığının değiştiğini göstermiştir (Somsbhra, 2010). Jinekologları da içeren sağlık çalışanlarının ve toplumun neredeyse HPV hakkında hiç bir şey bilmemesine rağmen, kanserin ve fatal bir durum olduğunun yaygın bilinmesi gerekçe gösterilerek, Peru'da, Uganda'da HPV aşısı serviks kanserine karşı koruyan aşı olarak tanıtılarak kapsayıcılığı artırılmıştır (Bingham, 2009). Hindistan'da karar vericiler, sağlık hizmeti sunucuları, ebeveynler, adolesanlar HPV aşıları hakkında farkındalık ve bilgi sahibi ise ve aşı etkili, güvenli, uygulanabilir, erişilebilir özellikleri taşıyorsa aşılama olumlu karşıladıklarını belirtmişlerdir (Jacob, 2010).

Ebeveynlerin 'cinsel yolla bulaşan enfeksiyona karşı aşı, kız çocuklarını erken cinsel deneyim yaşamaya iten bir neden olur mu' şeklinde bir korkusu vardı ve bazı dini liderler de bu görüşte birleşiyordu, ancak genel olarak toplum aynı reaksiyonu vermemiş aşığı bir antikanser müdahalesi olarak değerlendirmiştir (**Cervical cancer action, 2007**). Ayrıca aşı kadın fertilitatesini kontrole yönelik bir girişim olarak algılanabileceği, bilgi karmaşası ortaya çıkma olasılığı nedeniyle bu konuda amaçları net ve açık anlatmak önemli bulunmuştur (**PATH, 2005**).

Türkiye'de sağlık çalışanlarının HPV aşısı hakkında bilgi ve tutumlarını değerlendiren bir araştırmada, sağlık çalışanları arasında hekimlerin HPV, serviks kanseri ve HPV aşılı ile ilgili farkındalığı, bilgi düzeyi, diğer çalışanlarına göre daha yüksek bulunmuştur ve hekimler çocuğuna aşı yaptırmak konusunda daha olumlu düşünmektedir. Aşılama olumlu bulmayanlar buna neden olarak; aşı ile ilgili belirsizlikleri, yan etkileri, maliyeti ve diğer nedenleri göstermiştir (**Naki, 2010**). Çocuk hekimlerine HPV hakkında görüşü sorulduğunda %76.9'u aşının etkili olduğunu düşünmekte, %91.1'i aşılama önermektedir. Önermeyenler ise, buna gerekçe olarak ilk sırada aşının maliyetini (%76.9), ardından aşılamanın riskli cinsel davranışlara neden olma olasılığını göstermişlerdir (**Yıldırım, 2009**). Hemşirelik öğrencilerinin %37'si HPV'nin cinsel yolla bulaşan hastalık nedeni olduğunu bilirken, yaklaşık üçte biri de serviks kanserine neden olduğunu bilmiştir. HPV aşısının serviks kanserine karşı kullanıldığını bilme oranı sadece %16'dır (**Taş, 2010**). Dursun ve ark.'nın 1434 kadın ile yürüttüğü çalışmada %45'i HPV'yi duyduğunu, %40'ı serviks kanseri ile HPV ilişkisini bildiğini, %70'i kendisi, %64'ü kızı, %59'u oğlu için aşığı kabul edebileceğini belirtmiştir (**Dursun, 2010b**).

Serviks Kanseri ile İlgili Alt Kurul raporunda, cinsel aktif kadına aşının hasta ile doktor arasında verilmesi gereken bir karar olduğu, önceliğin organize taramalar olması gerektiği, aşının 11-12 yaşta başlaması, 13-26 yaşta yakalama bağışıklaması, 0,1. veya 2 ve 6. ay aşılama yapılması, ebeveynlerin bilgilendirilmesi, aşının birinci basamak, hekim,

çocuk hekimi, KETEM'lerde uygulanması, toplumda geleneklerin tartışılması, gebelere yapılmaması, uzun dönem yan etkilerin izlenmesi ve bildirilmesi, taramanın aşıllarda aynen devam etmesi gereği vurgulanmıştır (**Sağlık Bakanlığı, 2008**).

