

HPV ve Herpes Zoster Aşıları

HPV and Herpes Zoster Vaccines

Bilal Doğan, Özlem Karabudak

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoveneroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Genital siğiller ve Herpes Zoster dermatoloji pratiğinde sık karşılaştığımız hastalıklardandır. Servikal kanser de yine "human papilloma virus"ün belirli tipleri tarafından oluşturulur. Bu derlemenin amacı bahsedilen hastalıklara karşı geliştirilen aşılar hakkında bilgi vermektir. (*Turkderm 2008; 42: 108-12*)

Anahtar Kelimeler: Human papilloma virus, herpes zoster, aşı

Summary

Genital warts and Herpes Zoster are relatively frequent encountered diseases in dermatology practice. Cervical cancers are also caused by some spesific types of human papillomaviruses. The purpose of this review is to give some knowledge about the vaccines which were developed for these diseases. (*Turkderm 2008; 42: 108-12*)

Key Words: Human papilloma virus, herpes zoster, vaccine

Giriş

Human papilloma virus (HPV) ve Herpes zoster (HZ) aşıları yakın zamanda FDA onayı alarak kullanılmaya başlanmıştır. HPV aşısı en sık rastlanan HPV tipleriyle oluşan anogenital hastalıkların (servikal kanser ve genital siğil) azaltılabilmesi, Herpes zoster (HZ) aşısı ise döküntüleri ve komplikasyonlarını önleme amaçlarıyla hazırlanmıştır¹.

HPV Aşısı

HPV, zarfsız, çift-sarmallı bir DNA virüsüdür ve deri, anogenital epitel ve oral kavite mukozası da dahil insan epitelini ve dokularını enfekte eder. Yüzden fazla tipi belirlenmiştir. İki ana grupta incelenir; onkojenik (veya yüksek riskli) ve non-onkojenik (veya düşük riskli)². Değişik suşlar spesifik bir epitel türünü enfekte etme eğilimindedirler. Bu derlemede temel olarak anogenital HPV tiplerine odaklanılacaktır.

Servikal kanser açısından 15 HPV tipinin (HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82) yüksek riskli olduğu, 3'ünün de (26,53,66) muhtemel karsinojenik olduğu bildirilmiştir². Yüksek riskli olanlar servikal kanser ve servikal prekanseröz lezyonlara [servikal intraepitelial neoplazi (SİN) I/III] neden olmaktadır. Yüksek risk grubunda en sık rastlanan tip HPV 16 ve 18'dir ve kadınlardaki servikal kanserlerin %70'inden sorumludurlar^{2,3,4}. Düşük risk grubundaki HPV'ler içinde de en sık HPV 6 ve 11'e rastlanır ve bu tipler genital siğillerin %90'ından fazlasından sorumludurlar. Ayrıca SİN I'e de neden olurlar ki bu durumun prekanseröz lezyona dönüşmesi veya kanserleşmesi çok nadirdir. Fakat düşük riskli bir HPV tipiyle oluşmuş genital verrüsü olan bir hasta aynı zamanda yüksek riskli bir HPV tipiyle de enfekte olmuş olabilir, özellikle immün sistemi baskılanmış (HIV-enfekte, transplantasyon hastaları) kişilerde bu risk oldukça yüksektir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bilal Doğan, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dermatoveneroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel.: 0216 345 02 95 Gsm: 0532 567 72 40 E-posta: gatadermdogan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 11.09.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.11.2008

Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

HPV oldukça bulaşıcıdır ve kadınlar sıklıkla enfekte olduklarının farkına varmazlar. Enfeksiyonun klinik belirtileri olanlarda ise (servikal displazi veya genital siğiller) depresyon ve suçluluk gibi karışık duygular mevcuttur⁵. Servikal kanser endişesi ise oldukça yüksek boyutlardadır. Tüm bu psikolojik sorunların yanında genital siğiller, ağrı, anormal akıntı ve disparöniye de neden olabilirler. Genital siğillerin tedavisi sırasında ve sonrasında oluşan yan etkiler (ağrı, lokal irritasyon, kaşıntı, yanma, lokal erozyonlar, enfeksiyonlar, vb.) ve rekürrens oranlarının yüksek olması da göz önüne alındığında, HPV enfeksiyonlarının önlenmesinin ilk tercih olması gerektiği açıktır⁶.

