

HUMAN PAPILOMAVİRUS AŞILARI

Ayper SOMER

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
aypersomer@hotmail.com

ÖZET

Kadınlarda en sık rastlanan ikinci kanser olan servikal kansere human papillomavirus (HPV) infeksiyonları neden olmaktadır. Yakın zamanda geliştirilen iki profilaktik HPV aşısı servikal kanser ve diğer HPV'ye bağlı hastalıkların sıklığını azaltmada etkili olacaktır. Bu yazıda HPV infeksiyonları ve HPV aşısı hakkındaki bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: aşı, çocuk, HPV, serviks kanseri

SUMMARY

Human Papillomavirus Vaccines

Cervical cancer, the second leading cause of death from cancer in women, is caused by infection with human papillomavirus (HPV). Two recently developed prophylactic vaccines against HPV could substantially reduce the public-health burden of cervical cancer and other HPV-associated diseases. In this article, HPV infections and vaccines against HPV were reviewed.

Keywords: cervical cancer, child, HPV, vaccine

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında meme kanserinin ardından en yaygın görülen ikinci kanserdir. GLOBOCAN 2002 yılı verilerine göre her yıl 493,000 kadına serviks kanseri tanısı konmaktadır ve bu kadınların yaklaşık yarısı kaybedilmektedir⁽⁸⁾. Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2003 yılında serviks kanseri 763 olgu ile kadın kanserleri arasında 9. sıradadır⁽¹⁹⁾.

Serviks kanserlerin % 70'i skuamöz hücreli karsinoma % 18-20'si ise adenokarsinomadır. Diğer kanser türlerinin aksine serviks kanseri kalıtsal değildir. Bu kanser türüne *Human Papillomavirus* (HPV) adı verilen ve cinsel yolla bulaşan bir virus neden olmaktadır. Bu virus serviks kanserinin yanı sıra, servikal displazilere, başta genital bölge olmak üzere tüm vücuttaki siğillere, ayrıca vulva/vajina, anüs, penis kanserlerine ve daha az oranda ağız ve orofarenks kanserlerine neden olmaktadır⁽⁶⁾.

Human papillomavirus

İnsan papillomavirusları, *Papillomaviridae*

alesinden DNA virusları olup sadece insanları infekte ederler. Bu viruslar, proteinle çevrili çift sarmal DNA genomu içerirler. DNA dizisindeki farklılığa göre 100'den fazla HPV tipi belirlenmiştir. İnsanlarda mukozal ve genital infeksiyonlara neden olan 70'den fazla HPV tipi mevcuttur⁽²⁶⁾. HPV kanserojen özelliklerine göre iki gruba ayrılır. Birinci grupta kanser açısından "düşük riskli" infeksiyonlara neden olan viruslar yer alır. Özellikle HPV 6 ile 11'in başta geldiği bu viruslar düşük dereceli servikal lezyonlar ve genital siğillerin nedenidirler. İkinci grupta ise "yüksek riskli" olarak adlandırılan kanserojen HPV tipleri yer almaktadır⁽¹⁷⁾. Tüm dünyada serviks kanseri olgularının % 55'inden HPV 16, % 16'sından ise HPV 18 sorumludur. Yüksek riskli HPV tipleri servikal kanserlerin ve onun öncüsü olarak kabul edilen prekanseröz, skuamöz intraepitelyal lezyonların % 99.7'sinde saptanmaktadır^(4,25).

HPV infeksiyonları, dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan hastalıktır. HPV infeksiyonlarının sıklığı değişik bölgelerde

% 2-44 arasında bildirilmektedir^(3,25). İnfeksiyon en sık 25 yaş altı kadınlarda görülür; daha sonra yaşla bir azalma kaydedilir. Gelişmiş ülkelerde cinsel olarak aktif erkek ve kadınların % 50'sinden fazlasının yaşamlarının bir döneminde en az bir HPV tipi ile infekte oldukları bilinmektedir^(3,29).

HPV, cinsel temas sırasında direkt deri veya mukoza teması ile insanlara veya vertikal olarak infekte maternal genital traktus ile temas eden yenidoğana bulaşır⁽²⁶⁾. Bulaşma olması için cinsel ilişkide penetrasyon şart değildir. Genital bölgede cilt teması bile bulaşma için yeterlidir. Semptomu olmayan HPV ile infekte kişiler virüsün yayılmasında önemli rol oynarlar. HPV'nin bulaşması için tek bir cinsel temas bile yeterlidir ve infeksiyon ilk cinsel temastan bir ay gibi kısa bir sürede gelişebilir. 25 yaş altındaki genç kadınlarda onkolojik açıdan yüksek riskli HPV tipleri ile infeksiyon sık iken 55 yaş ve üzerindeki kadınlarda düşük riskli HPV tipleri daha baskın olarak saptanmaktadır⁽⁷⁾.

