



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



Kanser Önleyici Aşılar

HBV Aşısı, HPV Aşısı

Dr. İrem Akdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

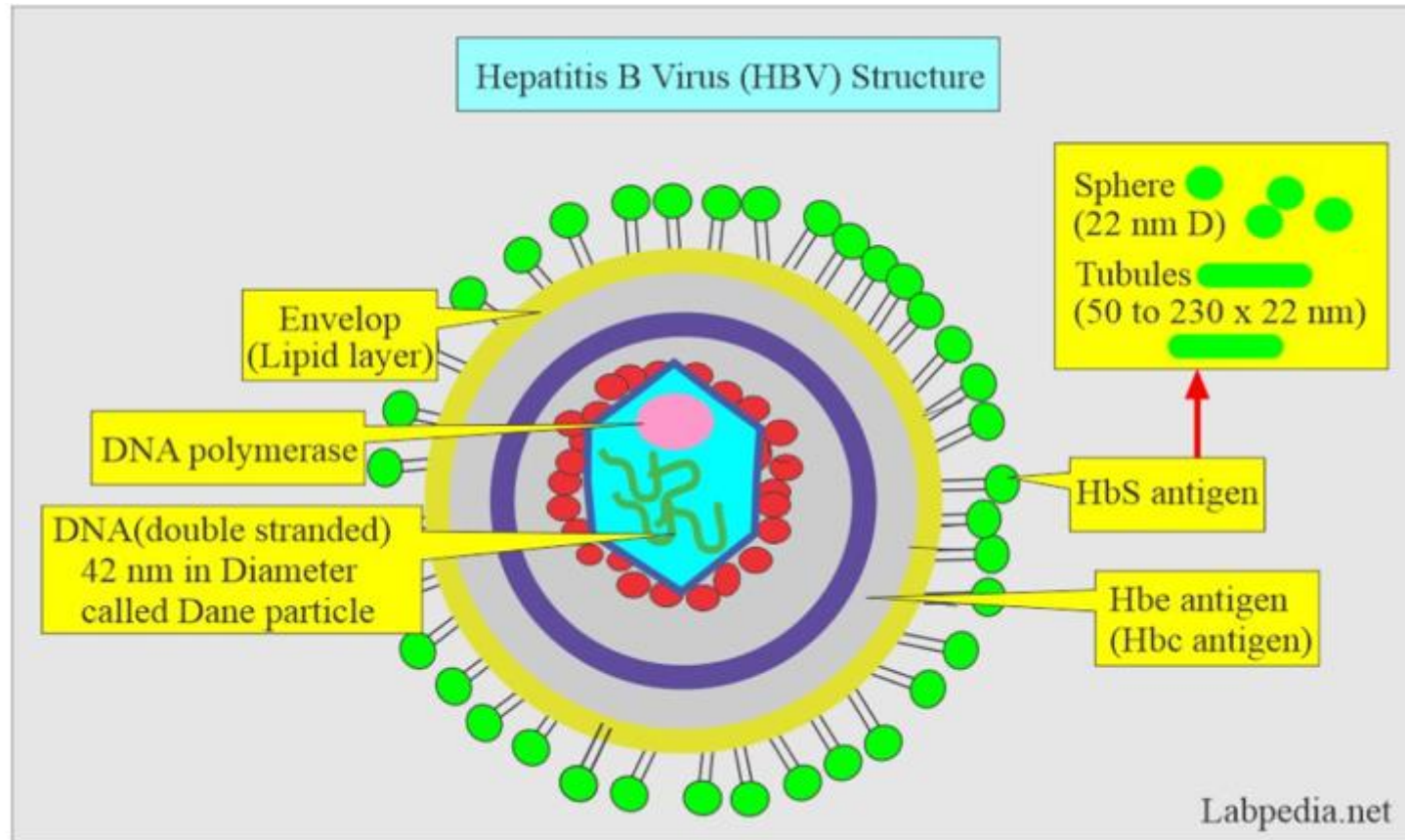
Nisan 2025, Antalya

Sunum Planı x 2 Etken HBV ve HPV Aşıları

- Kısaca hatırlayalım
- Potansiyel klinik sonuçları-Kanser?
- Aşı/Anti-kanser Aşı
- Ülke deneyimleri
- Güncel gelişmeler
- Türkiye projeksiyonu



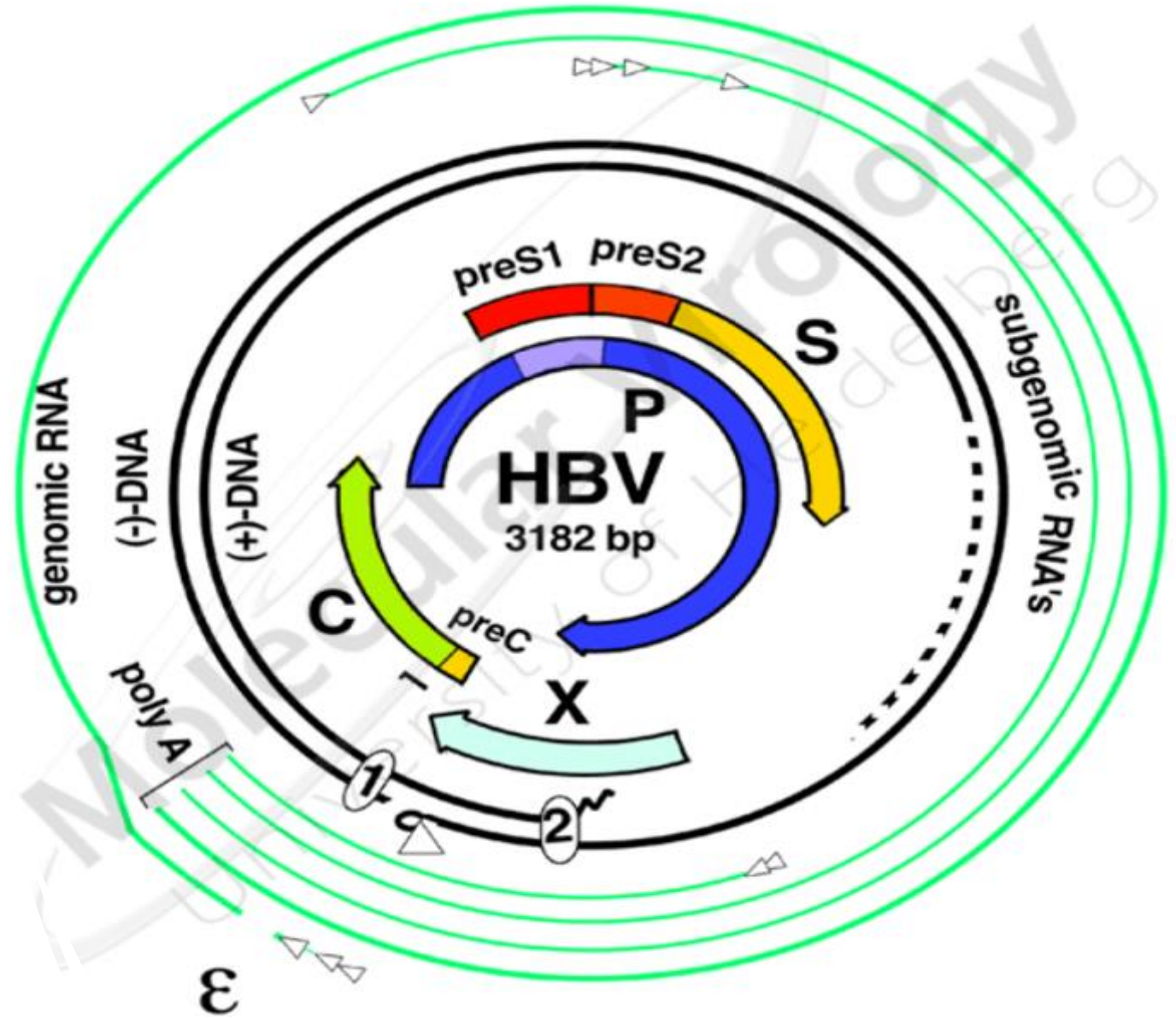
HBV-Etken



Hepatitis B Virus (HBV): HBV structure

Genomda 4 açık okuma çerçevesi (ORF): S, C, P ve X genleri

- **S geni:** Yüzey antijenini (HBsAg) kodlar.
- **C geni:** Core protein (HBcAg) ve e antijenini (HBeAg) kodlar.
- **P geni:** DNA polimerazı kodlar.
- **X geni:** HBx proteinini, kanserojenezde rol oynar.



X Geni ve Hepatokarsinogenez

X Geni ve kodaldığı HBx Proteini

- - HBV'nin X geni, yaklaşık 154 amino asitlik küçük bir düzenleyici protein olan HBx'i kodlar.
- - HBx, viral replikasyon için mutlak gerekli olmasa da, viral '*persistence*' ve konak hücre mekanizmalarının modülasyonu açısından hayati öneme sahiptir.

Viral DNA'nın Konak Genomuna Entegrasyonu

- HBV DNA'sı, özellikle kronik enfekte hepatositlerde rastgele olarak konak genomuna entegre olur
- -Bu entegrasyon Tümör baskılayıcı genleri bozabilir (örn. p53, retinoblastoma geni).
- Genomik instabiliteye ve kromozom kırılmalarına yol açabilir.
- -ntegrasyonel mutagenез ile onkogenез sürecini tetikler.
- Entegre olan viral DNA bölgelerinde genellikle HBx korunur ve eksprese edilir , bu da onun kansere katkısını devam ettirir.---- Bir kere enfekte olunca onkogenik süreç tetiklenmiş oluyor!

HBx Proteininin Kanser Gelişimiyle İlgili Fonksiyonları

1. Transkripsiyonel Aktivasyon

HBx, viral ve hücresel genlerin ekspresyonunu artırıcı (transaktivator) etki gösterir.

c-myc, TGF- β , IGF-2 gibi çeşitli onkogenleri ve büyüme faktörlerini aktive eder.

NF- κ B, AP-1, CREB, STAT3 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder.

2. Hücre Döngüsü Bozuklukları

HBx, hücre döngüsü kontrol noktalarını bozar

p53 tümör baskılayıcı genin fonksiyonunu inhibe eder, apoptozu engeller ve DNA hasarının birikmesine neden olur.

3. Mitokondriyal Bozukluk ve ROS (Reaktif oksijen ürünleri) Üretimi

HBx mitokondrilere lokalize olur,ROS üretimini artırır.

ROS, DNA hasarına ve kromozomal instabiliteye yol açar.