Epidemiyoloji

HPV enfeksiyonları cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların başında gelir⁷. Seksüel olarak aktif olan kadınların %50'si iki yıl içinde HPV ile enfekte olurken, bu risk tüm yaşam boyunca %80'dir⁸. HPV prevalansı erkeklerde yirmili yaşların sonlarında pik yaparken, kadınlarda yirmili yaşların başında pik yapar ve yüksek riskli cinsel ilişki alışkanlıklarına rağmen enfeksiyon oranı yaşla birlikte azalır^{9,10}. Bu durum, yaş ilerledikçe enfeksiyonu iyileştiren veya baskılayan bir kısım immün mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir¹¹.

HPV 6 ve 11 ile enfekte olanların sadece %1'inde klinik olarak genital siğillerin olduğunu düşünürsek, enfeksiyonu kontrol etmenin yanında ek olarak önlemenin de önemi ortaya çıkar. HPV ile enfekte olanların %25'inde SIN ve < %1'da ise invaziv servikal kanser gelişmektedir^{12,8}. İmmün sistem süpresyonu olanlarda ise tüm bu riskler değişik oranlarda yükselmektedir¹³. Servikal kanser, 2000'li yıllarda kadınlarda rastlanan kanserler arasında meme kanserinden sonra ikinci sırada yer alırken, ABD'de alınan sıkı önlemlerle (tarama) 2003 yılında servikal kanserler bu ülkede 14'üncü sıraya gerilemiştir¹⁴. ABD'de HPV'nin neden olduğu hastalıkların tedavi gideri yıllık yaklaşık olarak 4 milyar dolardır. Bunun 200 milyon doları genital siğil tedavisi masraflarıdır¹⁵. Sonuç olarak, tedavi masraflarının da bu kadar yüksek olması, primer enfeksiyonu önleme çabalarını desteklemek gerekliliğini açıkça göstermektedir.

Etyoloji ve Patogenez

Genital HPV enfeksiyonu cinsel ilişki sırasında direkt olarak bulaşabilirken, kontamine nesnelere temas ile de indirekt olarak bulaşabilir. Virüsün vertikal bulaşması ile ilgili olası teoriler ise, vaginal doğum sırasında doğrudan bulaşma, enfeksiyonun serviksten aşağı inmesi, transplasental bulaşma veya enfekte semen ile bulaşma olarak sıralanabilir¹⁶. HPV belirgin hastalık olmadan da bulaşabildiğinden kişi farkında olmadan enfekte edebilir/edilebilir. Ayrıca kondom kullanımının da anogenital HPV enfeksiyonunu önlediği gösterilememiştir¹⁷. Servikal lezyonların oluşumundaki bağımsız risk faktörleri; erken ilk cinsel ilişki, yaşam boyu cinsel partner sayısının fazla olması, oral kontraseptif kullanımı, multiparite ve sigara kullanımı olarak sıralanabilir¹⁸. Seksüel aktivite ile ilgili risk faktörleri HPV ile temas riskini arttırırken, oral kontraseptif kullanımı ve multiparite virüsün steroid hormon sensitivitesini yansıtır, sigara içimi ise HPV enfeksiyonunda immünitenin rolünü gösteriyor olabilir^{19,20}.

Yapılan çalışmalarda, HPV ile oluşan lezyonlarda (genital verü ve servikal kanser dahil) antijen-sunan hücrelerin başında gelen dendritik ve langerhans hücrelerinin kalitatif ve kantitatif olarak azaldığı gösterilmiştir^{21,22}.

Lezyonların progresyon ve regresyonunda konak, viral ve çevresel faktörler rol oynar. Kişinin immün durumunun yanında genetik yapısı da önemlidir. Belli HLA tipleri, özellikle DQB1*03, kanser gelişimi ile daha yakından ilişkilidir²³. Belli yüksek riskli HPV tipleri konağın genomuna entegre olarak E6 ve E7 onkojenlerini artan bir hızla daha kolay üretebilirler²⁴. Sigara içimi de doğrudan karsinojenik etkilerinin yanında, konağın lokal immün yanıtını enfeksiyona karşı azaltıyor olabilir²⁰.

HPV Aşılıarı

HPV enfeksiyonunu önlemek HPV ile oluşan klinik hastalıkları büyük oranda düşürebilir. En yüksek riskli 5 HPV tipine karşı aşılanservikal kanser sıklığını %90'a kadar azaltmanın mümkün olabileceği hesaplanmıştır²⁵.

