

Aşıyla Engellenebilen Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu: HPV

An Important Public Health Problem That Can Be Prevented With A Vaccine: HPV

Serkan KÖKSOY ^{1*}, Serap KÖKSOY ÇELİK ^{2*}, Mehmet Andaç ÇELİK ^{3*}, Fatmanur BERAM ^{4*}

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi, Burdur, Türkiye

² Gaziantep Aile Sağlığı Merkezi, Gaziantep, Türkiye

³ Girne Aile Sağlık Merkezi, Gaziantep, Türkiye

⁴ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi, Burdur, Türkiye



ÖZET

İnsan papilloma virüsü (HPV) önemli organlarda kansere ve siğillere neden olabilen bir patojendir. Bu organlara örnek olarak serviks, vajina, vulva, penis, testis, anogenital bölge ve baş boyun bölgesi verilebilir. Bu patojenin neden olduğu serviks kanserinin insidansı yaklaşık 600000 vaka civarındadır. Bazı HPV tipleri onkojenik olarak kabul edilmektedir. Bu onkojenik tipler serviks kanserinin %95'inden, anogenital kanserlerin %90'ından, vajinal ve vulva kanserlerinin %70'inden, orofaringeal kanserlerin yaklaşık %60'ından ve penis kanserinin %60'ından sorumludurlar. HPV'nin bulaşmasında bazı risk faktörleri etkilidir. Bu risk faktörlerine örnek olarak çok sayıda cinsel partner, vajinal flora, immün yetmezlik vb. durumlar örnek verilebilir.

HPV aşısı HPV'nin bazı tiplerine karşı geliştirilmiştir. Bu aşılar etkin olmanın yanında HPV ile ilişkili hastalıkların azalmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Bazı ülkelerde genital siğil insidansında %83 azalma olmuştur. Dört değerlikli HPV aşısı ile aşılananlarda HPV prevalansı %35'ten %6,7'ye düşmüştür. Düşük ve orta gelirli ülkelerde etkin bir aşılama olursa serviks kanseri insidansı %19,8'den %2,1'e gerileyeceği (Yaklaşık 61 milyon vaka) tahmin edilmiştir. HPV ile ilişkili hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Etkenin tiplerine karşı geliştirilmiş etkin ve güvenli aşılar mevcuttur. Aşının doğru bir strateji ile uygulanması ise oldukça önemlidir. Aşının tercih edilmesinin önündeki engeller ise temel halk sağlığı stratejileri ile ortadan kaldırılmalıdır. HPV aşıları aşı programına alınmalı ya da aşılanmak isteyen bireyler desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Aşılama, Halk Sağlığı, HPV, Önlenme ve Kontrol.



ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a pathogen that can cause cancer and warts in important organs. Examples of these organs are the cervix, vagina, vulva, penis, testis, anogenital region and head and neck region. The incidence of cervical cancer caused by this pathogen is around 600000 cases. Some HPV types are considered oncogenic. These oncogenic types are responsible for 95% of cervical cancer, 90% of anogenital cancers, 70% of vaginal and vulva cancers, approximately 60% of oropharyngeal cancers and 60% of penile cancer. Some risk factors are effective in the transmission of HPV. Examples of these risk factors are multiple sexual partners, vaginal flora, immunodeficiency, etc.

The HPV vaccine has been developed against some types of HPV. In addition to being effective, these vaccines also play an important role in reducing HPV-related diseases. In some countries, there was an 83% reduction in the incidence of genital warts. The prevalence of HPV decreased from 35% to 6.7% in those vaccinated with the quadrivalent HPV vaccine. It has been estimated that the incidence of cervical cancer will decrease from 19.8% to 2.1% (Approximately 61 million cases) if effective vaccination is implemented in low- and middle-income countries. HPV-related diseases continue to be an important public health problem. There are effective and safe vaccines developed against the types of causative agents. It is very important to apply the vaccine with the right strategy. Barriers to vaccine preference should be eliminated with basic public health strategies. HPV vaccines should be included in the vaccination program or individuals who want to be vaccinated should be supported.