HPV infeksiyonları sıklıkla asemptomatiktir ve infekte kadınların % 70'inde infeksiyonu izleyen bir yıl içinde, % 90'ında ise iki yılda virus tamamen temizlenerek vücuttan atılmaktadır⁽²¹⁾. HPV ile infekte kadınların % 10'unda ise HPV infeksiyonları persistan hale gelir⁽¹⁷⁾. Servikal kanser gelişimi ilerleyici bir seyir gösterir. Başlangıçta hafif displastik değişiklikler ile karakterize servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) görülür. Bu lezyonlar, ciddi displazi ile karakterize CIN-2/CIN-3'e ilerleyebilir. Lezyonlar erken saptanıp tedavi edilmezlerse invazif skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. HPV infeksiyonunun kansere dönüşmesi ortalama 10 yıldır; ancak bu süre bir yıl da olabilir⁽¹⁶⁾.

Servikal kanserin en sık nedeni olan yüksek riskli HPV tipleri ayrıca penis, anüs, vulva ve vajina kanseri gibi daha nadir kanserlere de neden olmaktadır. Ayrıca, orofarengeal kanserlerin % 36'sı, oral kanserlerin % 24'ü ve larenks kanserlerinin % 24'ü HPV ile ilişkilidir⁽¹⁸⁾.

Düşük riskli HPV tipleri erkeklerde ve kadınlarda genital siğil ve papillom oluşumuna neden olurlar. HPV 6 ve 11 anogenital siğil ve papillomaların % 97'sinden sorumludur. Gelişmiş ülkelerde cinsel aktif yetişkinlerin % 1'inde genital siğil mevcuttur⁽⁵⁾. Ayrıca düşük riskli

HPV'lerin prenatal geçişi ile yenidoğan ve süt çocuklarında rekürren respiratuvar papillomatosis adı verilen solunum yollarında papillomların oluşumu ve solunum sıkıntısının ortaya çıktığı tablo gelişir. Hemen hemen tüm olgularda HPV 6 ve 11 saptanmaktadır⁽²⁶⁾.

Kadınlarda HPV infeksiyonu açısından en önemli risk faktörleri ilk cinsel deneyim yaşı ve hem yaşam boyu hem de son bir yıldaki cinsel partner sayısıdır. Kondom kullanımı HPV infeksiyonundan korunma sağlamaktadır. Sigara veya marihuana kullanımı, klamidy, herpes simpleks gibi diğer cinsel temasla bulaşan infeksiyonların varlığı, HIV ile infekte olmak, cinsel istismara uğramak, hiç evlenmemiş olmak, cinsel partner ile aynı evde yaşamamak, hiç hamile kalmamak veya hamile kalıp hiç çocuk doğurmak ve immün süpresyon durumu HPV geçirme riskini arttıran diğer risk faktörleridir⁽¹⁸⁾.

HPV ile infekte kadınlarda latent veya persiste HPV infeksiyonunun servikal kansere dönüşümü ile ilgili risk faktörleri büyük oranda kişisel duyarlılık ve immün sistem fonksiyonlarının yeterliliği ile ilişkilidir. İmmün süpresyon durumunda (AIDS, organ nakli, kanser kemoterapisi, steroid kullanımı gibi) servikal kanser gelişim sıklığı artmaktadır⁽⁹⁾. Diğer risk faktörleri arasında uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara içme, çok sayıda doğum yapma, ileri yaş, sebze ve meyveden yoksun beslenme, HIV ile infekte olmak ve diğer cinsel yolla bulaşan infeksiyonların varlığı yer almaktadır⁽¹⁸⁾.

Human papillomavirus aşılı

HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkinin saptanması aşı ile korunmayı gündeme getirmiştir⁽²⁶⁾. On beş yıl süren çalışmalar sonucu iki HPV aşısı ruhsat alarak kullanıma sunulmuştur. HPV aşılı koruyucu (profilaktik) ve tedavi edici (terapötik) aşılardan biri olarak iki gruba ayrılırlar. Günümüze dek yapılan aşı çalışmaları büyük oranda profilaktik aşılardan ilgilidir⁽²¹⁾.