8.Sırası mı? : Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması verilerine göre 2008 yılı itibariyle 15-26 ay bebeklerde tam aşıllık oranı %80.5, Doğu bölgesinde %64.3'tür. Bu nedenle öncelikle yapılması gereken Genel Bağışıklama Programındaki aşılamanın uygulanma oranlarının yükseltilmesidir (**HÜNEE, TNSA-2008**).

VENICE projesi: 2006-2008'de 27 AB üyesi ve 2 EEA/EFTA üyesi ülke katılımıyla başlamıştır. Amaçları; aşılama programında çalışan uzmanların işbirliği, deneyim ve uzmanlıklarını paylaşması, aşılama programları, kapsayıcılığı ve iki yeni ruhsatlı aşı (HPV ile Rota virus aşılı) için programa entegrasyon sürecini izlemektir. Sonrasında yeni bir aşama ile bağlantılandırılmıştır (Venice II projesi). Bu aşamaya 29 ülkenin tamamı katılmış, Aralık 2010'de Avrupa ulusal bağışıklama programlarında Rotavirus ve HPV aşısı uygulaması konusunda ülkelerin durumu, karar alma süreçleri final raporu yayınlanmıştır (**VENICE, 2010**).

HPV Aşılmasının Programa Alınması Konusunda DSÖ'nün Görüşleri: DSÖ küresel ölçekte serviks kanseri ve diğer ilişkili hastalıkların halk sağlığı problemi olduğu göz önüne alınarak, HPV aşılmasının ulusal bağışıklama programlarına dahil edilmesinin, ilişkili hastalıkların azaltılmasının bir halk sağlığı önceliği olduğunu belirtmekte, bölge ve ülke ölçeğinde ise aşı tanıtım programının uygunluğunun, sürdürülebilir finansmanın sağlanmasının, aşılama stratejilerinin maliyet etkinliğinin göz önüne alınmasını önermektedir. Primer hedef popülasyonun, ilgili toplumun verilerine göre cinsel aktiviteye başlama yaşına dayalı olmasını, olasılıkla 9-13 yaş kızlar olmasını ve bu grup kızlara ulaşma kolaylıkları sağlanmasını önermektedir. Erkeklerle HPV aşılması önerilmemektedir çünkü aşılama stratejileri %70 üzeri kapsayıcılıkla başarılı sayılır ve kızlarda bu kapsayıcılık düzeyini başarmak, erkeklerin de aşılansından daha maliyet etkilidir. Her iki aşının

Tablo 3. VENICE II Kapsamındaki Ülkelerde HPV Aşısının Ulusal Programa Entegrasyonu (VENICE 2010 rapor)