4. Epigenetik Değişiklikler

HBx, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları yaparak tümör baskılayıcı genlerin sessizleşmesine neden olur.

5. Apoptozla Oynama

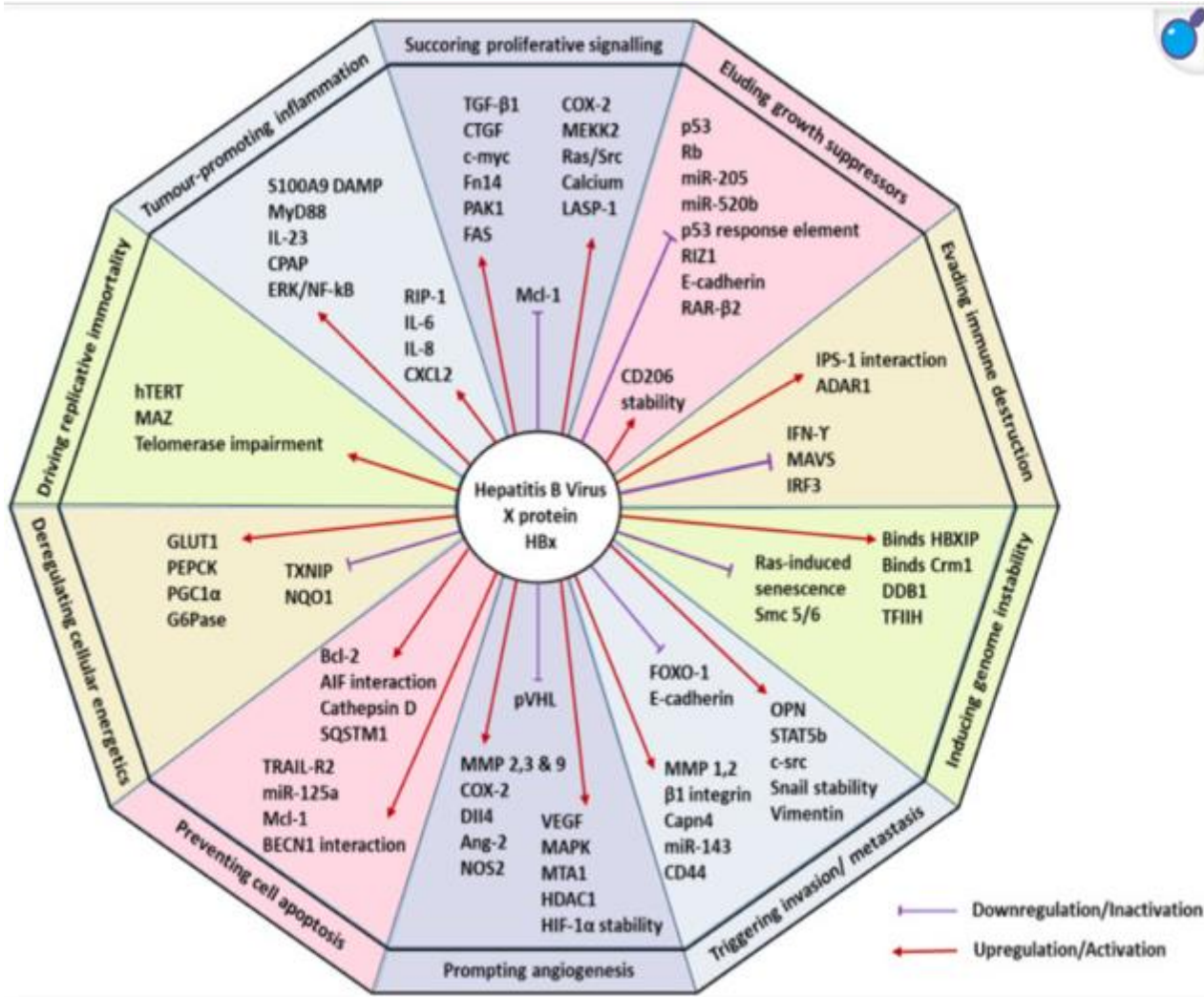
HBx, bağlama koşullarına göre apoptozu hem teşvik hem de engelleyebilir bu durum virüsün kalıcılığı ve hücrel dönüşümün devam etmesine neden olur.

6. Bağışıklık Sisteminden Kaçış ve Kronik İnflamasyon

HBx, interferon yanıtını ve antijen sunumunu baskılar.

Bu durum karaciğerde kronik inflamasyon ve sürekli rejenerasyon döngülerine neden olur – bu da malign dönüşüm için uygun zemin hazırlar.

'Hallmarks of cancer'



Proliferatif sinyal yollarının sürekli aktivasyonu
Büyüme baskılayıcı mekanizmaların inhibisyonu

-İmmün yıkımdan kaçış

- Replikatif ölümsüzlüğün sürdürülmesi
- Tümör destekleyici inflamasyonun indüklenmesi
- İnvazyon ve metastaz süreçlerinin aktive edilmesi
- Anjiyogenezin uyarılması
- Genomik instabilitenin artırılması

Apoptozun baskılanması
(metabolik yeniden programlama)
düzensizleştirilmesi

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8870387/figure/cells-11-00741-f001/>

LIVER CANCER STATISTICS

Liver cancer is the 6th most common cancer worldwide. It is the 5th most common cancer in men and the 9th most common cancer in women.

<https://www.who.int/data/gho/data/themes/chronic-viral-hepatitis>

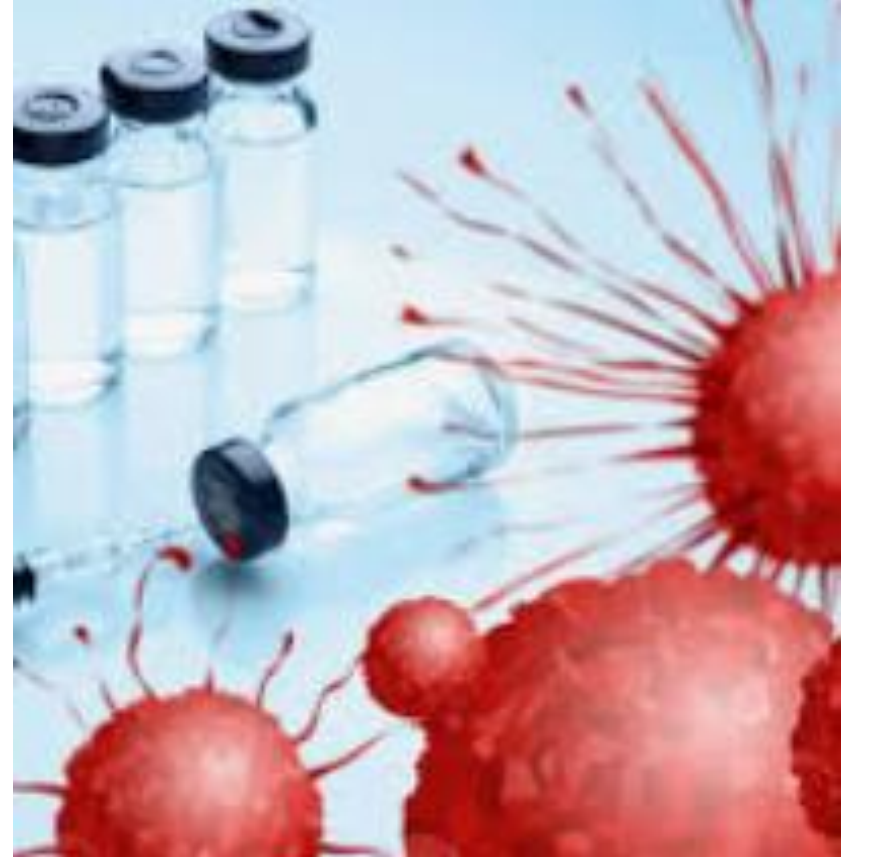
HBV İnfeksiyonları- Durum Tespiti

- Hepatit B virüsü (HBV), dünya çapında en yaygın görülen viral enfeksiyonlardan biridir.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2022 yılı itibarıyla:254 milyon kişi kronik HBV taşıyıcısı var.
- Yıllık yaklaşık 1.2 milyon yeni HBV enfeksiyonu meydana gelir.
- HBV enfeksiyonu her yıl en az 880.000 ölüme neden olur, bunların büyük kısmı siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle olur.
- Kür yok!
- Etkin antivirallerimiz var ama HCC antiviral tedavi altında dahi gelişebiliyor.

Hepatit B Aşıları Nasıl Çalışır?

Aşının İçeriği Nedir

- Günümüzde kullanılan hepatit B aşıları, rekombinant subunit aşılardır.
- Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) Genetik olarak modifiye edilmiş maya hücreleri kullanılarak üretilir.
- Aşının içinde canlı virüs ya da viral genom bulunmaz .Hastalığa yol açamaz.
- 0. , 1. ve 6. aylardaki üç dozluk şema, seçilmiş gruplarda yüksek doz.
- Gereklik halinde hızlandırılmış şemalar var.
- **Adjuvan :Alüminyum hidroksit**, Engerix-B içinde **0.5 mg** düzeyinde bulunur (yetişkin dozda).



Bağışıklık Sistemi Nasıl Yanıt Verir?