Keywords: Human Papillomavirus Viruses, Public Health, Prevention and Control, Vaccines.



1. Giriş

İnsan papilloma virüsü (HPV) dünyada cinsel yolla bulaştığı bilinen ve yaygın görülen enfeksiyonlardan biridir. HPV; kadınlarda serviks ve vulva kanseri gibi hastalıklara neden olurken, erkeklerde anogenital bölge kanserleri gibi üreme sistemine özgü kanserlerin yanında orofarengeal kanserlerin de önemli bir kısmından sorumlu tutulmaktadır (1). HPV insana bulaştıktan sonra uzun süre latent kalabilmektedir. Bu sebeple HPV bulaşı olan insanlar sahip oldukları bu hastalığı tarama programları sayesinde rastlantısal olarak veya hastalık ciddi bir belirti verdiğinde öğrenebilirler. Buna bağlı olarak HPV'nin oluşturduğu hastalık yükü tarama programlarının ve tanı yöntemlerinin nispeten daha az uygulandığı düşük gelirli ülkelerde daha yüksektir.

Düşük gelirli ülkelerde teşhis edilen en önemli HPV ilişkili kanser türü serviks kanseridir. HPV ile ilişkili serviks kanserleri yüksek gelirli veya gelişmiş ülkelerde de bir sorundur. Ancak bu ülkelerde (Örn: ABD) HPV'nin oluşturduğu baş ve boyun bölgesi kanserleri serviks kanseri sıklığını aşmış görünmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HPV ile ilişkili kanserlerin eliminasyonu için yoğun çaba sarf etmektedir. DSÖ 2030 yılına kadar HPV ile ilgili olarak ulaşılmaması gereken hedefleri sıralamıştır. Bu hedefler: *“kadınların en az %90'ı 15 yaşına kadar aşılanmalı, %70'i 35-45 yaşına kadar serviks kanseri için en az iki kez taranmalı ve servikal hastalığı olan kadınların %90'ı tedavi edilmelidir”* şeklindedir (3). Bu hedeflerin gerçekleştirilebilmesi için koruma, teşhis ve tedavi yöntemlerinin etkin bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Burada kilit rol koruma üzerinde yoğunlaşmaktadır ve aşı bu konuda önemli bir rol oynamaktadır. HPV'nin en sık görülen ve yüksek risk içeren suşlarına karşı geliştirilmiş bazı aşılardan vardır. HPV aşılıları genel yüksek risk içeren 16 ve 18 türlerini özellikle hedef almaktadır (4). Bunlara örnek olarak HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ve 58'i içeren (9vHPV, Gardasil 9), HPV Tip 6, 11, 16 ve 18'i içeren (4vHPV, Gardasil) ve HPV Tip 16 ve 18'i içeren (2vHPV, Cervarix) verilebilir. Bu derlemenin amacı HPV ile ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda elde edilen verilerin özetini oluşturmaktır. Ayrıca HPV aşılmasının oluşturduğu etkinin anlaşılmasına katkı sunmaktır.

HPV Türleri

HPV; bazal epitel hücrelerini enfekte edebilen bir DNA virüsüdür ve çok sayıda alt türe sahiptir (Yaklaşık 225 alt tür). HPV türleri kanser oluşturma risklerine göre düşük ve yüksek risk olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (5). Dünyada en yaygın görülen düşük riskli-non onkojenik HPV tipleri 6 ve 11'iken, yüksek riskli-onkojenik HPV tipleri ise Tip 16 ve 18'dir (6). Bu tipler serviks, orofarenks, anüs, vajina, vulva ve penis kanserleri ile ilişkilidir. HPV Tip 16 ve 18'in yanında nispeten daha düşük insidansla seyreden yüksek riskli tipler de mevcuttur (Tip 31, 33, 45, 52 ve 58). Serviks kanserlerinin %95'i, anogenital kanserlerin %90'ı, vajinal ve vulva kanserlerinin %70'i, orofareneal kanserlerin yaklaşık %60'ı ve penis kanseri vakalarının ise %60'ı yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkilidir (2).