HPV aşılı majör kapsid proteini olan L1'in ökaryotik hücreler tarafından ekspresyonu sonucu virus benzeri partikül, yani VLP'nin elde edilmesi ile geliştirilmiştir. Morfolojik olarak doğal viriona benzerlik gösteren VLP, yük-

sek oranda immünojenik olup onkogen özelliği olan viral DNA'yı içermemektedir. Doğal infeksiyona benzer şekilde nötralizan antikor oluşumunu uyarır ve hücrel immün yanıtı aktive eder^(11,14).

Günümüzde kullanıma sunulmuş iki profilaktik HPV aşısı vardır. Bu aşılarından ilki Merck firması tarafından geliştirilen ve HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e etkili kuadrivalan aşı Gardasil™, diğeri GSK (GlaxoSmithKline Biologicals) firmasına ait, HPV tip 16 ve 18'e etkili bivalan aşı Cervarix™'dir.

HPV aşılarının içerikleri

Kuadrivalan aşı, HPV 6, 11, 16 ve 18'e ait VLP'leri içerir. VLP'ler rekombinan DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae* tarafından eksprese edilirler ve amorf alüminyum-hidroksifosfat sülfat (AAHS) içeren bir adjuvana adsorbe edilmiştir⁽¹⁷⁾. AAHS'in aşı partiküllerini standart alüminyum hidroksitten daha iyi bağlayıp stabilize ettiği, daha fazla miktarda özgün anti-HPV antikorlarının üretilmesini uyardığı ve immün bellek oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾.

Cervarix™ ise bivalan aşı olup HPV tip 16 ve 18'e etkilidir. VLP gelişiminde baculovirus sinek hücre sistemi kullanılmıştır. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit ve 3-deasile monofosforil lipid A (ASO4) içermektedir⁽²²⁾. Bu adjuvan sistemi ile yapılan çalışmalar doğal infeksiyondan daha yüksek antikor titrelerinin elde edildiğini ve daha güçlü bir immün yanıt geliştirerek aşının etkinlik süresinin uzatıldığını göstermektedir^(11,23). Her iki aşı da +2 ile +8°C arasında saklanmalı ve kesinlikle dondurulmamalıdır⁽¹⁵⁾.

HPV aşılarının immünojenisitesi

Her iki HPV aşısının oluşturduğu immün yanıt, aşılarında bulunan her HPV tipine karşı gelişen nötralizan antikor titrelerinin saptanması ile değerlendirilir^(11,12,27,28). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre her iki aşı da yüksek oranda immünojeniktir ve her bir HPV tipine karşı % 98 üzerinde serokonversiyon geliştirmektedir. 16-26 yaş arası kadınlarda yapılan faz II ve III etkinlik çalışmalarında ve 9-15 yaş arası genç kız ve çocuklarda yürütülen köprü immünojenisite çalışmalarında 3 dozluk aşı serisini izleyerek

olguların % 99.5'inde her dört HPV tipine karşı yeterli immünolojik yanıt geliştiği gösterilmiştir^(2,27). Bu çalışmalar ile elde edilen bulgular en yüksek antikor titrelerinin 9-15 yaş arası kız ve erkeklerde geliştiğini göstermektedir⁽¹⁵⁾.

Kuadrivalan aşı etkinlik çalışmaları

Kuadrivalan Gardasil™ aşısının etkinliği ile ilgili sonuçlar Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya-Pasifik bölgesinde, 16-26 yaş arası 20 binden fazla kadında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir^(14,28). Bu çalışmaların sonuçlarına göre kuadrivalan aşının HPV infeksiyonu ve HPV'ye bağlı prekanseröz lezyonların gelişimini önleme etkisi % 98-100'dür^(1,10,24). Kuadrivalan HPV aşısının prekanseröz vulva ve vajina lezyonlarına etkisi de araştırılmış ve HPV 16/18'e bağlı vajinal ve vulvar yüksek dereceli intraepitelyal lezyonları önlemede % 100 etkin bulunmuştur⁽¹³⁾.

Bivalan aşı etkinlik çalışmaları

Bivalan aşının etkinliği ile ilgili çalışmalar Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya ve Avrupa'da 18 bin kadını kapsamaktadır. Bu çalışmalarda, bivalan aşı, HPV 16/18'e bağlı yeni infeksiyonları önlemede % 92, persistan infeksiyonları önlemede ise % 100 etkin bulunmuştur⁽¹¹⁾. İzlem sonuçları analiz edildiğinde aşı tiplerine bağlı gelişen servikal intraepitelyal lezyonları önlemede aşı % 100 etkili bulunmuştur. Ayrıca, bivalan aşının sadece HPV 16 ve 18'e bağlı infeksiyonları azaltmakla kalmadığı aynı zamanda yüksek derecede onkogen olan HPV 45 ve HPV 31'e karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. On dört ülkeden 15-25 yaş arası 18 bin kadının izlendiği bir diğer çalışmada bivalan aşı CIN-2 lezyonlarını önlemede % 90 etkili bulunmuştur⁽²⁰⁾.