Halen anogenital HPV'ye karşı oluşturulan 2 aşı başarılı olarak görülmektedir. HPV tip 6,11,16 ve 18'in virüs benzeri partikülleri ile oluşturulan kuadriyalan aşı ile 16-23 yaş arası 277 kadın arasında, üç yıl süren, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmış ve aşının SIN, servikal kanser ve anogenital siğil oluşumunu %90'a kadar azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada SIN veya genital siğil sadece plasebo grubunda gelişmiştir²⁵. Bu çalışmada kullanılan aşı rekombinan, HPV tip-spesifik L1 kapsid proteinden oluşan virüs-benzeri partiküller ve bir adjuvan karışımından oluşuyordu. (Gardasil, Merck&Co., Inc, Rahway, NJ). Bu aşı genellikle iyi tolere edilmiş, 1. gün, 2. ay ve 6ncı aylarda intramüsküler olarak uygulanmış ve en sık rastlanan yan etki enjeksiyonda ağrı olmuştur.

28 Haziran 2006'da FDA aşının (Gardasil®, bazı ülkelerde Silgard®) 9-26 yaş arası kadınlarda, servikal, vaginal ve vulvar kanserler, prekanserler ve genital siğilleri önlemek amacıyla kullanılmasını onaylamıştır. Aşı uygulamaları tavsiye komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) "Gardasil"i, Papanicolaou (Pap) testindeki anormallik, HPV pozitifliği veya genital siğil olup olmadığına bakılmaksızın 11-26 yaş arası kadın ve kızlara tavsiye etmektedir. Komite ayrıca, aşı uygulamasından önce ne HPV testi, ne de "Pap smear"ın gerekli olmadığını belirtmiştir²⁶.

"Gardasil" ile en yüksek etki 7. ayda elde edilmiştir. Güncel olarak gözlem dönemi genç kadınlardaki Faz III çalışmalarda iki yıl, adolesanlardaki çalışmalarda ise 18 ay olarak sınırlanmıştır. Üç doz serisinden sonraki bağışıklığın kesin süresi belirlenmemiştir²⁷.

"Gardasil" Türkiye'de de 15.01.2007'de 9-26 yaş arası kadınlarda kullanılmak üzere ruhsat almıştır. Halen sağlık sigortaları tarafından ödenmemektedir.

20 Eylül 2006 tarihinde "Gardasil" 9-15 yaş çocuklarda (kız, erkek), 16-26 yaş kadınlarda kullanılmak üzere AB içerisinde de dağıtım onayı almıştır²⁸. Aşının erkek çocuklarda da uygulanmasına izin verilmesinin nedeni, muhtemelen, yapılan bazı çalışmalarda HPV aşısının erkeklerde iyi bir immün yanıt oluşumu sağlaması olarak gösterilebilir²⁹. Erkekleri aşılanmasının nedeni ayrıca, erkeklerdeki genital siğil, penil ve anal kanser risklerini azaltarak, aşılanmamış kadınlarla temasta riski azaltmak olabilir. Fakat erkeklerde yapılacak HPV aşılanmasının etkisiyle ilgili yeterli çalışma henüz yoktur. Dolayısıyla hem bu konuda, hem de kadınlarda oluşturduğu immün yanıtlar konusunda daha çok çalışmaya gerek vardır.

Özet olarak; "Gardasil" HPV6 ve HPV11 ile oluşan genital siğillerden ve HPV16 ve HPV18 ile oluşan servikal, vajinal, vulvar prekanser ve kanserlerden korunmak amacıyla (aktif lezyonların tedavisinde kullanılmaz) 9-26 yaş arası kadınlarda (AB'de 9-15 yaş arası erkeklerde de) kullanılır. Öncesinde herhangi bir tarama testine gerek yoktur. Kol ya da uyluğun yukarı kısmına ilk doz belirlenen bir günde, ikinci ve üçüncü dozlar ise ilk dozdan sırasıyla iki ve altı ay sonra kas içine uygulanır. En sık rastlanan lokal yan etkiler görülüş sıklığına göre sırasıyla ağrı, ödem, eritem, ateş ve kaşıntıdır.

