

ارتباط واکسن ویروس پاپیلومای انسانی با نارسایی زودرس تخمدان: مرور سیستماتیک

لیلا علیزاده^{۱،۲}، فرشته قهرمانی^۱، سیده مریم خلیلی^۱، مرجان هوایی^۱، الناز حاجی
رفیعی^۱، دکتر هدیه ریاضی^۳، دکتر زهره کشاورز^{۳*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامایی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران.
۳. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶

خلاصه

مقدمه: مهم‌ترین عامل آغازگر سرطان دهانه رحم، ابتلاء به عفونت ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) است. اگرچه واکسن ساخته شده بر علیه این ویروس، می‌تواند به نحو چشمگیری از ابتلاء زنان پیشگیری نماید؛ اما یافته‌های متناقضی در مورد عوارض جانبی آن از جمله نارسایی زودرس تخمدان مطرح شده است. مطالعه حاضر با هدف مروری سیستماتیک بر مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط این واکسن و نارسایی زودرس تخمدان انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر Embase، google scholar، web of science، PubMed و Scopus توسط دو محقق مستقل، بر اساس دستورالعمل PICO و استفاده از واژه‌های کلیدی Mesh شامل: Papillomavirus Vaccines، Papillomavirus Recombinant Vaccine، Primary ovarian Insufficiency، Quadrivalent، Premature Ovarian Failure انجام شد. جهت ارزیابی کیفیت مقالات از چکلیست نیوکاسل اوتاوا استفاده شد.

یافته‌ها: پس از بررسی و ارزیابی کیفی ۱۲۸ مقاله اولیه، در نهایت ۷ مقاله وارد مرور سیستماتیک شدند. طبق نتایج مطالعات جمعیت‌محور، ارتباط تأیید شده‌ای بین واکسن HPV و بروز نارسایی زودرس تخمدان وجود نداشت؛ اما گزارشات مطالعات موردی که از ارتباط بین واکسن HPV و نارسایی زودرس تخمدان حمایت می‌کنند؛ علت بروز این عارضه را القاء پاسخ خودایمنی توسط واکسن و عوارض جانبی ناشی از ادجوانت به کار گرفته شده در آن ذکر می‌کنند. نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه در حال حاضر واکسن HPV، مؤثرترین رویکرد در پیشگیری از سرطان دهانه رحم می‌باشد، لذا بهره‌مندی از منافع پیشگیرانه این واکسن معقول‌تر به نظر می‌رسد. بدیهی است مطالعات بیشتر با تأکید بر عوارض جانبی احتمالی واکسن می‌تواند در آینده چالش‌های مرتبط با این واکسن را به حداقل برساند.

کلمات کلیدی: نارسایی زودرس تخمدان، ویروس پاپیلومای انسانی، واکسن ویروس پاپیلومای انسانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره کشاورز؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۵۵۳۷۲؛ پست الکترونیک: keshavarzzohre57@gmail.com

مقدمه

سرطان دهانه رحم، چهارمین سرطان شایع در زنان بعد از سرطان‌های پستان، کولورکتال و ریه می‌باشد (۱، ۲). در سال ۲۰۲۰، حدود ۶۰۰ هزار مورد جدید ابتلاء و ۳۴۰ هزار مرگ در اثر این سرطان گزارش شده است (۳)؛ این در حالی است که میزان بروز مرگ ناشی از آن در سال ۲۰۱۸ حدود ۳۱۱۰۰۰ نفر برآورد شده بود، لذا تعداد مرگ‌ومیر مرتبط با این سرطان رو به افزایش بوده و قابل تأمل‌تر اینکه ۸۵٪ از این مرگ‌ومیرها در کشورهایی با سطح اقتصادی متوسط و پایین اتفاق افتاده است (۴-۶).

مهم‌ترین عامل شناخته شده و آغازگر ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم، ابتلاء به ویروس پاپیلوما انسانی (HPV)^۱ بوده که مهم‌ترین راه انتقال آن، تماس فیزیکی مستقیم جنسی است (۱، ۷-۱۱). این عفونت می‌تواند تظاهرات پوستی کم‌اهمیت تا یک پاپول که منشأ بدخیمی و ضایعات نئوپلاستیک دهانه رحم (CIN)^۲ است را ایجاد نماید. بیش از ۱۵۰ سویه از این ویروس شناخته شده که انواع پرخطر آن از راه جنسی منتقل می‌شود و در صورت پایداری در بدن می‌توانند کارسینوژن باشند (۹، ۱۲، ۱۳). نکته حائز اهمیت اینکه ۱۲ سویه از این ویروس سرطان‌زا بوده (۳) و آمارها نشان می‌دهد این ویروس در ایجاد ۶۳۰ هزار مورد جدید سرطان در جهان نقش داشته است (۱۴).