HPV Aşısı Entegrasyonu (29 ülke)	Mevcut durum
Ulusal Danışma Kurulu önerisi	21 ülke
Ulusal aşı programına entegrasyon	18 ülke
Yakalama programı uygulama	9 ülke
Hastalık yükü projesi	12 ülke
Matematik modelleme	11 ülke
Ekonomik değerlendirme	23 ülke
Sağlık teknoloji değerlendirmesi	6 ülke
Erkekleri de kapsama alan	1 ülke(Avusturya)
Hedef populasyon yaşı	
12	8 ülke
11	1 ülke
13	1 ülke
14	1 ülke
Yaş aralığı tanımlayan	8 ülke
Finansman	
Ulusal sağlık sistemi ve sosyal sigorta programı	15 ülke
Kısmen ulusal sağlık sistemi ve sigorta programı (kısmen cepten ödeme ya da özel sigorta)	2 ülke
Tümü cepten ödeme	1 ülke
Altyapı	
Birinci basamak	11 ülke
Okul sağlığı hizmetleri	8 ülke
Özel doktor	7 ülke
Özel klinik	1 ülke
Aşı izleme sistemi kurulması	13 ülke
Üç doz aşı kapsayıcılığı	%17-81
Yakalama programı kapsayıcılığı	%29-73
Aşı tercihi	
Dört bileşenli	6 ülke
İki bileşenli	9 ülke
Kararı kendilerine bırakan	3 ülke
Programa alma kararında etkili faktörler	Aşı etkinliği Aşının güvenli bulunması Uygun maliyet etkililik oranı Sosyal istek,Diğer
Programa almama kararında etkili faktörler	Maliyetin yüksek olması ve finansman sorunu Koruma süresinin belirsizliği Rapel doz gereksiniminin belirsizliği Mevcut tarama programı kapsayıcılığına olumsuz etki beklenmesi Gözlenen kanser insidansı üzerine etkinin uzun zaman alması Programa entegre etmede zorluk(hedef yaş grubu, üç doz uygulamanın devamlılığı) Aşı güvenliği ile ilgili konular
Doz başına ücret	UK 92.5 Euro - Avusturya 191 Euro İki bileşenli aşı tüm ülkeler ort. 131.9 Dört bileşenli aşı tüm ülkeler ort. 136.4 Euro

arasında seçim konusu ise HPV ilişkili hastalıklardan hangisinin toplumda öncelikli olduğu bilgisine dayanmalıdır (**Cervical Cancer Action, 2007; WHO, 2009a; Jit, 2011**).

Sonuç

Türkiye'de serviks kanseri insidansı ve mortalitesi diğer ülkelere ve dünya geneline göre düşük olup, dünya ölçeğinde en az sıklıkta görülen ülkeler arasındadır. Serviks kanseri Türkiye'de kadınlar arasında görülen ölüm nedenleri açısından ve kadın kanserleri açısından geri plandadır. HPV aşılmasının Türkiye açısından maliyet etkililik değerlendirmesi yapılmamıştır. Aşının toplumun değişik kesimlerinde nasıl karşılandığı ve desteklenip desteklenmediği yönünden sınırlı sayıda ve belli gruplarda yürütülmüş çalışmalar vardır.

HPV aşısı serviks kanserlerinin %70'ine neden olan genotipleri kapsayan şu anki bilgilere göre en az beş yıl koruyuculuğu olan ve güvenli bir aşıdır. Ancak aşı tarama gereksinimini ortadan kaldırmamakta, halen yanıtı aranan sorular ve maliyeti nedeniyle kaygı yaratmaktadır. Buna karşın pek çok ülkede HPV aşılmasına geçiş hızlı seyretmektedir. Aşı ile ilgili değişen küresel koşullarda hedef pazar durumuna düşmemek ve kaynakları akılcı kullanmak, bunu yaparken de bilimsel kanıtlara dayanmak gereklidir. Taramaların maliyet etkili, insidans ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır, tarama gereksinimi ortadan kalkmadığına ve Türkiye'de bu konuda yetersizlikler olduğuna göre, öncelikle bu yetersizlikler giderilmeli, hedefler gerçekleştirilmelidir. Mevcut sağlık sistemi içinde koruyucu hekimlik uygulamaları ve taramalar ile ilgili ilkelerin, uygulamaların açıklığa kavuşması gereklidir. Toplum hastalık hakkında bilinçlendirilmeli, toplum tabanlı tarama yaygınlaşmalıdır. Konu bütüncül kadın sağlığı yaklaşımı içinde ele alınmalı, cinsel yolla bulaşan tüm hastalıklardan korunmaya yönelik güvenli cinsel davranış eğitimi verilmelidir.

Hastalık yükü, genotip dağılımı, maliyet etkililik, desteklenme durumu gibi konularda ülkemize özgü

yeni ve kapsamlı araştırmalar yürütülmelidir. Dünyada aşı ile ilgili çalışmalar ve HPV aşısını rutin programa dahil eden ülkelerin deneyimleri izlenmelidir.