HPV Epidemiyolojisi

Serviks kanseri, dünyada kadınlarda görülen kanserler arasında 4. sırada ve 15 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. (7). 2020 yılı tahminlerine göre serviks kanserinin küresel ölçekte insidansının yaklaşık 600 bin civarında olduğu tahmin edilmektedir. Hesaplanan insidans cinsiyete göre dağıtıldığında; kadınlarda kanser vakalarının %8,6'sına ve erkeklerde %0,8'ine karşılık gelmektedir. Herhangi bir belirti vermeyen ve normal sitolojik bulgu veren HPV prevalansının kadınlarda %11,7 (%95 CI: 11,6-11,7) olduğu tahmin edilmektedir (8). HPV ülkelerin gelişmişlik seviyelerine göre farklı prevalansta seyredebilmektedir. 2018 Yılında bildirilen yaklaşık 570 bin kanser vakasının yaklaşık 290 bini (%51) düşük ve orta gelirli ülkelere bildirilmiştir. Bu duruma orta gelirli ülkeler de dahil edildiğinde vaka sayısı yaklaşık 500 bine (%88) çıkmaktadır (9). Örneğin düşük gelirli Bir Asya kıtası ülkesi olan Kazakistan'da HPV enfeksiyonu prevalansı %43,8 ile %55,8 arasında değişmektedir. Bu vakalara en çok sebep olan HPV tipleri ise, HPV tip 16 (%10,7-27,7), HPV Tip 18

(%9,2-9.6), HPV Tip 51 (%5) ve 33 (%3,6-5) olarak tanımlanmıştır (10). Bununla birlikte Kazakistan'da çok sayıda HPV tipi de bulunmaktadır. Güncel olarak bu türlerden 12 tanesi tespit edilmiştir (HPV Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (11).

HPV Türlerinin Kansere İlişkisi

HPV kadın üreme sistemi organlarının epitel doku özellikleri nedeniyle kadınlarda daha fazla enfeksiyona neden olabilmektedir. Ancak erkeklerde de çok sayıda kanserden sorumlu tutulmaktadır. HPV; Serviks, vulvar ve vajinal, anal, özofagus, kolorektal, prostat, üretral, testis, böbrek, penis, baş ve boyun skuamoz hücre kanserleri, kutanoz skuamoz hücre kanserleri ve siğillere neden olabilmektedir (5). Bu görülen kanserlerin bazıları erkeklerde (testis, prostat vb.) bazıları ise kadınlarda (serviks vb.) cinsiyete özgü olarak görülen kanser türleri arasındadır. Bu görülen kanserler ülkelerin gelişmişlik seviyeleri ile de yakından ilişkilidir.

Günümüzde düşük ve orta gelirli ülkeler HPV ile ilişkili hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Yapılan bir meta analizde HPV ile ilişkili orofaringeal skuamoz hücreli karsinoma vakalarında Amerika Birleşik Devletleri, İsveç, Güney Kore gibi gelişmiş ülkelerdeki prevalans yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmada Güney Hindistan, Tayland, Ürdün gibi ülkelerde prevalans düşük bulunmuştur (12). Hatta Amerika Birleşik Devletleri'nde HPV'ye orofaringeal kanserlerin sayısı serviks kanserlerinin sayısını aştığı tahmin edilmektedir (13). Anal HPV enfeksiyonları, psikoseksüel bozukluk gösteren erkeklerde oldukça yaygın görülen bir durum olmanın yanında, bu kişilerde anal skuamöz hücreli kanserlerin oluşma (Sıklıkla HPV tip 16) sıklığı da yüksektir (14).