- Kas içi enjeksiyon enjeksiyon sonrası, HBsAg ,antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından alınır.
- Yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu:APC'ler, HBsAg'yi MHC sınıf II üzerinde sunar → CD4+ T hücreleri bunu tanır ve aktive olur.
- Aktive olmuş T hücreleri, B hücrelerini uyararak onları plazma hücrelerine dönüştürür → **anti-HBs antikorları üretirler.**
- Ayrıca, hafıza B ve T hücreleri oluşur → uzun süreli koruma sağlanır.
- Koruma nedir? Anti-HBs antikor düzeyinin ≥ 10 mIU/mL olmasıdır.
- Bu antikorlar, hepatit B virüsüne bağlanır ve onu nötralize eder. Böylece virüs hepatositlere hiç girmeden durdurulur . enfeksiyon engellenmiş olur. **Kanser engellenmiş olur😊**

Yan etkiler perspektifi ile HBV aşılması

- Geçmişte plasma derive aşılar kullanılırken enfektif hastalık taşıma potansiyeli olan aşılar idi ama bu aşılar kısa süreli kullanımla 1986 yılında yerini rekombinant aşılar bıraktı.
- Bu aşı da diğer pek çok aşı gibi dönem dönem multipl skleroz ve de Guillain-Barré Sendromu ile ilişkilendirildi ama nedensellik olmadığı çokça çalışma ile gösterildi.
- Yine önceki yıllarda çoklu dozlardaki tiomersal dozunun zararı olabileceğine yönelik suçlamalar oldu fakat bunların da bilimsel bir dayanağı olmadı ve de günümüzde çoklu doz uygulamalar neredeyse hiç kalmadı. **Diğer yandan artık üretilen aşılar ya tiomersal içermeyen ya da ihmal edilebilir düzeyde içermekte.**
- Lokal reaksiyonlar, halsizlik , yorgunluk görülebilecek 48 saati aşmayan hafif yan etkiler.
- Alerji oranı (sıklıkla maya komponentlerine) oldukça düşük, güvenli aşı uygulama kurallarına uyum önemli.
- **4 dekattır kullanılmakta olan HBV aşıları milyonlarca doz uygulanması ile son derece güvenli olduğu çokça çalışmayla ispatlanan aşılar...**



ORIGINAL ARTICLE



Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children

Authors: Mei-Hwei Chang, M.D., Chien-Jen Chen, Sc.D., Mei-Shu Lai, M.D., Hsu-Mei Hsu, M.P.H., Tzee-Chung Wu, M.D., Man-Shan Kong, M.D., Der-Cherng Liang, M.D., Wen-Yi Shau, M.D., and Ding-Shinn Chen, M.D., for the Taiwan Childhood Hepatoma Study Group^{*} [Author Info & Affiliations](#)

Published June 26, 1997 | N Engl J Med 1997;336:1855-1859

DOI: 10.1056/NEJM199706263362602 | [VOL. 336 NO. 26](#) | [Copyright © 1997](#)

Amaç:

Tayvan'da 1984 yılında başlatılan evrensel hepatit B aşı programının, çocuklarda (hepatoselüler karsinom) sıklığı üzerindeki etkisini

Yöntem:

1981–1994 Tayvan Ulusal Kanser Kaydı Sistemi ve 17 büyük tıp merkezinden elde edilen veriler a 6 yaş üstü, hepatoblastom dışlanmış

Bulgular:

Aşılama öncesi ve sonrası dönemlerde 6–14 yaş arası çocuklarda karaciğer kanseri insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir:

•1981–1986: 100.000 çocukta 0.70 vaka

•1986–1990: 100.000 çocukta 0.57 vaka

•1990–1994: 100.000 çocukta 0.36 vaka

Kansere bağlı çocuk ölümlerinde de azalma.

Sonuç:

Bu çalışma, Tayvan'da uygulanan evrensel hepatit B aşı programının, çocukluk çağında görülen karaciğer kanseri insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu sonuç, hepatit B virüsünün karaciğer kanserindeki rolünü ve aşının kansere karşı koruyuculuğunu güçlü biçimde desteklemektedir.

Şanghay

- HCC'ye bağlı yıllık yaşa göre standardize edilmiş oranlar düştü:
 - Erkeklerde 1973'te 33,38/100.000 iken 2014'te 17,34'e (–%49,2)
 - Kadınlarda 11,65'ten 5,60'a (–%51,9)
- Genel HCC insidansındaki yıllık değişim oranı yaklaşık –%2 olarak belirlendi.
- Erkeklerde özellikle <34 yaş grubunda, HCC insidansında hızlanan bir azalma saptandı.
- Kadınlarda ise tüm yaş gruplarında anlamlı düşüş görüldü

Sonuç:

Bu çalışma, yenidoğanlara yönelik evrensel HBV aşılmasının:

- Yüksek kapsama oranlarıyla kolayca uygulanabilir olduğunu,
- HBV enfeksiyonu ve HCC gelişimini etkin şekilde önlediğini göstermektedir.

ORIGINAL RESEARCH article

Front. Oncol., 04 April 2022

Sec. Cancer Epidemiology and Prevention

Volume 12 – 2022 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.855945>

Accelerating Decreases in the Incidences of Hepatocellular Carcinoma at a Younger Age in Shanghai Are Associated With Hepatitis B Virus Vaccination Updated

Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma Hospital Discharge Rates from 2005 to 2021 in Spain: Impact of Universal Vaccination

by Angela Domínguez^{1,2} , Ana Avellón^{2,3} , Victoria Hernando^{4,5} , Núria Soldevila^{1,2,*} , Eva Borràs^{1,2,6} , Ana Martínez^{2,6} , Conchita Izquierdo⁶ , Núria Torner^{1,2} , Carles Pericas^{1,7,8} , Cristina Rius^{2,7,8,9}  and Pere Godoy^{2,10} 

İspanya’da uygulanan evrensel hepatit B aşı programının, 2005–2021 yılları arasında kronik HBV ile ilişkili hastaneden taburcu olma oranları üzerindeki etkisini değerlendirmektedir.

İspanya Ulusal Sağlık Sistemi’ne ait veriler, 2005–2021 yılları arasındaki kronik HBV ile ilişkili taburcu oranları incelenmiş ve hastaneden taburcu oran oranı (HRR) hesaplanmıştır.

Karşılaştırmalı analiz için:

- Erken dönem (2005–2013) ile geç dönem (2014–2021) kıyaslandı.
- 20–39 yaş grubunda aşılanmış ve aşılanmamış kohortlar karşılaştırıldı. Özellikle de siroz ve HCC gelişimi için:

Sonuç:

Bu çalışma, İspanya’da uygulanan evrensel hepatit B aşılamaının 25 yıl sonra önemli etkilerini göstermektedir. Özellikle:

- Siroz nedeniyle hastaneye yatış oranlarında belirgin bir azalma olmuştur.
- Aşılanmış 20–39 yaş grubundaki bireylerde, aşılanmamışlara kıyasla HCC ve siroz nedeniyle hastaneye yatış oranları daha düşüktür.

The Global Impact of Hepatitis B Vaccination on Hepatocellular Carcinoma

Joan Ericka Flores ^{1 2}, Alexander J Thompson ^{1 2 3}, Marno Ryan ^{1 2 3}, Jessica Howell ^{1 2 3 4}

Affiliations + expand

PMID: 35632549 PMCID: [PMC9144632](#) DOI: [10.3390/vaccines10050793](#)

Hepatit B aşılması, HCC'nin önlenmesinde halk sağlığı politikalarının temel taşı olmaya devam etmekte ve küresel hepatit B eliminasyon stratejisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2030 yılına kadar hepatit B eliminasyonu için %90 aşılama oranı hedefi koymuştur. Ancak, bildirilen doğum dozu aşılama oranlarında büyük farklılıklar vardır ve küresel doğum dozu kapsamı yalnızca %42'dir. **Nayagam ve arkadaşları tarafından yapılan küresel bir hepatit B eliminasyon modeline göre, mevcut aşı programlarında herhangi bir değişiklik yapılmazsa, 2015 ile 2030 yılları arasında 25 milyon yeni kronik hepatit B vakası ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir.** Buna karşılık, bebeklik dönemi aşılamasında küresel kapsamanın %90'a çıkarılması, aynı dönemde 4,3 milyon yeni kronik hepatit B enfeksiyonunun önlenmesini ve 1,1 milyon hepatit B'ye bağlı ölümün engellenmesini sağlayacaktır. Ayrıca, birincil aşılama serisinin kapsama oranının %90'a çıkarılması ile birlikte doğum dozu aşılmasının %80 oranına ulaşması, 2030 yılına kadar karaciğer kanserine bağlı 1,5 milyon ölümün önüne geçilmesini sağlayabilir.

Nisan-2022 Erişkin Hepatit B Aşısında Uygulamada Genişleme



Hepatitis B

EXPLORE TOPICS ▼

Hepatitis B Vaccine Administration

WHAT TO KNOW

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends hepatitis B (HepB) vaccination among all infants at birth, unvaccinated children younger than 19 years of age, adults aged 19–59 years, and adults aged 60 years and older with risk factors for hepatitis B or without identified risk factors but seeking protection.

Kime aşı önerelim?

- Rasyonelleri:
 - Anti-kanser bir aşırı herkese sunmamanın getirdiği fırsat eşitliği
 - Akut Hepatit B vakalarının çocukluk döneminde hiç görülmezken 40 yaş ve üstünde vaka kümelenmeleri
 - Risk grubu ?? Kavramının özellikle son yıllarda artan immünosüpresif tedaviler ile giderek artan bir popölasyonu kapsaması ve kavramın tanımlanmasının zorluğu



 Hepatitis B

[EXPLORE TOPICS](#) ▼

Hepatitis B Vaccine Administration

WHAT TO KNOW

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends hepatitis B (HepB) vaccination among all infants at birth, unvaccinated children younger than 19 years of age, adults aged 19–59 years, and adults aged 60 years and older with risk factors for hepatitis B or without identified risk factors but seeking protection.



Daha iyi bir seçenek mümkün olur muydu?

YENİ



Heplisav-B, rekombinant, adjuvanlı bir Hepatit B aşısıdır ve geleneksel üç veya dört dozluk şemalar yerine iki dozluk (0 ve 1. ay) bir takvimle uygulanır.

İçeriğinde bulunan **CpG 1018** adjuvanı, bağışıklık yanıtını güçlendirerek özellikle ileri yaşta güçlü koruma sağlar.

18 ila 70 yaş arası yetişkinlerde gerçekleştirilen klinik çalışmada, HEPLISAV-B alan (n=4376) ve Engerix-B alan (n=2289) bireyler değerlendirilmiştir.

- Birincil analiz, Tip 2 diyabet mellitus hastalarında HEPLISAV-B'nin 24. haftadaki seroproteksiyon oranı (n=640) ile Engerix-B'nin 28. haftadaki seroproteksiyon oranını (n=321) karşılaştırmıştır. HEPLISAV-B'nin seroproteksiyon oranının Engerix-B'ye karşı eşdeğer olduğu (**non-inferior**) gösterilmiştir.

- Yaş, obezite, diyabet, sigara ve diğer tüm alt gruplarda Heplisav-B non-inferior.