HPV aşılarının güvenilirliği ve istenmeyen etkiler

Her iki aşı da iyi tolere edilir ve istenmeyen etki oranları plasebo ile benzerdir. HPV aşıları ile ilgili bildirilen en sık istenmeyen etki enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve eritemdir. Kuadrivalan aşı uygulanan olguların % 86'sında, bivalan aşı olgularının ise % 94'ünde saptanan bu lokal etki sıklıkla hafif-orta düzeydedir.

Sistemik istenmeyen etkiler başağrsı, halsizlik ve gastrointestinal semptomlar olup her iki aşı için plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır^(11,28).

HPV aşularının uygulama şekli ve zamanı

Kuadrivalan aşı üç doz intramüsküler olarak 0, 2 ve 6. ayda uygulanmaktadır. Aşı uygulanmasında ilk doz ile ikinci doz arasında iki ay, ilk doz ile üçüncü doz arasında da en az altı ay olması gerekmektedir. Bivalan aşı ise intramüsküler olarak 0, 1 ve 6. ay şeması ile önerilmektedir. HPV aşularını, özellikle bu dönemde uygulanabilecek Td (tetanoz, erişkin difteri aşısı), hepatit B, daBT (tetanoz, erişkin difteri aşısı ve azaltılmış boğmaca aşısı) ve kuadrivalan konjüge meningokok aşularını ile eş zamanlı, ancak farklı yerlerden uygulanabilir. Ayrıca emzirmekte olan anneler, immün yetersizlik olguları (AIDS dahil), hafif hastalığı (hafif ishal ve üst solunum yolu semptomları) olanlar aşılanabilirler. Gebelerde ve aşı komponentlerine karşı bilinen hipersensitivitesi olanlarda HPV aşı uygulaması kontrendikedir⁽¹⁵⁾.

Profilaktik aşuların etkinliğinin en yüksek düzeyde olması için aşılama, duyarlı topluluk infeksiyonla karşılaşmadan önce yapılmalıdır. Bu nedenle HPV aşularını için ideal uygulama zamanı infeksiyon sıklığının zirve yaptığı adolesan dönem ve yirmili yaşlardır. Cinsel yaşam başlamadan önce aşı serisinin tamamlanmasına çalışılmalıdır. Ayrıca adolesanların antikor titrelerinin erişkinlerden daha yüksek olması bu dönemde yapılacak aşılamasının etkinliğini arttıracaktır^(15,23). Cinsel yaşamın başlamış olması aşı için kontrendikasyon oluşturmaz. Ayrıca aşı içerisinde yer alan suşlardan biri ile infekte olunması halinde aşı uygulandığında diğer aşı suşları ile korunma sağlanacağı için, aşının yapılması tercih edilen bir yaklaşımdır.

HPV aşularından kuadrivalan aşının Haziran 2006'da Amerikan İlaç ve Gıda Dairesinin (FDA) onayını almasından hemen sonra A.B.D. Bağışıklama Uygulama Danışma Komitesi (ACIP) bu aşının kullanımına ilişkin önerilerini yayınlamıştır. Buna göre kuadrivalan HPV 6/11/16/18 aşısı HPV'ye bağlı servikal kanserlerin, yüksek dereceli servikal displazilerin ve prekanseröz servikal lezyonların (servikal

intraepitelyal neoplaziler), yüksek dereceli prekanseröz vulvar displazilerin ve yaygın genital siğillerin önlenmesi amacı ile 9-15 yaş arası çocuk ve ergenler ile 16-26 yaş arası kadınlarda kullanımını onaylanmıştır. Aşı rutin olarak 11-12 yaşlarında tüm kız çocuklarına yapılacaktır. Aşılamaya 9 yaşında başlanabilir. Aşılanmamış veya tam aşı serisini tamamlamamış 13-26 yaş arası kız çocuklarında ve kadınlarda, ideal olarak, cinsel yaşam öncesi telafi aşılaması yapılmalıdır⁽¹⁵⁾.