Sağlık hizmetlerinde koruma elbette üstündür, ancak pek çok sağlık sorunu ve risk faktörlerine yönelik müdahaleler arasında nesnel kanıtlara dayalı olarak seçim yapmak, öncelikli gereksinimleri belirlemek ve kaynakları önceliklere göre dağıtmak toplum sağlığına en adil, en optimum yararı sağlamak açısından önemlidir ve gereklidir. Mevcut veriler, aşı hakkındaki kaygılar ve Türkiye'de nesnel kanıtların yetersizliği nedeniyle, HPV aşılması Türkiye'de bugün için gerekli ve öncelikli değildir.

KAYNAKLAR

Ballegooijen M, Marle EA, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habbema F. (2000) "Overview of important cervical Cancer screening process values in EU countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost effectiveness" *European Journal of cancer*, 36:2177-2178.

Cervical Cancer Action, 2007 ACS, AVAC, Cancer Research UK, FIGO, IPPF, PATH, PAHO, UICC. Strategies for HPV Vaccination in the developing world. http://www.rho.org/files/CCA_HP_vaccination_strategies.pdf Erişim Tarihi: 05.01.2012

Bilir N. (2007) "Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı", HASUDER Teknik raporları, No:03.

Bingham A, Janmohamed A, Bartolini R, Creed-Kanashiro MC, katahoire AR, Khan I, Lyazi I, Menezes L, Murokora D, Quy NN, Tsu V. (2009) "An approach to formative research in HPV vaccine introduction planning in low resource setting", *The Open Vaccine Journal*, 2:1-16. http://www.rho.org/files/PATH_TOVJ_HP_vformative_research_2009.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

Dede M (2010) "Profilaktik HPV Aşıları:güncel yaklaşımlar", *Gülhane Tıp Dergisi*, 52;148-156.

Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşcu E, Ayhan A. (2009) "Human Papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit", *BMC Infectious Disease*, 30(9):191

Dursun P, Altuntaş B, Kuşcu E, Ayhan A. (2009) "Women's knowledge about human papillomavirus and their acceptance of HPV vaccine" *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49:202-206.

Ergünay K, Mısırlıoğlu M, Fırat P, Tuncer ZS, Yıldız I, Ustaçelebi S. (2008) "Detection and typing of humanpapillomavirus by polimerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities", *Microbiyol Bul.*, 42(2): 273-82.

Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. (2008) "Coverage of servical cancer screening in 57 countries:low average levels and large inequalities" *PLoS Med.* 5(6):e132

GAVI Alliance, PAHO, UNFPA, PATH. (2010) "Progress in preventing cervical cancer:Updated evidence on vaccination and screening", *Outlook* 7:2 http://www.rho.org/files/PATH_outlook_27_2.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldston S, Mreira E, Penny ME, Carlos A, Eftyhia V, Harald M, Heiko J, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Brian J, Marshall B, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Güriş D. (2011) Efficacy of quadrivalent HPV Vaccine against HPV infection and disease in Males", *The New england Journal of Medicine* 364(5):401-411

GLOBOCAN, IARC (2008) World age-standardized incidence rates of cervical cancer. 2008 <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp> Erişim tarihi: 01.03.2012

Goldie S, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, Wright TC. Alliance for cervical cancer prevention cost working group.(2005) "Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries". *N.Engl J Med*, 353(20):2158-2168.

Gürsoy ŞT, Davas A. (2003) "Aşının ekonomipolitiği", *Toplum ve Hekim*, 18(5):348-354.

Güngör A, Cincik H, Cekin E, Doğru S, Dursun E (2007) "Human papillomavirus prevalence in laryngeal squamous cell carcinoma", *J Laryngol Otol*, 121(8): 772-4

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2008) *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*.