Türkiye 6'lı Karma Aşıya Geçiyor! Nisan 2025

Hexaxim 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör - Etkin Maddeler: Difteri, tetanoz, boğmaca (aselüler, bileşen), hepatit B (rDNA), çocuk felci (inaktif) ve (adsorbe) Haemophilus influenzae tip b konjugat aşısı

Hexaxim 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren flakon - Etkin Maddeler: Difteri, tetanoz, boğmaca (aselüler, bileşen), hepatit B (rDNA), poliomyelit (inaktif) ve Haemophilus influenzae tip b konjuge aşısı (adsorbe)

Hexaxim 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör



Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2025)

	DOĞUM	2. AY SONU	4. AY SONU	6. AY SONU	9. AY SONU	12. AY SONU	18. AY SONU	24. AY SONU	48. AY	13 YAŞ
Hep-B	I									
BCG		I								
KPA		I	II			RAPEL				
DaBT - İPA- Hib - HepB		I	II	III			RAPEL			
OPA				I			II			
Suçiçeği						I				
KKK					EK DOZ	I			II	
Hep-A							I	II		
DaBT-İPA									RAPEL	
Td										RAPEL

- > Hep-B: Hepatit B Aşısı
- > BCG: Verem Aşısı
- > KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
- > DaBT-İPA-Hib-HepB: Difteri, asellüler Boğmaca, Tetanos, inaktif Polio, Hemofilus influenza tip b, Hepatit B Aşısı

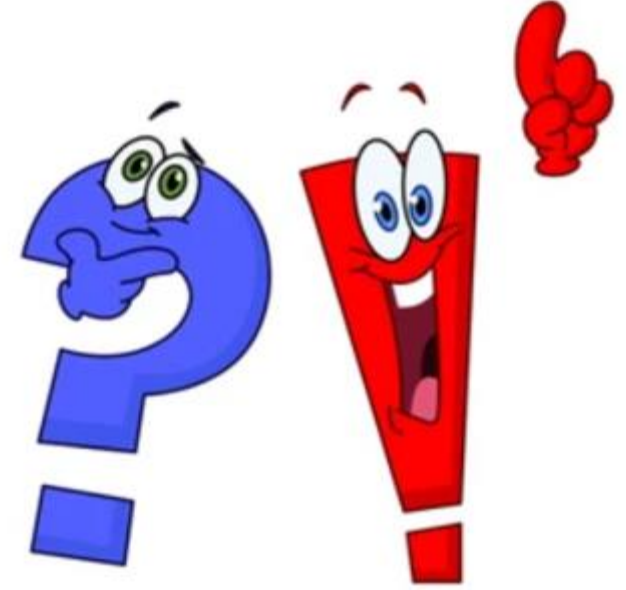
- > OPA: Oral Polio Aşısı
- > KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
- > Hep-A: Hepatit A Aşısı
- > Td: Erişkin Tetanos difteri Aşısı
- > Rapel: Pekiştirme Doz Aşısı

Aşı Detayları için
QR Kodu Okutunuz

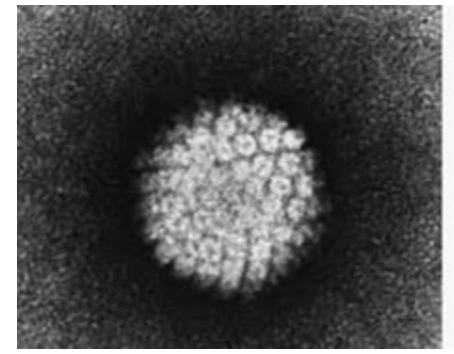


Türkiye için projeksiyon

- Ulusal aşı takvimi-1998-27 yaş üstü?
- Son bir yılda akut hepatit B erişkin hasta Takip ettiniz mi?
- Risk grubu tanımlaması?
- Yakalama programları???
- Aşının lojistik problemleri , erişilebilirlik.
- Eğitim faaliyetleri...



Etkene genel bir bakış...



Epitelyal dokulara afinitesi olan yapıca küçük küçük bir DNA virüsü

Çift sarmallı dsDNA, 7900 baz çifti

Zarfsız, virüs kapsidi stabil ve ısıya dayanıklı

150'den fazla tipi var.

Özellikle 40 tanesi insanda genital bölge patalojilerinden sorumlu

Onkojenik özelliği olması en temel problem

Onkolojik olmayanların da önemli klinik sonuçları var...

Bir bakışta...

- Papillomavirüslerin geçmişi çok eski
- İnsan papillomavirüsleri ilk defa 1900'lü yıllarda akla geliyor, siğil virüs ilişkisi?
- 1956 HPV'nin tanımlanması
- 1983 HPV 16 keşfi
- Kanseri ilişkisi sorgusu-Rahim ağzı kanseri HPV
- 2006, onaylı ilk aşı
- 2008, Harald zur Hausen, Nobel ödülü
- Yaygınlaşan aşı kampanyaları
- 2014, 9 valan aşı onayı
- 2018, FDA, yaşı 45'e yükseltilmesi (clinical shared decision)
- WHO, 90-70-90 Hedefi

6 October 2008

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2008 with one half to

Harald zur Hausen

for his discovery of "human papilloma viruses causing cervical ca

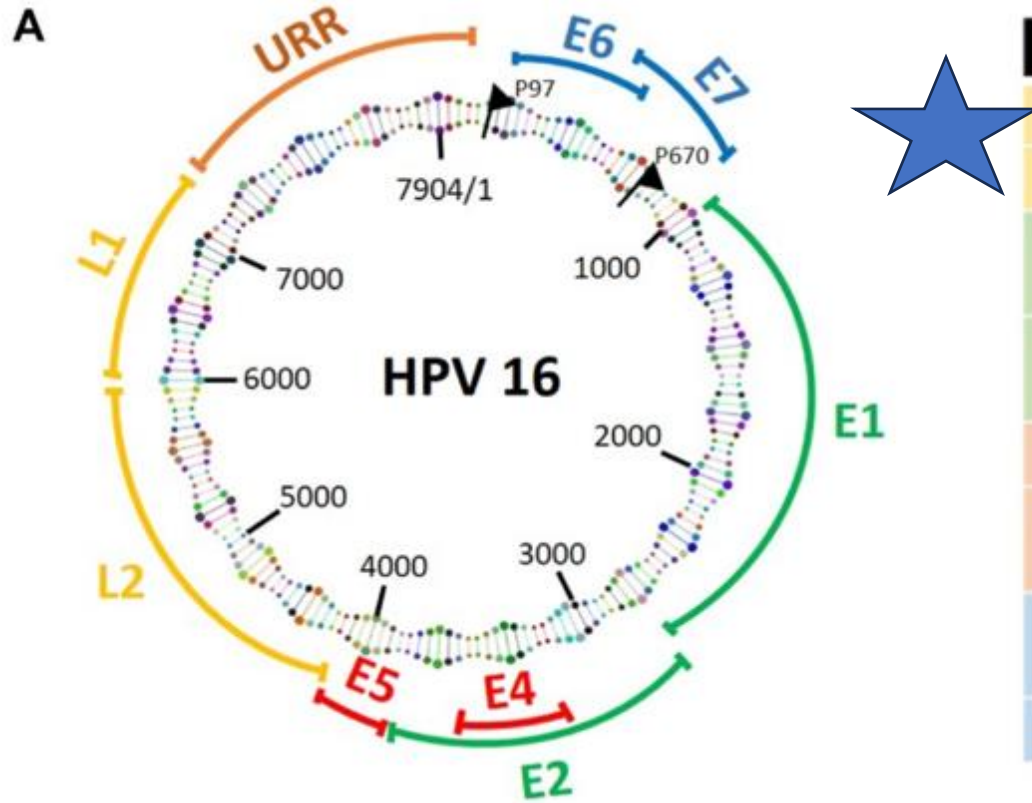
nd the other half jointly to

Frédéric Barré-Sinoussi and Luc Montagnier

for their discovery of "human immunodeficiency virus"



Virüs yapısına genel bir bakış:

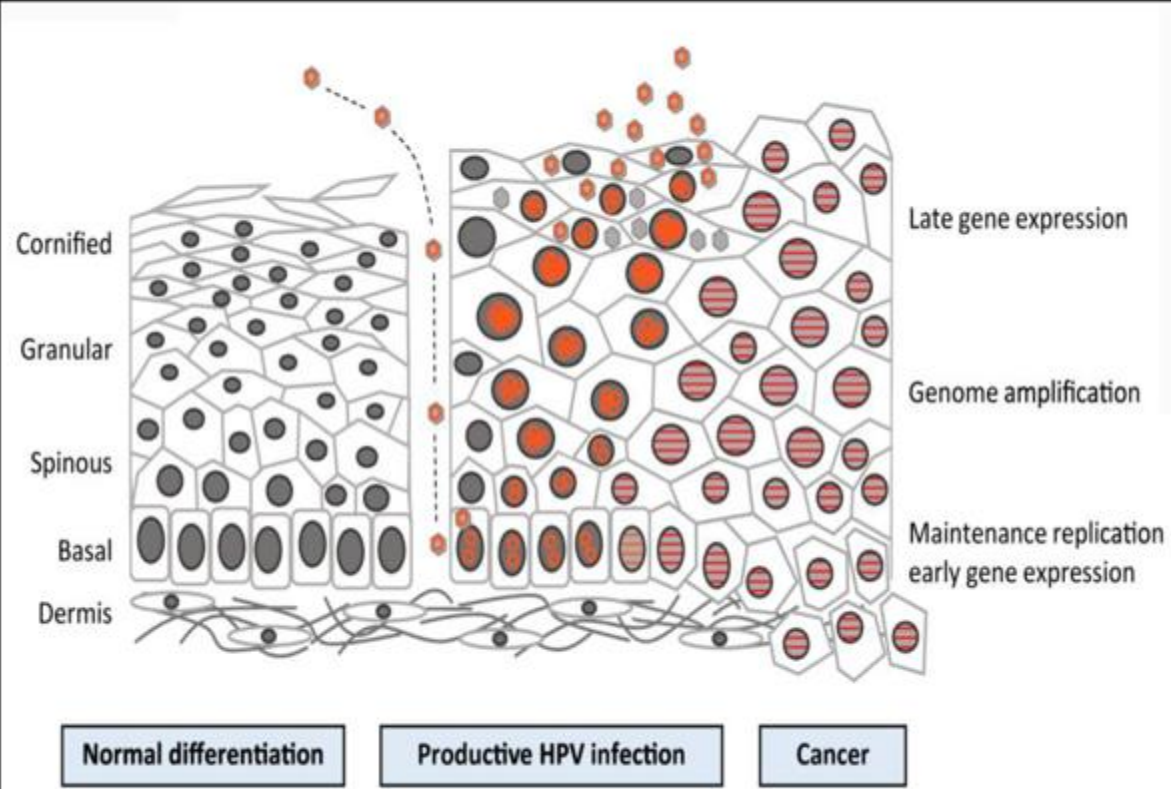


GENES	ACTIVITY
L1	Major Capsid protein
L2	Minor Capsid protein
E1	Replication of Viral genome and its maintenance
E2	Initiation of viral DNA replication; regulates transcription of E6 and E7
E4	Release of viral particles
E5	Enhances growth factor signaling pathways
E6	Inhibits p53 and causes loss in cell cycle regulation
E7	pRb mediated deregulation of cell cycle

Bu keşifler ile bugün biliyoruz ki...