HPV tip 16 ve 18 L1 virüs-benzeri partiküller içeren koruyucu bivalan bir başka aşıyla da çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 15-25 yaş arası 1113 kadın randomize olarak 0, 1 ve 6. aylarda üç doz şeklinde aşı veya plasebo kullanmışlardır. Aşı, rastlantısal ve kalıcı HPV enfeksiyonlarına ve serviksde oluşan sitolojik anormalliklere karşı sırasıyla %91.6, %100 ve %92.9 başarılı bulunmuştur³⁰. Aynı çalışmanın takibi şeklinde olan bir başka çalışmada da aynı aşının HPV 16/18'e karşı 4,5 yıl süreyle yüksek koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir³¹. Uzun süreli takiplerde sadece aşının içerdiği HPV tiplerinin kontrol altına alınmadığı, diğer genetik olarak yakın ilişkili HPV tiplerinin oluşturduğu enfeksiyonların da (HPV 45, 31 ve 52) azaldığı (sırasıyla %60, 32 ve 36 oranında etkili) gösterilmiştir³². GlaxoSmithKline'nin bivalan aşısı olan bu aşı ülkemizde de "Cervarix" ismiyle 31.01.2008 tarihinde 10-25 yaş arası kadınlarda kullanılmak üzere ruhsat alarak satılmaya başlanmıştır. Bu aşı Avustralya'da ise 10-45 yaş arası kadınlarda kullanılmak üzere ruhsat almıştır ve 26 yaşına kadarki popülasyonda aşığı devlet karşılamaktadır. Yirmi altı yaşından büyük kadınlarda da uygulandığında içeriğindeki HPV'ye karşı bir direnç sağladığını gösteren çalışmalar olduğundan bu yaştan sonra da uygulanması bazı yazarlar tarafından önerilmektedir³³. Bu aşı 20'şer µg HPV16 ve HPV18 L1 proteinleri içerir 0,5ml olarak, belirlenen bir günde ve takip eden 1 ve 6ncı aylarda olmak üzere üç doz şeklinde deltoid kas içine uygulanması önerilir³⁴. Bu aşı da ülkemizde halen sigorta firmaları tarafından ödenmemektedir.

Koruyucu HPV aşılılarıyla ilgili diğer önemli konular arasında, aşılanmanın uzun vadede güvenilirliği, aşının içermediği HPV'lere karşı çapraz koruma olasılığı ve yaygın aşılanmanın maliyet etkinliği sayılabilir. Tüm bunlar zaman içerisinde çözümlenmesi ve aydınlatılması beklenen konulardır.

Aşıların tedavi amaçlı kullanımı ise bazı hayvan çalışmalarında başarılı olmuşken, genital siğillerin tedavisinde yapılan bir çalışmada başarılı bulunmamıştır^{35,36}. Metastatik bir servikal kanserle ilgili yapılan çalışmada ise umut verici sonuçlar elde edilmiştir³⁷. Dolayısıyla aşıların tedavi amaçlı kullanımları ile ilgili yorum yapabilmek için daha çok çalışmaya gerek vardır.

Herpes Zoster Aşısı

HZ latent varisella zoster virüsünün (VZV) reaktivasyonu sonucu oluşur. İmmün sistemi sağlam hastalarda oluşan ağrı, dermatomal tutulum, prodromal hastalık, postherpetik nevralji, bakteriyel süper enfeksiyon, oküler ve nörolojik tutulum gibi belirti ve bulgular immün sistemi baskılanmış hastalarda çok daha şiddetli seyretmekte, iç organ tutulumu, körlük ve

küçük damar ensefalitine bağlı ölüme kadar varmaktadır¹. Halen mevcut tedavilerin pahalı olması ve komplikasyonları tam olarak önleyememesi nedeniyle VZV reaktivasyonunu önlemek için çalışmalar başlatılmıştır.

HZ yılda 600.000-900.000 kişiyi etkilemektedir ve kümülatif yaşam boyu riski ise %10-20'dir³⁸. Hastalık ve postherpetik nevralji (PHN) riski, yaş ilerledikçe ve immün fonksiyon azaldıkça artmaktadır¹.

Bilindiği gibi, VZV ile oluşan primer enfeksiyonun iyileşmesini takiben VZV dorsal kök gangliyonunda ve kranial sinir duyu gangliyonlarında latent faza girer. Reaktivasyon süresince virüs aktif olarak çoğalmaya başlar, nöronlar hasarlanır ve bunun sonucu pre- ve postherpetik nevralji gelişir. Çoğalan virüsler deriye doğru göç etmeye başlarlar, keratinositleri enfekte ederek lenfosit infiltrasyonu oluştururlar ve takiben veziküller oluşur¹. Reaktivasyona neden olan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, VZV-spesifik T-helper 1 hücre yanıtında azalmanın VZV reaktivasyonunda rol oynadığı spesifik olarak gösterilmiştir³⁹. Diğer taraftan humoral immünitenin VZV reaktivasyonunu baskılamadığı, HZ riski yüksek olanlarda anti-VZV antikorlarının yüksek seviyelerinin korunduğu da gösterilmiştir⁴⁰. Dolayısıyla reaktivasyonun engellenebilmesi için immün desteğe gerek olduğu açık olduğundan, bu yollardan biri olan aşı çalışmaları başlatılmıştır.