HPV aşularının koruyuculuk süresi

Kuadrivalan aşı ile aşılamadan 5 yıl sonra bile koruyuculuğun devam ettiği ve olguların % 97'sinde aşı tiplerine karşı yüksek antikor titrerlerinin varlığı gösterilmiştir^(2,12). Rapel gerekip gerekmeyeceği, gerekirse kaç yılda bir aşılama yapılacağı bilinmemektedir.

HPV aşularını Ağustos 2008 itibarıyla 100'den fazla ülkede lisans alarak kullanıma sunulmuştur. Bunun yanı sıra başta A.B.D., Kanada, Avustralya, Avusturya, Almanya, Fransa, İsrail olmak üzere birçok ülkede rutin aşı takvimine girmiştir. Ülkemizde kuadrivalan aşı 2007 yılında, bivalan aşı ise 2008 yılında ruhsat almıştır.

Mevcut HPV aşularını serviks kanserine yol açan HPV 16 ve 18'e karşı % 100 koruyucudur. Ancak bu HPV tipleri serviks kanserlerinin ancak % 70'inde etkendirler. Bu nedenle aşının uygulanmış olması, servikal kanser taramasının veya pap-smear uygulamasının yerini almaz ve bu taramaların yine düzenli olarak yapılması gerekmektedir⁽³⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Ault KA, The FUTURE II Study Group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials, *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
2. Block SL, Nolan T, Sattler C et al: 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(5):2135-45.

3. Bosch FX, de Sanjosé S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality, *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
4. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer (IBSCC): A worldwide perspective, *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
5. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH: Detection of multiple Human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients, *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3316-22.
6. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM: Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157-64.
7. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M et al: Prevalence of HPV infection among females in the United States, *JAMA* 2007;297(8):813-9.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5 version 2.0. Lyon: IARC Press (2004). <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>
9. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A: Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection, *CMAJ* 2001;164(7):1017-25.
10. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases, *N Eng J Med* 2007;356(19):1928-43.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM 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(9447):1757-65.
12. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial, *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
13. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: A combined analysis of three randomised clinical trials, *Lancet* 2007;369(9574):1693-702.
14. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al: A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine, *N Eng J Med* 2002;347(21):1645-51.
15. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR02):1-24.
16. Miller AB: Failures of cervical cancer screening, *Am J Public Health* 1995;85(6):761-2.
17. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, *N Eng J Med* 2003;348(6):518-27.
18. Munoz N, Castellsagué X, Berrington de Gonzalez A, Gissmann L: HPV in the etiology of human cancer, *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S1-10.
19. Özgül N: Serviks kanserinin epidemiyolojisi, etyoloji, patogenezi ve Türkiye'deki tarama programları, "Yüce K, Salman N (editörler): Serviks Kanseri ve Önlenmesi" kitabında s.6-15, Medya Tower, İstanbul (2007).
20. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, and for the HPV PATRICIA Study Group: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillovirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial, *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
21. Pagliusi SR, Aguado TM: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction, *Vaccine* 2004;23(5):569-78.
22. Pedersen C, Petaja T, Strauss G and for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network: Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing ASO4 adjuvant, *J Adolesc Health* 2007;40(6):564-71.
23. Schiffman M, Castle PE: The promise of global cervical cancer prevention, *N Eng J Med* 2005;353(20):2101-4.
24. The FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions, *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
25. Trottier H, Franco EL: The epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S1-15.
26. Vanchiere JA, Demmler GJ: Human Polyomaviruses and Papillomaviruses, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.1809-31, Saunders, Philadelphia (2004).
27. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al: Immunologic

responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18, *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-83.

28. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial,

Lancet Oncol 2005;26(5):271-8.

29. World Health Organization: Report of the consultation on human papillomavirus vaccines, WHO, Geneva (2005).
30. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A: HPV vaccine introduction in industrialized countries, *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):122-31.

Panel 4 sunuları

DİRENCİN ÖNLENMESİNDE ANTİBİYOTİK POLİTİKALARI

Yöneten: **Salih HOŞOĞLU**

- De-escalation and streamlining of antimicrobial therapy
Inge C. GYSSENS
- Antibiyotik direnci ve antibiyotik tüketiminde hastane/hükümet politikaları
Salih HOŞOĞLU
- Direnç gelişimini önlemede moleküler mikrobiyolojinin katkısı
Rıza DURMAZ
- Türkiye’de antibiyotik kullanımı ve direnç nereye gidiyor ?
Oğuz KARABAY