- HPV 16 ve 18 en tehlikeli ve en çok kansere neden olan tiplerdir.
- Rahim ağzı, anüs, penis, baş-boyun kanserleriyle ilişkili oldukları saptanmıştır.
- Bu ikisi dışında 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 tipleri de kanser ilişkili HPV tipleridir.
- Özellikle HPV 6 ve HPV 11, genital siğiller başta olmak üzere çeşitli lezyonlara sebep olur. Kanser yapmazlar, ancak bulaşıcılıkları yüksektir.
- 9 değerli aşı içeriğinde bulunanlar kırmızı ile işaretlenmiştir.

Ciddi klinik sonuçlarımlar, kanser , neden?

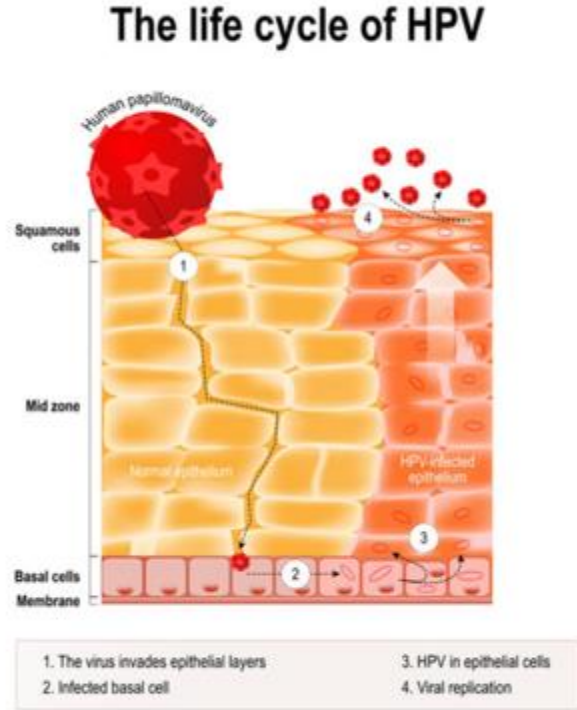


HPV Klirensi (%90)

HPV Persistan
İnfeksiyonu

HPV ilişkili kanser
öncüsü lezyonlar

HPV-Fizyopatoloji



Virüsün infeksiyon süreci HPV'nin DNA'sı, epitelin en alt tabakasındaki bazal hücreleri infekte edince başlar.

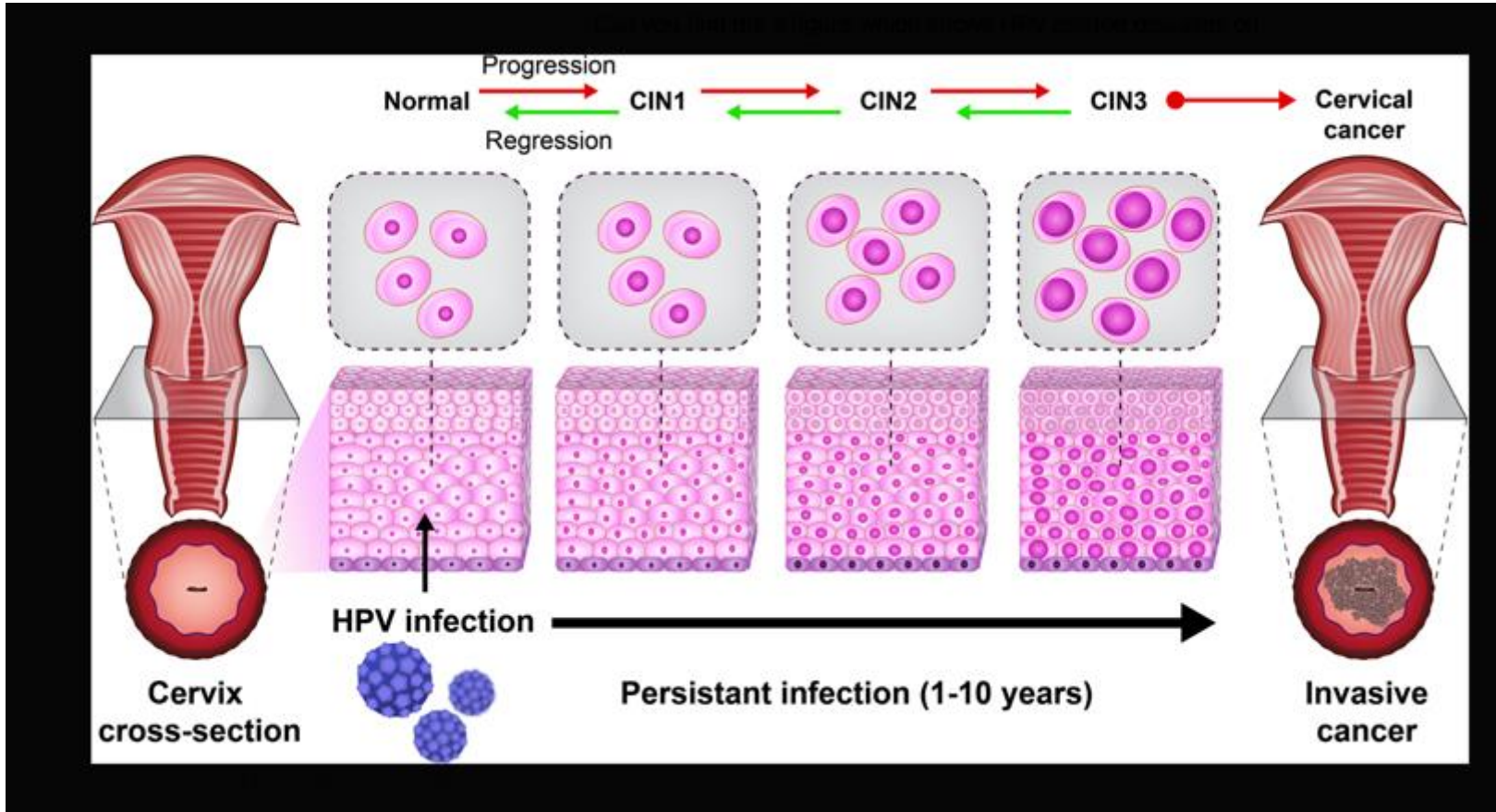
Virüs, bu hücrelerin nükleuslarına yerleşir ve burada kalır.

Sonraki süreçte HPV'nin E6 ve E7 genleri, infekte olmuş hücrelerde onkogen olarak eksprese edilir.

Bu genlerin ürettiği E6 ve E7 proteinleri, hücrenin temel tümör baskılayıcı proteinleri olan:

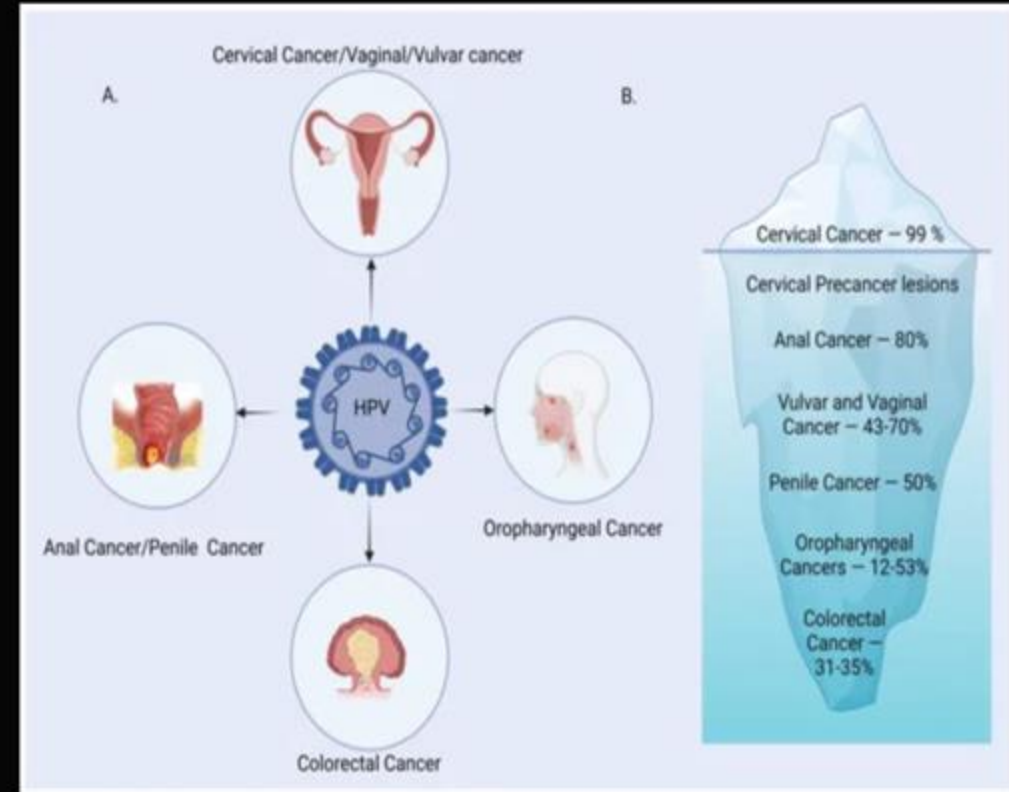
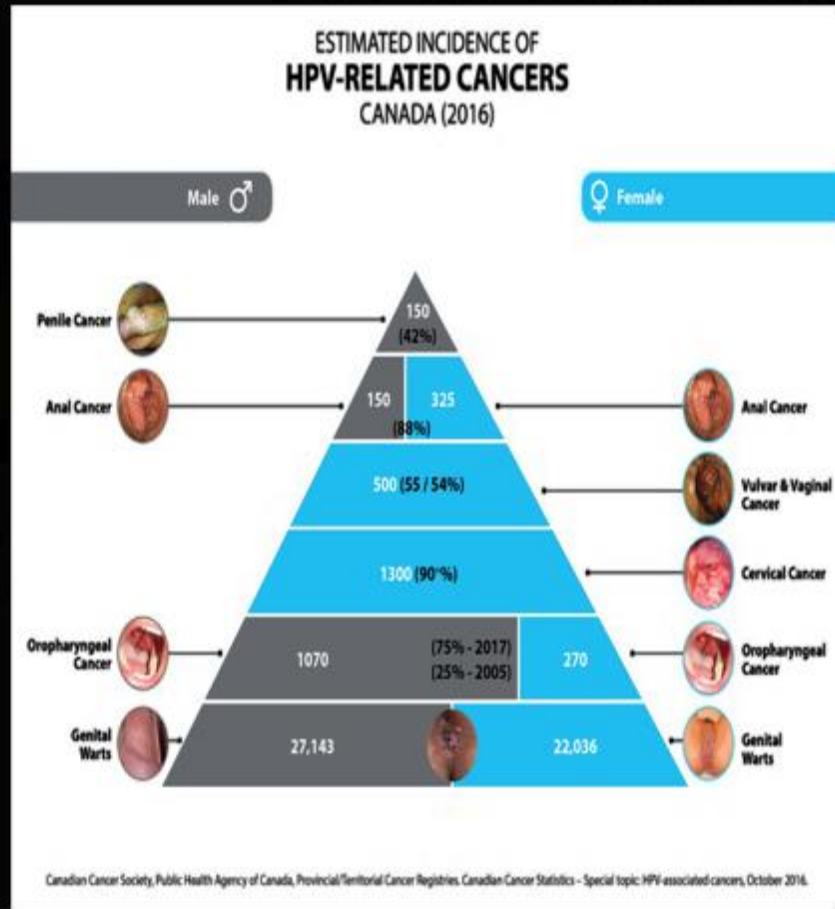
- p53 (hücre döngüsünü kontrol eden ve hasarlı hücreleri yok eden protein)
- Retinoblastoma (Rb) proteinine bağlanarak onların işlevlerini bozar.