Yapılan birçok çalışmada kullanılan aşıardan tatmin edici sonuçlar alınamamışken, 2005 yılında yeni, canlı zayıflatılmış bir aşıyla (Zostavax®, Merck&CO., Inc) 60 yaşın üzerindeki 38.546 kişiyle yapılan, plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada hastalar ortalama 3,12 yıl takip edilmişlerdir. Kullanılan aşı varisella aşısından 14 kat daha güçlüydü. Bu çalışmada HZ'e bağlı sıkıntılı aşıllı olanlarda %61.1 daha az olduğu, yine PHN'nin de aşıllı olanlarda %66.5 oranında daha az görüldüğü gösterilmiştir⁴¹. Sonuç olarak aşı, immün sistemi normal olan yaşlı grubunda HZ'e bağlı morbiditeyi azaltmakta etkili ve güvenli bulunmuştur. Tek doz uygulanan aşı immün yetmezlik durumlarında, immün sistemi baskılayıcı tedavi alanlarda, aktif tedavisiz tüberkülozu olanlarda ve hamilelerde kontrendikedir¹. ABD'de Aşı Uygulamaları Tavsiye Komitesi Haziran 2006'da aşının uygulanmasını ABD'de tavsiye etmiştir (Aşı onayı 19 Mayıs 2006). Daha sonra CDC (Centers for Disease Control) tarafından gerekli incelemeleri takiben öneriler güncellenerek 15 Mayıs 2008'de yayınlanmıştır. Buna göre aşı, herhangi bir kontrendike durumu olmayan, daha önce zoster atağı geçirmiş olan ve kronik tıbbi sorunları olanlar da dahil olmak üzere, 60 yaş ve üstü tüm kişilere önerilmektedir. Aşının hekimler tarafından hastaya önerilmesi, deltoid bölgeye 0,65ml tek doz olarak uygulanması, akut zoster ve PHN tedavisinde endike olmaması, uygulamadan önce varisella hikayesinin alınması veya serolojik testlerinin yapılmasına gerek olmaması da öneriler arasında sayılmaktadır⁴².

Aşının önemli diğer bir yönü ise maliyetidir. Tek doz aşı ABD'de 145-152 dolardır. Yüzlerce insan tek bir atağı önlemek için aşılanmak durumundadır ve aşının maliyet etkinliğinin çeşitli parametreler göz önüne alınarak iyi hesaplanması gerekmektedir. Ayrıca aşının etkisinin 30 yıl süreceği varsayılırken, eldeki veriler sadece 3 yıllıktır. Dolayısıyla uzun vadeli etkisi hakkında daha çok çalışmaya gereksinim vardır¹.

Ayrıca aşının oluşturduğu immün yanıt ile ilgili detaylı bilgiler ve immün sistemi baskılanmış hastaların VZV-spesifik immünitesini destekleyecek yeni yollar geliştirilebilmesi için de ileri çalışmalara gereksinim vardır. "Zostavax" ülkemizde bulunmamaktadır.

Genital Herpes Aşısı

Genital herpes karşı koruyucu bir aşı (Simplirix, GSK) üzerinde faz III çalışmaları halen sürmektedir. Şu anda en büyük sakıncası sadece HSV1 ve 2 seronegatif olan kadınlarda etkili gibi görünmesidir. İki bin dört yüz doksan bir kişiyle yapılan bir çalışmada HSV1 seropozitif/HSV2 seronegatif kadınlarda etkili bulunmuştur⁴³.

Sonuç olarak; günlük pratiğimizde sistemik kortikosteroid, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajanlar gibi immünsüpresif ilaçları, atopik dermatit, psoriasis, otoimmün hastalıklar ve büllöz hastalıklarda sıklıkla reçeteliyoruz. Dolayısıyla bu hastalarımız HZ, siğil ve diğer viral enfeksiyonlar açısından artmış bir riske sahip olmaktadır. Oluşacak bu riskleri engellemek de tedavi etmek kadar biz dermatologların sorumluluğundadır. Bu tür hastaların immünsüpresif tedavilerden önce uygun şekilde tarafımızdan aşılanmaları da bu tedavi sürecinin bir parçası olabilir. Sadece immünsüpresif tedaviler sonucu risk alacak hastalar değil, ne sebeple gelirse gelsin altmış yaş üstündeki hastalara VZV aşısı, 9-26 yaş arası kız ve kadınlara da özellikle kuadrivalan HPV aşısının, eğer kabul ederlerse, tarafımızdan uygulanmasının önerilmesinden bu konuda en üst düzeyde eğitim almış biz dermatologların sorumlu olduğu açıktır⁴⁴.