Houweling H, Verweij M, Ruitenber EJ (2010) "Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes" *Vaccine*, 28:2924-2931

IAVI, PATH. (2007) "HPV Vaccine Adoption in Developing Countries. Cost and financing issues", http://www.rho.org/files/IAVI_PATH_HPV_financing.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

Kumar A, Puliyel J.(2007) "GAVI Funding and assesment of vaccine cost-effectiveness", *Lancet*, 369:189

Jacob M, Mawar N, Menezes L, Kaipilyawar S, Gandhi S, Khan I, Patki M, Bingham A, Jit M, Demerteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn, Sinanocic E, Hutubessy R. (2011) "Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models" , *BMC Medicine*, 9(54). <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7015-9-54.pdf> Erişim tarihi:05.01.2012

Kaya M. (Editör:Akın A.) (2009) "Halk Sağlığı yaklaşımı ile servikal kanser", *HÜKSAM Yayınları*, Ankara.

Labadie J. (2011) "Postlicensure safety evaluation of human papillomavirus vaccines" *International journal of Risk & Safety Medicines*, 23:103-112.

LaMontagne S, Bagul R, Katendra T, Karandikar N, Madge V, Chaudry K, Paranjape R, Nayyar A. (2010) "Assessing the environment for introduction of Human papilloma Virus Vaccine in India" *The Open Vaccine Journal*, 3:96-107. http://www.rho.org/files/PATH_TOVJ_HPV_India_2010.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

Maine D, Hurlburt S, Greeson D. (2011) "Cervical cancer prevention in the 21st century:Cost is not the only issue", *Health Policy and Ethics*, 101(9):1549-1555.

MMWR (2012) "Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years", *Unites States*, 61(5):1-4 <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/mmwr-child-schedule.pdf> Erişim tarihi: 02.03.2012

Naki M, Çalik H, Api O, Toprak S, Özerden E, Ünal O. (2010) "Kadın Hastalıkları ve Doğum klinikleri dışında çalışan doktor ve yardımcı sağlık personelinin HPV enfeksiyonu ve aşısına yönelik farkındalık, bilgi düzeyi ve tutumları" *Turkish-German Gynecol Assoc*, 11:16-21.

Onan MA, Taşkıran C, Bozdayı G, Biri A, Erdem O, Acar A, Günaydın G, Rota S, Ataoğlu O, Güner H.(2005) "Assesment of Human papilloma viral load of archival cervical intraepithelial neoplasia by real time polimerase chain reaction in a Turkish population", *Eur J Gynaecol Oncol*, 26(6):632-5.

Özcan ES, Taşkın S, Ortaç F.(2011) "High-risk human papillomavirus prevalence and its relation with abnormal cervical citology among Turkish women" *J Obstet Gynaecol*, 31(7):656-8.

Özgül N. (2010) "Türkiye'de HPV ve HPV testleri ile tarama yaklaşımı" I. Ulusal Ulusal HPV ve Kanser Sempozyumu (30 Nisan 2010) <http://www.kanser.gov.tr/icerik.php?gid=99> Erişim tarihi:27.01.2012

Özgül N, Tuncer M, Abacıoğlu M, Gültekin M. (2011) "Estimating prevalence of genital warts in Turkey:Survey among KETEM-1 affiliated gynecologists across Turkey" *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(9):2397-400

PATH. (2005).Introducing HPV Vaccines in Developing Countries:Overcoming the challenges http://screening.iarc.fr/doc/RH_hpv_intro.pdf. Erişim Tarihi:05.01.2012

Saçaklıoğlu FA. (2003) "Sermayenin küreselleşmesi sürecinde araştırma geliştirme etkinliklerinin ticarileşmesi:Aşı Araştırma geliştirme etkinlikleri" *Toplum ve Hekim*, 18(5):331-336.

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı.(Editor:Tuncer MA) (2009) Ulusal Kanser Programı 2009-2015. Bakanlık yayın No:760.

Sağlık Bakanlığı Erken Tanı ve Tarama Alt Kurul Raporu http://ketem.org/pdf/alt_kurul_raporlari_2009/erken_tani_servikal2.pdf Erişim tarihi:02.03.2012

Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi (2004) Ulusal Hastalık yükü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Rapor.