Ciddi klinik sonlanım , rahim ağzı kanseri...



Dünyada en sık görülen kanserlerde 4. sırada, her yıl 600.000 yeni vaka, 300.000'i aşkın ölüm...

Kanserler , genital sigiller, her iki cinsiyette de kötü klinik sonuçlarımlar...



Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States

Lewis, Rayleen M. MPH^{*,†}; Laprise, Jean-François PhD[‡]; Gargano, Julia W. PhD^{*}; Unger, Elizabeth R. MD, PhD[§]; Querec, Troy D. PhD[§]; Chesson, Harrell W. PhD[¶]; Brisson, Marc PhD[‡]; Markowitz, Lauri E. MD^{*}

[Author Information](#) ☺

Sexually Transmitted Diseases 48(4):p 273-277, April 2021. | DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001356

ABD’de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) verilerini kullanmıştır.
Yaş Grubu: 15-59 yaş arası bireyler.
HPV Tipleri: Hem yüksek riskli , hem de düşük riskli tipleri içeren geniş bir HPV paneli değerlendirilmiştir.
Modelleme: Prevalans ve insidans tahminleri, yaş ve cinsiyete göre hesaplanmıştır.



- 15-59 yaş arası bireylerde toplam HPV prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur.
- Genital HPV infeksiyonu:** Kadınlarda %40 civarında, erkeklerde %45 civarında.
- Yüksek riskli HPV:** Kadınlarda %25, erkeklerde %20.
- HPV İnsidansı** ABD’de yıllık yaklaşık **14 milyon yeni genital HPV infeksiyonu** olduğu tahmin edilmiştir.
- 15-24 yaş en sık infekte olan grup
- Kümülatif Risk:**
- Yaşam boyu HPV infeksiyonuna maruz kalma riski, cinsel aktif bireylerde %80’lerin üzerindedir.

Human Papillomavirus Infection (HPV) Prevalence in the Black Sea Region of Turkey: Primary HPV Screening for Cervical Cancer

Review began 12/31/2023
Review ended 01/17/2024
Published 01/20/2024

© Copyright 2024

Dura et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Mustafa Cengiz Dura¹, Hilal Aktürk¹, Özgür Aslan², Şükrü Yıldız², Mehmet Kefeli³, Handan Çelik⁴

1. Obstetrics and Gynaecology, Bakırköy Sadi Konuk Education and Research Hospital, İstanbul, TUR 2. Obstetrics and Gynaecology, Bakırköy Sadi Konuk Education and Research Hospital, İstanbul, TUR 3. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ondokuzmayıs University, Samsun, TUR 4. Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ondokuzmayıs University, Samsun, TUR

- Toplam Örnek Sayısı: 10,880 kadın.Toplam HPV Pozitiflik Oranı: %25.7En Sık Görülen Tipler:
 - HPV 16: %5.1
 - HPV 18: %1.8
 - Diğer 12 Yüksek Riskli Tip (hrHPV): %18.8
- Yaş Gruplarına Göre Dağılım:30-34 yaş grubunda en yüksek HPV pozitifliği görüldü.
- 30 ila 65 yaş aralığında, ortalama yaş $44,5 \pm 8,90$ yıl.
- Yaş arttıkça HPV pozitiflik oranı azalıyor.

Human Papillomavirus and Related Diseases Report

Population			
Women at risk for cervical cancer (Female population aged ≥15 yrs)			32.8 million
Burden of cervical cancer and other HPV-related cancers			
Annual number of cervical cancer cases			2532
Annual number of cervical cancer deaths			1245
Crude incidence rates per 100,000 population:		Male	
	Cervical cancer	-	5.93
	Anal cancer	0.26	0.29
	Vulva cancer	-	0.67
	Vaginal cancer	-	0.26
	Penile cancer	0.06	-
	Oropharyngeal cancer	0.41	0.12
	Oral cavity cancer	3.38	1.63
	Laryngeal cancer	9.14	0.71
Burden of cervical HPV infection			
Prevalence (%) of HPV 16 and/or HPV 18 among women with:			
		Normal cytology	4.2
		Low-grade cervical lesions (LSIL/CIN-1)	24.1
		High-grade cervical lesions (HSIL/CIN-2/CIN-3/CIS)	30.2
		Cervical cancer	67.6
Other factors contributing to cervical cancer			
Smoking prevalence (%) [95% UI], women			14.1 [11.4-17.1]
Total fertility rate (live births per women)			2.0
Oral contraceptive use (%)			4.60
HIV prevalence (%) [95% UI], women (15-49 years)			- [—]
Sexual behaviour			
Percentage of 15-year-old who have had sexual intercourse (men/women)			-/-
Range of median age at first sexual intercourse (men/women)			18.8-20.9/-
Cervical screening practices and recommendations			
Existence of official national recommendations			Yes
Starting year of current recommendations			2014
Active invitation to screening			Yes
Screening ages (years), primary screening test used, and screening interval or frequency of screenings			30-65 (cytology and HPV test, 5 years)
HPV vaccine in females			
HPV vaccination programme			-
Year of introduction			-

Nasıl bulaşır?

- Genital ve servikal HPV infeksiyonlarında primer bulaş seksüel
- HPV dünya genelinde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalık etkeni!
- Yine cinsel temas esnasındaki çok yakın kontakt temasla da HPV bulaşabilir.
- Enfekte kişilerde semptom olmadığında dahi infeksiyonu kolayca bulaştırabilirler.
- İntrauterin bulaş olabilir. Doğum esnasında veya sonrasında temas yoluyla bulaş mümkündür.
- HPV ile enfekte annenin doğum kanalından geçiş sırasında en yüksek risk söz konusudur. Yeni doğanın oral kavitesinde HPV DNA varlığı gösterilmiştir.
- HPV'nin stabil kapsidi sayesinde dış ortama dayanıklıdır ve birçok dezenfektana dirençlidir.
- Nozokomiyal bulaş mümkündür, Transvajinal ultrason probu gibi tıbbi aletlerle bulaş olabilir. Yetersiz/uygun olmayan dezinfeksiyon önemli bir bulaş sebebidir.
- Sigillerin otoinakülasyonla da yayılabilir.

HPV'ye karşı doğal bağışıklık gelişir mi?

- Hayır!
- HPV viremi yapmaz.
- Koruyucu bir antikor seviyesi doğal infeksiyonla oluşmaz!
- İnfeksiyon hücrelerin ölümüne neden olmaz.
- Virüsün çoğalması inflamasyon yanıtı oluşturmaz.
- Virüsün oluşturduğu bazı proteinler bağışıklık yanıt oluşmasını engeller.
- Tüm bu nedenlerle HPV geçirildiğinde doğal bağışıklık kazanmak mümkün değildir!

1. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hpv-infection/symptoms-causes/syc-20351596> [Son Erişim Ocak 2022] 2.

<https://www.cdc.gov/std/hpv/HPV-FS-July-2017.pdf> [Son Erişim Ocak 2022]

2. Stanley M, Vaccine 24S1 (2006) S1/16–S1/22. 2. Tindle RW, Nat Rev Cancer 2002;2:1-7. 3. Stanley M, Vaccine 24S3 (2006) S3/106–S3/113.

HPV'ye karşı doğal bağışıklık gelişir mi?

- HPV'nin bağışıklık sisteminden saklanma yeteneği yüzünden, vücut virüsle tekrar karşılaştığında yeterince hızlı ve etkili yanıt veremez.
- Bir HPV tipiyle enfekte olmak, diğer HPV tiplerine karşı bağışıklık kazandırmaz (tip spesifik bağışıklık).
- **Neden kansere karşı doğal koruma sağlanamıyor?**
- HPV infeksiyonunda immün sistem viral klirens sağlayabilir., ama bu oran yaklaşık % 90.
- Peristan infeksiyon gelişen kişilerde, virüs yıllarca hücrelerde kalır ve genetik değişikliklere yol açar. Bu da kanser gelişimine zemin hazırlar.
- Doğal bağışıklık, bu uzun sessiz dönemde virüsü tamamen yok edemediği için kansere karşı koruyucu olmaz.

HPV'den nasıl korunabiliriz?