HPV Risk Faktörleri

Bu bulaşıcı etkenin üreme sisteminin dışındaki organları enfekte etmesi ve o organlarda kansere neden olmasının insanların riskli cinsel davranışları ile doğrudan ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle erken yaşta başlayan cinsel ilişki ve çok sayıda cinsel partnerin olması ile de ilişkilendirilmektedir (15). Yaş, vajinal flora, yaşam stili, immün yetmezlik gibi durumlar ve ayrıca psikoseksüel bozukluklar HPV için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (14,16,17). Sahip olunan risk faktörlerine rağmen aşının tercih edilmemesi ise hastalığın yayılmasında en önemli faktörlerden birisi olarak kabul edilmektedir. Aşı hem HPV'ye karşı hem de HPV kaynaklı morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklara karşı en kuvvetli ajanlardan biridir.

HPV ve Aşı

HPV ye karşı geliştirilmiş etkin aşılar mevcuttur. DSÖ 2009 yılından beri HPV aşısını önermektedir. Bu aşılar HPV'nin prevalansı ve insidansı yüksek Tip 6, 11, 16, 18 türlerine karşı geliştirilmiştir (4). Bir randomize kontrollü klinik araştırmada aşı ve plasebo grupları (Aşı grubu 2261 denek ve plasebo grubunda 2279 denek) yaklaşık 3 yıl takip edilmiştir. HPV ile ilişkilendirilen perineal ve perianal intraepitelyal lezyonların veya siğillerin önlenmesinde HPV aşısının etkinliği %100 (%95 GA: 94-100) olarak hesaplanmıştır (18). Daha uzun süre izlenen bir popülasyonda (9 yıl IQR 8.2-9.6) katılımcılara tek, iki ve üç doz HPV aşısı uygulanmıştır. HPV Tip 16 ve HPV Tip 18 enfeksiyonuna karşı aşı etkinliği, tek dozda %95,4 (%95 GA: 85-99,9), iki dozda %93,1 (%95 GA: 77,3-99,8) ve üç dozda %93,3 (%95 GA 77,5-99,7) (19). HPV Tip 31,33,45,52,58 ile ilgili yapılan bir aşı etkinliği çalışmasında, aşı etkinliği 95.2 (%95 GA: 81,4-98,4) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük seviyedeki lezyonlarda %97,6 (%95 GA: 91,7-99,6) ve yüksek seviyedeki lezyonlarda %96,7 (%95 GA: 80,9-99,8) olarak bulunmuştur. Tedavi amaçlı düşünüldüğünde aşı etkinliği düşük dereceli hastalıkta %84 (%95 GA: 67,2-92,2) ve yüksek seviyeli hastalıklarda %80,6 (%95 GA: 33,7-%94,3) olarak hesaplanmıştır (20). Randomize kontrollü bir araştırmada dörtlü HPV aşısının (HPV tip 6, 11, 16 ve 18) dış genital lezyonların insidansını 16-26 yaş aralığındaki erkeklerde %90 oranında azalttığını gösterilmiştir. Elde edilen bulgular diğer ülkelerdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında tedavi amaçlı popülasyondaki etkinliği %65 (%95 GA: 45-78) olarak hesaplanmıştır (21,22). HPV aşılması farklı takvimlerde yapılabilmektedir. Bu durum da bile HPV aşılmasının antikor oluşturduğu ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu düşünülmüştür (23). HPV aşısı etkin bir şekilde sadece kadınlara yönelik uygulandığı takdirde düşük ve orta gelirli ülkelerde serviks kanseri insidansını (%19,8'den %2,1'e /100 bin kadın yılında) düşüreceği hesaplanmıştır. Bu çalışmanın tahminine göre aşılama ile birlikte yaklaşık 61 milyon (%95 CI: 60.5-63) vakanın da böylelikle önleneceği (Azalma: %89,4) tahmin edilmiştir (24).