Sapmaz E, Şimşek M, Çelik H, Kumru S., Doymaz MZ.(2003) "Bölgemizdeki servikal intraepitelyal neoplazi vakalarında HPV-16 ve 18 genomlarının PCR yöntemi ile araştırılması, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 13:58-61.

Shaarman E. (2007) Courtesy of the National Cancer Institute. "Why is the HPV Vaccine so expensive?" <http://discovermagazine.com/2007/jun/hpv> Erişim tarihi:05.01.2012

Somsubhra DE, Kanagasabai S.(2010) "Human papilloma Virus Vaccine:An update", *European Journal of Scientific Research*, 43(2):256-264.

Taş F, İşler A, Esenay F.E., Akşit S, Başbakkal Z. "Awareness of Turkish Nursing students about risk

factors for cervical cancer and prophylactic Human papillomavirus vaccine" *Sex Disabil*, 28:245-253.

Türk M, Döner B. (2003) "Aşı neden kamuda üretilmelidir?" *Toplum ve Hekim*, 18(5):337-347.

Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, Ayhan A, Yüce K, de Sanjose S, Font R, Lioveras B, Kleustermeier J, Quint W, Munoz N, Bosch FX (2009) "Human papillomavirus types in invasive cancer specimens from Turkey" *Int J Gynecol Pathol* 28(6):541-8.

VENICE, 2010 "Report on the decision making process, modalities of implementation and current country status for the introduction of human papilloma virus and rota virus vaccination into national immunisation programmes in Europe" http://venice.cineca.org/Venice2_WP3_Report_December2010.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

Visiongain (2007) "World market for cancer vaccines 2007-2012" <http://www.visiongain.com/Report.aspx?rid=227>. Erişim tarihi:05.01.2012

WHO (2005) "Vaccine introduction guideline: Adding a vaccine to a national immunization programme" http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.18.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

WHO (2006) "Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice", Geneva.

WHO (2009a) Position paper "Human Papilloma Virus vaccines", *Weekly Epidemiological Report*, 84:117-132.

WHO (2009b) "Strengthening cervical cancer prevention and control", Report of GAVI Alliance, UNFPA, WHO Meeting.Switzerland, 2009. <http://>

whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_RHR_10.13_eng.pdf Erişim Tarihi:05.01.2012

WHO,PATH,UNFPA (2007) "Cervical cancer, human papillomavirus(HPV)and HPV vaccines" Cervical cancer, human papillomavirus(HPV)and HPV vaccines http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.14_eng.pdf Erişim tarihi:05.01.2012

WHO/ICO HPV Information Centre. (2010,a) "Human Papillomavirus and Related Cancers World", Summary report update,<http://screening.iarc.fr/doc/Human%20Papillomavirus%20and%20Related%20Cancers.pdf> Erişim tarihi: 05.01.2012

WHO/ICO HPV Information Centre (2010b) "Human Papillomavirus and related cancers , Turkey" http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/TUR.pdf?5139&CFTOKEN=50211239 Erişim tarihi: 05.01.2012

Wong C, Crashin J, Rue-Cover A, Saraiya M, Unger E, Calugar A, Markowitz L. (2010) "Invasive and In Situ Cervical Cancer Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)", *Journal of Women's Health*,19(3):365-370.

Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kınık A. (2009) "Türkiye'deki çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının insan papilloma virüs aşısı konusundaki bilgi ve tutumları", *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 3;2:62-68

Yüce K. (2010) "Human papilloma virus aşıları" 1. Ulusal HPV ve Kanser Sempozyumu (30Nisan 2010) <http://www.kanser.gov.tr/icerik.php?gid=99> Erişim tarihi:27.01.2012

Zimmerman RK. (2006) "Ethical analysis of HPV vaccine policy options", *Vaccine*, 24:4812-4820.