Aşılama

Güvenli İlişki

Prezervatif

Partner sayısı

Tarama

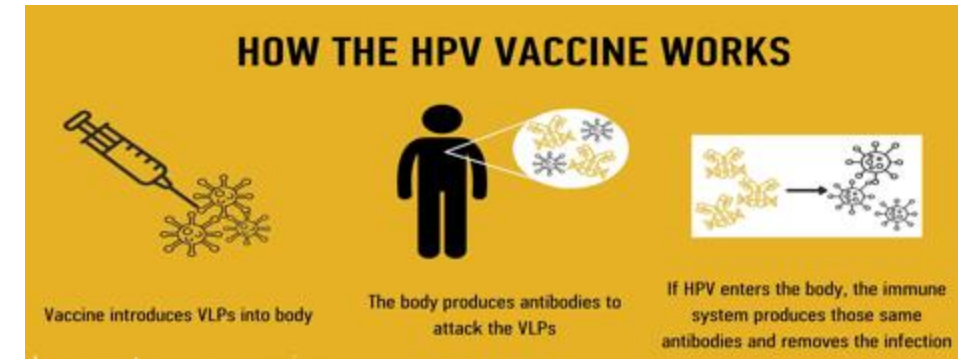


Bir bakışta aşı içeriği



- HPV aşıları rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak geliştirilmiş aşılardır.
- HPV aşıları, virüsün L1 kapsid proteini kullanılarak üretilir.
- Bu protein, rekombinant DNA teknolojisi ile maya veya böbrek hücre kültürlerinde (*Saccharomyces cerevisiae* veya *Trichoplusia* hücreleri gibi) üretilir.
- L1 proteini kendiliğinden virüs benzeri partiküller (VLP - Virus Like Particle) oluşturur.
- VLP'ler, gerçek virüs gibi immün sistemi uyarır ve etkin bir antikor yanıtı oluşur.
- VLP'ler içlerinde genetik materyal olmadığı için enfeksiyon yapmazlar.
- Bu teknoloji sayesinde, HPV aşıları yüksek oranda etkili ve güvenli hale gelir.
- Adjuvan :Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat (AAHS)

Nasıl koruma sağlar?



- VLP'ler vücuda enjekte edildiğinde, immün sistem bu partikülleri tanır ve onlara karşı güçlü bir yanıt başlar.
- Aşıdaki VLP'ler dendritik hücreler (APC - Antijen Sunucu Hücreler) tarafından yakalanır ve işlenir. Dendritik hücreler, bu antijenleri lenf nodlarına taşıyarak T ve B hücrelerine sunar.
- Dendritik hücreler, antijeni MHC Class II üzerinden sunar. Naif (henüz antijenle tanışmamış) $CD4^+$ T hücreleri, bu antijeni tanır ve aktive olur. Aktive olan yardımcı T hücreleri, B hücrelerinin antikor üretmesini destekleyen sitokinler salgılar.
- B hücreleri aktive olur, plazma hücreleri antikor üretir (nötralizan IgG) bellek B hücreleri oluşur.
- Affinite olgunlaşması ile antikor kalitesi artar (Affinity Maturation)
- Bu antikorlar, HPV virüsü vücuda girdiğinde onu hemen tanıyıp etkisiz hale getirebilir.

Sterilizing Immunity

- HPV mukozal bir virüstür, yani enfeksiyon yapabilmesi için serviks, vajina, vulva, penis, anüs gibi mukozal yüzeylere tutunması gerekir. Aşı sonrası oluşan antikorlar, HPV virüsü mukoza yüzeyinde hemen nötralize ederek hücrelere girmesini engeller. Bu yüzden HPV aşısı, enfeksiyonu başlamadan engelleyen bir aşıdır. Buna **sterilizan bağışıklık** denir.
- Sterilizing immunity : sterilizan immünite
- Bir patojenin vücutta enfeksiyon oluşturmamasını tamamen engelleyen bağışıklık yanıt...
- İmmün sistem, patojeni tamamen ortadan kaldırır ve enfeksiyon hiç oluşmaz. **Kanser süreci hiç tetiklenmez😊**
- Aşı sayesinde oluşan nötralizan antikorlar, HPV'nin mukozaya tutunmasını baştan engeller. Virüs daha hücrelere girmeden bloke edilir. Bu nedenle HPV aşıları, HPV enfeksiyonunu önlemede çok etkilidir.

HPV aşısının yan etkisi var mı?

- Halsizlik
- Yorgunluk
- Baş önmese
- Kas ağrıları
- Hafif ateş
- Enjeksiyon yerinde ağrı
- Çok nadiren anafilaksi

Güvenli!

Safety of HPV vaccines

Extract from report of GACVS meeting of 7-8 June 2017, published in the WHO Weekly Epidemiological Record of 14 July 2017

Since licensure in 2006, over 270 million doses of HPV vaccines have been distributed. GACVS first reviewed the safety data in 2007,¹² and subsequently in 2008,¹³ 2009,¹⁴ 2013,¹⁵ 2014,¹⁶ and 2015.¹⁷ Early on, the Committee was presented signals related to anaphylaxis and syncope. The risk of anaphylaxis has been characterized as approximately 1.7 cases per million doses, and syncope was established as a common anxiety or stress-related reaction to the injection. No other adverse reactions have been identified and GACVS considers HPV vaccines to be extremely safe.

HPV Aşısı nasıl önerelim?



Aşılar ve koruma sağladıkları HPV tipleri

- ◆ İki valan; HPV 16 ve 18 (servikal kanserlerin %70'inden sorumlu tipler)
- ◆ Dört valan; HPV 16, 18'e ek olarak HPV 6 ve 11 (genital siğillerin %90'ından sorumlu tipler)
- ◆ Dokuz valan; 16, 18, 6, 11'e ek olarak HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 (servikal kanserlerin %20'sinden sorumlu tipler)

9 – 14 yaş (14 yaş dahil)
grubunda 4 veya 9 valan aşı
iki dozluk takvim
doğrultusunda uygulanabilir.
(0, 6-12)

15 yaş ve üzerindeki kişilere 4
veya 9 valan aşı üç dozluk
takvim doğrultusunda
uygulanabilir. (0, 1-2 ve 6)

<https://asi.klimik.org.tr/asi-takvimi/at-1>



**klimik aşı
platformu**

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Resmi Aşı Platformu



HPV aşısı etkili mi?



- HPV aşısı genital siğil ve servikal kanser sıklığını önemli ölçüde azaltmaktadır.
- Özellikle de aşının erken dönemde , yani henüz cinsel aktivitenin başlamadığı yaşlarda her iki cinsiyette de uygulanması bu bahsi geçen tüm kanser ve genital siğil türlerinden korunma sağlamasında çok önemli katkı sağlar.
- Bu nedenle de bu aşıyı ‘ Rutin Çocukluk Çağı’ aşı takviminin bir parçası olarak uygulayan ülkeler (ABD, Avrupa ülkelerinin çoğu, son güncellemeler ile pek çok Afrika ülkesi...) aşıyı adolesan dönemde , 9 yaş-15 yaş arası, konumlandırmışlardır.



ORIGINAL ARTICLE



HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Authors: Jiayao Lei, Ph.D. , Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D. , Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published September 30, 2020 | N Engl J Med 2020;383:1340-1348

DOI: 10.1056/NEJMoa1917338 | **VOL. 383 NO. 14** | Copyright © 2020

Kanser ağırlıklı değerlendirme yapan bir çalışma

2006-2017, İsveç

10-30 yaş arası 1.672.983 kız ve kadın

Ulusal demografik ve sağlık kayıtları

Araştırmanın temel amacı: HPV aşısı olup olmamak ile serviks kanseri gelişme riski

Bulgular

- Serviks kanseri, aşı 19 kadında ve aşısız 538 kadında görüldü.

- Aşı 19 kadında kümülatif serviks kanseri insidansı: **100.000 kişide 47 vaka**

- Aşısızlarda kümülatif serviks kanseri insidansı: **100.000 kişide 94 vaka**

- Aşı 19 kadının kanser gelişme riski, aşısızlara kıyasla: %49 daha düşük (OR: 0.51, %95 güven aralığı: 0.32-0.82)

Research

Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study

BMJ 2024 ; 385 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077341> (Published 15 May 2024)

Cite this as: *BMJ* 2024;385:e077341

Linked Editorial

HPV vaccine: the key to eliminating cervical cancer inequities

Aşılama Programı:

- 2008'de başlatıldı. Rutin aşılama: 12-13 yaş kız çocuklarına.
- **Catch-up (telafi) kampanyaları: 2008-2010 arasında 19 yaş altı gençlere sunuldu.**

İngiltere'deki HPV aşılama programının rahim ağzı kanseri ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN3) üzerindeki etkisini 12 aylık ek takip verileriyle yeniden değerlendirmeyi ve sosyoekonomik duruma göre etkinliği incelemeyi amaçlayan bir çalışma

Gözlensel çalışma, İngiltere 2006-2020 yılları arasında 20-64 yaş arası kadınlar

- Toplamda:

29.968 kadına serviks kanseri tanısı

335.228 kadına CIN3 tanısı

konmuş.

Research

Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study

BMJ 2024 ; 385 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077341> (Published 15 May 2024)

Cite this as: *BMJ* 2024;385:e077341

Linked Editorial

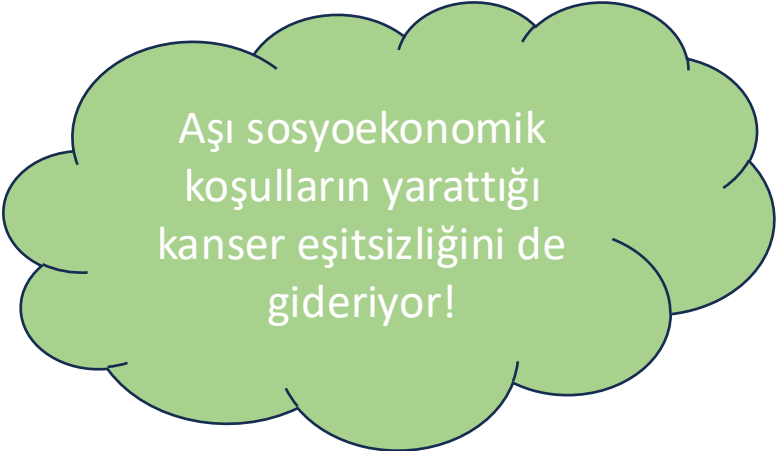
HPV vaccine: the key to eliminating cervical cancer inequities

- Rutin aşılanan (12-13 yaşta aşılanan) kohort:

Serviks kanseri insidansı: %83.9 azalma (95% CI: %63.8 - %92.8)

CIN3 insidansı: %94.3 azalma (95% CI: %92.6 - %95.7)

- Toplamda:
- 687 serviks kanseri vakası önlendi (95% CI: 556 - 819)
- - 23.192 CIN3 vakası önlendi (95% CI: 22.163 - 24.220)



Aşı sosyoekonomik koşulların yarattığı kanser eşitsizliğini de gideriyor!



ORIGINAL ARTICLE



HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Authors: Jiayao Lei, Ph.D. , Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D. , Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published September 30, 2020 | N Engl J Med 2020;383:1340-1348

DOI: 10.1056/NEJMoa1917338 | [VOL. 383 NO. 14](#) | [Copyright © 2020](#)

•Tüm diğer faktörler de göz önünde bulundurulduğunda:

- 17 yaşından önce aşılananlarda risk, aşısızlara **kıyasla %88 azalmış** (IRR: 0.12, %95 CI: 0.00-0.34)
- 17-30 yaş arasında aşılananlarda risk, aşısızlara **kıyasla %53 azalmış** (IRR: 0.47, %95 CI: 0.27-0.75)

Sonuç:

Özellikle erken yaşta aşılananlarda koruma çok daha güçlü!