2. Tartışma ve Sonuç

HPV dünyada bulaşma yolları ve neden olduğu hastalıklar yönünden önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda başta üreme sistemi olmak üzere diğer doku ve organlarda da önemli hastalıklara neden olmaktadır. Son zamanlarda üreme sistemi organlarının dışında HPV kaynaklı baş ve boyun kanserlerinde de ciddi artışlar söz konusudur (1). HPV, doku ve organlarda hasar oluşturmadan önce uzun bir süre latent bir enfeksiyon olarak kalabilir. İnsanların bu durumu fark edebilmesi ya rastlantısal olarak bir tarama programında ya da hastalık semptom vermeye başladığında mümkün olabilmektedir. Bu bağlamda tarama programlarının verimsizliği ve toplumsal farkındalığın azlığı etkenin erken saptanmasını engelleyen önemli faktörler haline gelmektedir. HPV ayrıca oluşturduğu kronik hastalık yükü olarak da önemli bir hastalık etkenidir. Bu oluşan hastalık yükü organlar açısından bakıldığında tüm ülkelerde farklı seyretmektedir. Ancak HPV ile ilişkili en çok bilinen serviks kanseri insidansı ve oluşan hastalık yükü sıklıkla düşük gelirli ülkelerde daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerdeki HPV ile ilişkili kanserlerde ise farklı organlar da (baş ve boyun vb.) önem arz etmektedir (2). Bu derlemenin amacı HPV ile ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda elde edilen verilerin özetini oluşturmaktır. Ayrıca HPV aşılmasının oluşturduğu etkinin anlaşılmasına katkı sunmaktır. Dünya Sağlık Örgütü, HPV'nin eliminasyon ve eradikasyonuna önem vermektedir. Eliminasyon ve eradikasyonda en önemli bileşenlerden birisi de aşı olarak değerlendirilmektedir (3). HPV aşılmasında temel amaç HPV Tip 16 ve HPV Tip 18 gibi yüksek riskli suşların kontrol altına alınmasıdır (4). Bu yüksek riskli türler aynı zamanda en sık görülen türlerin arasındadır (10,11). Yüksek riskli HPV suşlarına karşı geliştirilen aşılar ise tek, çift veya üç doz uygulandığında da oldukça tatmin edici sonuçlar vermektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda da bu tatmin edici sonuçlar gösterilmektedir (18-20). Aşılamanın yapıldığı bazı ülkelerde genital siğil insidansında %83, bazı ülkelerde ise prevalansta %28,7 den %6,7'ye düşmüştür (26,27). Aşının hastalık etkenine karşı oluşturmuş olduğu bu pozitif etkiye rağmen bazı ülkeler bu aşırı tavsiye etmemekte, bazıları ise aşılama ulusal destek vermektedir (28,29). Oysa ki yapılan tüm bilimsel çalışmalar aşının hastalığın oluşturduğu mortalite, morbidite ve hastalık yükünü azalttığını göstermektedir. Örneğin düşük ve orta gelirli ülkelerde etkin bir aşılama olursa serviks kanseri insidansı %19,8'den (%95 CI: 19.4-19.8) %2,1'e (%95 CI: 2.0-2.6) gerileyeceği tahmin edilmiştir. Yapılan bu tahmine göre vakalardaki azalma yüzdesi %89,4 (%95 CI: 86.2-90.1) olarak hesaplanmıştır. Bu azalma yüzdesinin sayısal karşılığı 61 milyon (%95 CI: 60.5-63) olabileceği tahmin edilmiştir (24). 2006-2017 yıllarını kapsayan bir çalışmada HPV aşılması %0'dan %84,3'e yükselmiştir. Katılımcıların çoğu (%97) 4vHPV aşısını almışlardır. Aşılananlarda 4vHPV aşısının engellediği HPV tiplerinin görülme sıklığı ise %35'ten %6,7'ye düşmüştür (%80,9 düşüş; OR: 0.13, %95 GA 0.08-0.22). Tahmini aşı etkinliği ise en az %80,1 olarak hesaplanmıştır (25).