Kaynaklar

1. Urman CO, Gottlieb AB. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:361-70.
2. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
3. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
4. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24S3:326-34.
5. Persson G, Dahlof LG, Krantz I. Physical and psychological effects of anogenital warts on female patients. *Sex Transm Dis* 1993;20:10-3.
6. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24S3:35-41.
7. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 1999;26:2-7.
8. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melchers WJ. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol* 2004;14:95-105.
9. Grussendorf-Conen EI, de Villiers EM, Gissmann L. Human papillomavirus genomes in penile smears of healthy men. *Lancet* 1986;2:1092.
10. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:997-1003.
11. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ. Van der Brule AJ. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000;27:438-45.
12. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:287-90.
13. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:108-13.
14. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Reis LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-99.
15. Insinga RP, Dasbach J, Elbasha EA. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1107-22.
16. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:259-74.
17. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
18. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9:348-59.
19. Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994;2:229-34.
20. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:415-28.
21. Hubert P, Caberg JH, Gilles C, Bousarghin L, Franzen-Detrooz E, Boniver J, et al. E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre) neoplastic lesions. *J Pathol* 2005;206:346-55.
22. Jimenez-Flores R, Mendez-Cruz R, Ojeda-Ortiz J, Munoz-Molina R, Balderas Carillo O, de la Luz Diaz-Soberanes M, et al. High-risk human papillomavirus infection decreases the frequency of dendritic Langerhans' cells in the human female genital tract. *Immunology* 2006;117:220-8.
23. Odunsi K, Terry G, Ho L, Bell J, Cuzick J, Ganesan TS. Association between HLA DQB * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol Med* 1995;1:161-71.
24. Stoler MH. The virology of cervical neoplasia: an HPV-associated malignancy. *Cancer J* 2003;9:360-7.
25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial [see comment]. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
26. CDC's Advisory Committee recommends Human Papillomavirus virus vaccination. Adres: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm>. Yayın tarihi, 29 Haziran 2006.
27. Kısa ürün bilgileri. Adres:<http://www.gardasil.com.tr/secure/resources/circular/images/GARDASIL.pdf>. Ulaşılma tarihi, 5 Eylül 2008.
28. EPARs for authorised medicinal products for human use. Revision 6. Adres: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. Yayın tarihi, 19.08.08.
29. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Glacoletti KE, Marchant CD. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
30. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
31. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

32. Das BC, Hussain Showket, Nasare V, Bharadwaj M. Prospects and prejudices of human papillomavirus vaccines in India. *Vaccine* 2008;26:2669-79.
33. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008;188:238-42.
34. T.C. İlaç ve Eczacılık Genel Md.lüğü, kısa ürün bilgisi. Adres: <http://www.ieg.gov.tr/beseritibbiurun/kubhkt/Documents/CERVARIX%20Flakon%20KUB.pdf>. Ulaşılma tarihi, 5 Eylül 2008.
35. Campo MS. Vaccination against papillomavirus in cattle. *Clin Dermatol* 1997;15:275-83.
36. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, Walboomers JM, Wetterndorff M, Stanberry LR, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:2099-107.
37. Santin AD, Bellone S, Gokden M, Cannon MJ, Parham GP. Vaccination with HPV-18 E7-pulsed dendritic cells in a patient with metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2002;346:1752-3.
38. Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol Infect* 2005;133:245-53.
39. Levin MJ, Hayward AR. The varicella vaccine. Prevention of herpes zoster. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:657-75.
40. Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:70-80.
41. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
42. Prevention of herpes zoster. Adres: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr57e0515a1.htm>. Ulaşılma tarihi, 5 Eylül 2008.
43. Holub M, Labská K, Roubalová K. Recurrent genital herpes. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2008;14:52-9.
44. Zhang AY, Elmets CA, Champ WL, Elewski BW. New opportunities in preventive dermatology: how far should we go? *J Am Acad Dermatol* 2007;56:675-76.