Ne zaman ideal aşı zamanı?

Research

Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study

BMJ 2024 ; 385 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077341> (Published 15 May 2024)

Cite this as: BMJ 2024;385:e077341

Linked Editorial

HPV vaccine: the key to eliminating cervical cancer inequities

- 14-16 yaş aşılması ve 16-18 yaş aşımaları karşılaştırıldığında:

Aşının kanser ve CIN'den koruyuculuğu belirgin şekilde oldukça belirgin şekilde daha yüksek

- - 16-18 yaşta aşılananlar:
 - En az yoksul bölgelerde %40.6 azalma
 - En yoksul bölgelerde %29.6 azalma
- 14-16 yaşta aşılananlar:
 - En az yoksul bölgelerde %72.8 azalma
 - En yoksul bölgelerde %67.7 azalma

-9 yaştan itibaren güvenli
-9-14'ü yakalamak öncelikli öneri
-15 üstünde de yapma fırsatı
kaçırılmamalı!

Giderek artan koruma penceresiyle...



THE OFFICIAL NEWSMAGAZINE OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

AAP News

Adolescent Health/Medicine, Cancer/Neoplastic

FDA adds prevention of oropharyngeal cancer to HPV vaccine's indication

by from the Food and Drug Administration's Office of Pediatric Therapeutics and Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pediatric and Maternal Health and Center for Biologics and Research

- Indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:
 - Cervical, vulvar, vaginal, anal, oropharyngeal and other head and neck cancers caused by Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.
 - Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11.

..
Bic

HPV ve Baş-Boyun Kanserleri Arasındaki Bağlantı

- Human papillomavirus (HPV), özellikle HPV tip 16, orofaringeal skuamöz hücreli karsinom ile özellikle ilişkilidir.
- Bu kanserler çoğunlukla bademcikler, dil kökü ve boğazın arka kısmında ortaya çıkar.
- Birçok ülkede, özellikle erkeklerde, HPV pozitif orofaringeal kanserlerin sıklığı artmakta , hatta bazı yerlerde HPV ilişkili serviks kanserinden bile daha yaygın hale gelmekte.
- HPV aşılarının ilk endikasyonları rahim ağzı, vulva, vajina ve anüs kanserleri içindi. Ancak, son yıllarda artan kanıtlar, aşının oral HPV infeksiyonlarını azaltmadaki rolünü de ortaya koydu.
- Bu veriler ışığında, bazı klinik kılavuzlar ve uzman grupları (özellikle ABD’de) , HPV aşısının baş ve boyun kanserlerini önlemedeki potansiyel faydalarını vurgulamaya başladılar.



Genotype Distribution and Prevalence of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer Samples from Istanbul, Turkey

[Muammer Osman Köksal](#)¹, [Başak Keskin Yalçın](#)², [Fahriye Keskin](#)^{3,*}, [Sevgi Çiftçi](#)³, [İbrahim Yağcı](#)⁴,
[Seyhan Özakçaylı Hasçipek](#)⁵, [Bora Başaran](#)⁶, [Kemal Değer](#)⁶, [Ali Ağaçfıdan](#)¹, [Alexander Quaas](#)⁷,
[Baki Akgül](#)⁸

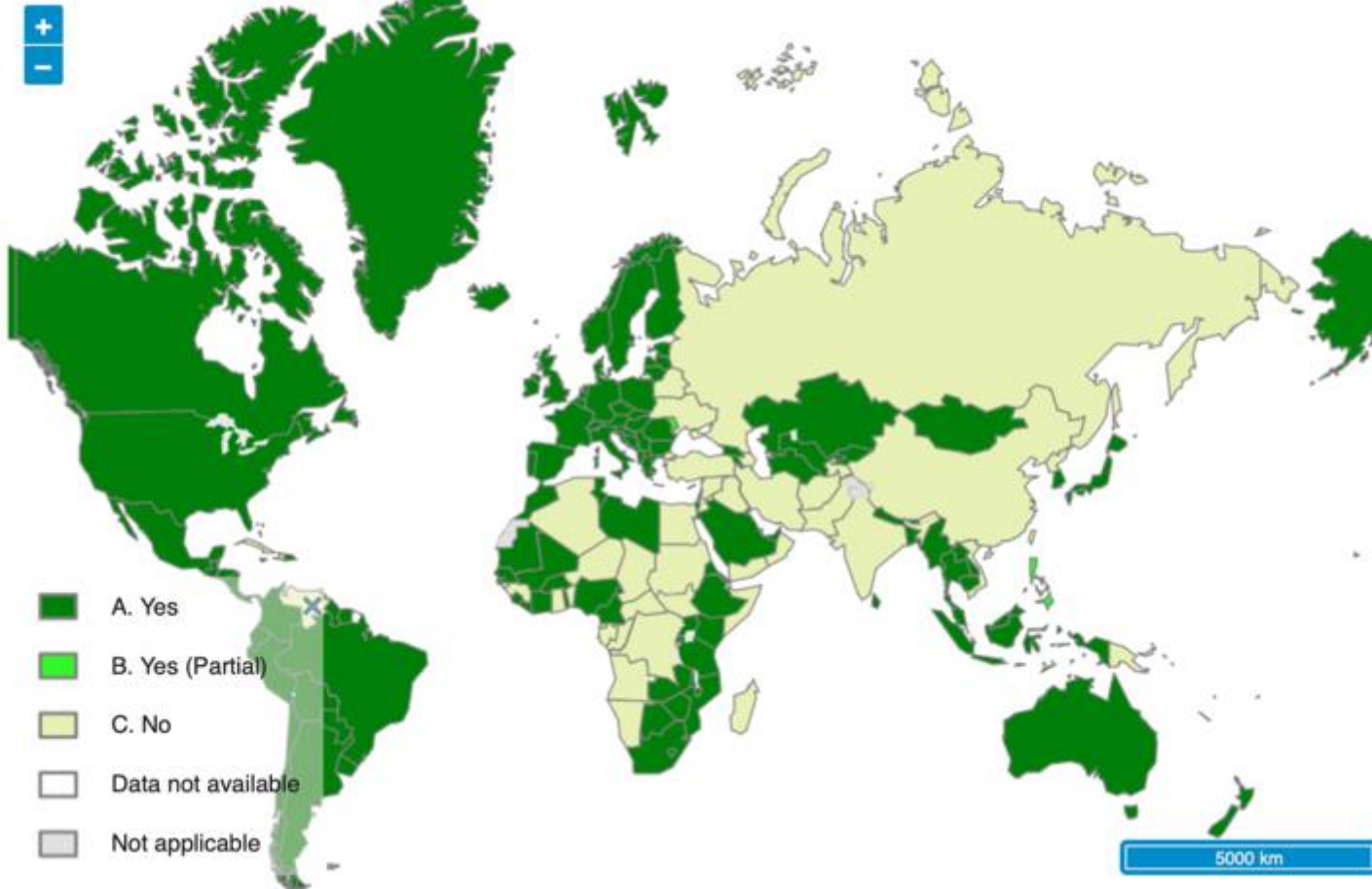
Primer tümör biyopsilerinde (n = 106) HPV DNA pozitifliği ve p16INK4A ekspresyonu değerlendirilmiştir.

106 baş boyun tümöründen 18'i (%19) p16INK4A aşırı ekspresyonu göstermiş, 26/106 vaka (%24,5) ise HPV DNA pozitifliği ile saptanmıştır.

Yirmi altı örneğin on altısı hem HPV DNA hem de p16INK4A boyanması açısından pozitif bulunmuştur. (HPV'nin ürettiği E7 onkoproteini hücre döngüsünü düzenleyen RB (retinoblastoma) proteinini baskılar.)

HPV16, 26 örneğin 22'sinde (%84,6) izole edilmiş ve en sık tespit edilen HPV tipi olduğu belirlenmiştir.

HPV16 enfeksiyonunun sigara kullanımı ile birlikte HNSCC gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.



194

Total countries reported

HPV national schedule	No. of countries
A. Yes	147
B. Yes (Partial)	2
C. No	45

Last update:

4/7/2025 1:48:41
PM

Cecolin®

Walrinvax®

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ön yeterlilik verilen aşılar...

Cervavac® - Hindistan- Süreci devam ediyor

150'ye yakın ülkede ulusal aşı
takviminde... (194)

50'yi aşkın ülkede hem kız hem erkek
çocuklar için uygulanmakta!

Gender-neutral

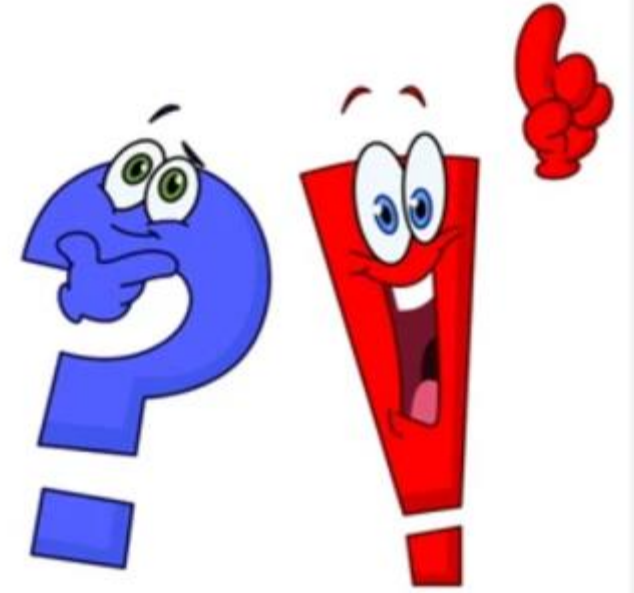
Dünya genelinde en az bir doz HPV aşısı
almış kız çocuk sayısı % 27 olarak tahmin
ediliyor...

13 ülke 2023 yılında aşığı programlarına
dahil etti...

Afrika ülkelerinin birçoğu da aşığı ulusal
programlarına dahil etti...

Türkiye için projeksiyon-HPV

- Ulusal aşı takvimi
- Kademeli geçiş ile uygun yaş
- Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin aşı uygulanması
- Yakalama programları
- Takvim dışı kişilerin aşılınması
- Eğitim faaliyetleri...



Teşekkürler...

24-30 NİSAN



**World Immunization
Week 2025:
Immunization for All
is Humanly Possible**

Herkes için bağışıklama , insani olarak mümkün!