Aşılama programlarına sadece kadınların alınmasının doğru bir plan olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda ulusal aşılama programlarına erkeklerin dahil edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Aşılama yaygınlaştırıldıkça, aşının oluşturduğu maliyetin düşeceği ve hastalığın oluşturduğu ekonomik yükün yanında son derece uygun maliyetli hale geleceği iddia edilmiştir (30). Aşırı tercih etmede bazı faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Eğitim, kültür, gelir gibi sosyodemografik faktörler buna örnek gösterilebilir. Bu gibi faktörleri ön plana çıkaran (ebeveyn eğitimi, hane halkı geliri vb.) çalışmalar mevcuttur (31). HPV konusunda risk altındaki nüfusa uygulanacak olan geniş çaplı önleme ve kontrol stratejisi (Aşı, eğitim, farkındalık vb.) uygulanabildiği takdirde yeryüzünden silinebilecek ilk kanser türü olabileceği iddia edilmiştir (15).

HPV ilişkili olduğu hastalıklar ve o hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalite ile ilgili olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Etkenin tiplerine karşı geliştirilmiş etkin ve güvenli aşılar mevcuttur. Aşının doğru bir strateji ile uygulanması ise oldukça önemlidir. Aşının tercih edilmesinin önündeki engeller ise temel halk sağlığı stratejileri ile ortadan kaldırılmalıdır. HPV aşıları aşı takvimine alınmalı ya da aşılanmak isteyen bireyler desteklenmelidir.

Kaynakça

1-Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):306-327. doi:10.1038/s41571-022-00603-7

2-Roman BR, Aragonés A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2021;124(6):920-922. doi:10.1002/jso.26687

- 3-Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, Hutubessy R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(4):426-427. doi:10.1136/ijgc-2020-001285
- 4-Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698-702. doi:10.15585/mmwr.mm6832a3
- 5-Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasserli S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:65. doi:10.47176/mjiri.35.65
- 6-Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, Hung CF, Wu TC. Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2021;27(18):4953-4973. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2833
- 7-<https://hpcvcentre.net/datastatistics.php>. Erişim Tarihi: 16.05.2022
- 8-Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-998. doi:10.1016/S0140-6736(05)67069-9
- 9-Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- 10-Aimagambetova G, Azizan A. Epidemiology of HPV Infection and HPV-Related Cancers in Kazakhstan: a Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(5):1175-1180. doi:10.22034/APJCP.2018.19.5.1175
- 11-Niyazmetova L, Aimagambetova G, Stambekova N, et al. Application of molecular genotyping to determine prevalence of HPV strains in Pap smears of Kazakhstan women. *Int J Infect Dis*. 2017;54:85-88. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.410
- 12-Carlander AF, Jakobsen KK, Bendtsen SK, et al. A Contemporary Systematic Review on Repartition of HPV-Positivity in Oropharyngeal Cancer Worldwide. *Viruses*. 2021;13(7):1326. doi:10.3390/v13071326
- 13-Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(3):178-186. doi:10.1097/CCO.0000000000000629
- 14-Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):250-262. doi:10.1007/s11904-014-0224-x
- 15-Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720-728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
- 16-Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540-552. doi:10.1016/j.jadohealth.2011.03.010
- 17-Zang L, Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(6):1409-1416. doi:10.1007/s00404-021-06217-1
- 18-Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-1943. doi:10.1056/NEJMoa061760
- 19-Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8
- 20-Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1405044
- 21-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):2135-2145. doi:10.1542/peds.2006-0461
- 22-Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(12):1413. Published 2021 Nov 30. doi:10.3390/vaccines9121413
- 23-Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of

nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018;36(46):7017-7024. doi:10.1016/j.vaccine.2018.09.057

24-Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-590

25-Spinner, C.; Ding, L.; Bernstein, D.I.; Brown, D.R.; Franco, E.L.; Covert, C.; Kahn, J.A. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics* 2019, 143, e20181902.

26-Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013;18(13):140.

27-Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206(11):1645-51.

28-Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013;103(8):1428-35.

29-Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, et al; VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE-2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010;15(47). pii: 19730.

30-Datta S, Pink J, Medley GF, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):552.

31-Bjerke, R. D., Laake, I., Feiring, B., Aamodt, G., & Trogstad, L. (2021). Time trends in HPV vaccination according to country background: a nationwide register-based study among girls in Norway. *BMC public health*, 21(1), 854.