واکسیناسیون بر علیه ویروس HPV، رویکردی کاملاً علمی و اثربخش در پیشگیری از بروز ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم مرتبط با این ویروس می‌باشد (۱۰، ۱۸-۱۵) و این واکسن می‌تواند در درازمدت نقش چشمگیری در کاهش شیوع سرطان دهانه رحم ایفا نماید (۳). سازمان جهانی بهداشت با در نظر گرفتن دو فاکتور تأثیر و هزینه-اثربخشی، تزریق ۲ دوز واکسن HPV را در دختران ۹-۱۳ سال توصیه می‌نماید (۱۹). در بسیاری از کشورهای پیشرفته، پوشش این واکسن کامل بوده و برای دختران کمتر از ۱۳ سال، ۳ دوز از

واکسن چهار ظرفیتی^۳ تزریق می‌گردد (۱۶، ۱۸). در عین حال توزیع واکسیناسیون در کشورهای مختلف یکسان نبوده و در کشورهای توسعه نیافته و یا کمتر توسعه یافته، این میزان کمتر از ۳۰٪ و در کشورهای توسعه یافته بیش از ۸۰٪ می‌باشد (۳).

اگرچه واکسن‌ها در کنار اثربخشی و مقرون به‌صرفه بودن، می‌توانند با عوارض جانبی موضعی و سیستماتیک همچون تهوع، سردرد، اختلالات خواب و آرترارژی همراه باشند (۱۵)، اما برخی مطالعات تحت عنوان گزارش مورد^۴ و یا موارد خاص^۵ بیماری نشان داده‌اند که علاوه بر عوارض جانبی کم‌اهمیت، برخی عوارض مهم از جمله میزان بروز نارسایی زودرس تخمدان (POF)^۶ در زنان واکسینه شده افزایش می‌یابد (۱۵، ۲۰). اگرچه در مطالعات گسترده جمعیت‌محور چنین ارتباطی تأیید نشده است (۱۶، ۲۱، ۲۲).

نارسایی زودرس تخمدان، در واقع یک اختلال هیپوگنادوتروپیک، هیپوگنادیسم است که قبل از ۴۰ سالگی اتفاق می‌افتد و با تحلیل فولیکول‌ها و اختلال عملکرد تخمدان همراه است (۲۰). این اختلال گرچه نادر است (۰/۸ در هر یک میلیون نفر)، اما با کاهش باروری فرد و عواقب و عوارض جسمی، روانی و اجتماعی همراه است. با آنکه اتیولوژی ۹۰-۷۴٪ موارد این بیماری، ناشناخته است؛ اما اخیراً و به‌دنبال گزارشات مواردی خاص از ارتباط این بیماری با واکسیناسیون نوجوانان علیه HPV، چالش‌های جدی در زمینه استفاده از این واکسن به‌وجود آمده است (۱۵، ۲۰، ۲۳، ۲۴).

اگرچه نقش واکسن HPV در پیشگیری از بروز سرطان دهانه رحم غیرقابل اغماض می‌باشد؛ اما گزارش مواردی از ابتلاء به نارسایی زودرس تخمدان متعاقب تزریق واکسن و تأثیر سوء این واکسن بر قدرت باروری زنان؛ ممکن است باعث ایجاد چالش‌های جدی در زمینه استفاده از این واکسن گردد؛ لذا مطالعه حاضر با هدف مرور سیستماتیک مطالعات به‌منظور بررسی ارتباط تزریق واکسن HPV و بروز نارسایی زودرس تخمدان در

³ quadrivalent HPV vaccine

⁴ case report

⁵ case series

⁶ premature Ovarian Failure

¹ Human papilloma virus

² cervical intraepithelial neoplasia

Human Papillomavirus Vaccines
Papillomavirus Recombinant Vaccine
Primary ovarian Quadrivalent
Premature Ovarian Failure Insufficiency

و ترکیب آنها با عملگرهای مرتبط با پایگاه مورد جستجو (AND, OR) استفاده شد. در این مطالعه، مقالاتی که به زبان انگلیسی و تا ۳۰ جولای ۲۰۲۲ چاپ شده بودند و همچنین از فهرست منابع مقالات مورد بررسی، جهت یافتن مطالعات بیشتر بهره گرفته شد. راهبردهای جستجو در پایگاه PubMed در جدول ۱ آمده است.

زنان در جهت کمک به رفع ابهامات موجود در این زمینه انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر google scholar، Scopus، web of science و PubMed توسط دو محقق و به‌طور مستقل مورد جستجو قرار گرفتند. به منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو و بر اساس دستورالعمل PICO^۱، از واژه‌های کلیدی استاندارد شده Mesh شامل:

جدول ۱- راهبردهای جستجو در پایگاه PubMed

(Primary Ovarian Insufficiency[mh] OR Premature Ovarian Failure[tiab] OR Primary Ovarian Insufficiency[tiab]) AND (Papillomavirus Vaccines[mh] OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18[mh] OR Papillomavirus Vaccines[tiab] OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18[tiab] OR Papillomavirus Vaccine[tiab] OR Human Papillomavirus Vaccines[tiab] OR HPV Vaccine[tiab] OR Human Papilloma Virus Vaccine[tiab] OR HPV Vaccines[tiab] OR Human Papilloma Virus Vaccines[tiab] OR Human Papillomavirus Vaccine[tiab] OR Gardasil[tiab] OR Human Papillomavirus Vaccine L1, Types 6,11,16,18[tiab] OR HPV L1 Vaccine, Quadrivalent 6,11,16,18[tiab] OR Human Papillomavirus Vaccine L1, Type 6,11,16,18[tiab] OR HPV L1 vaccine, bivalent 16,18[tiab] OR human papillomavirus vaccine L1 16,18[tiab] OR Cervarix[tiab])

انتخاب مقالات:

مسئول مبنی بر دریافت متن کامل مقاله و عدم دریافت پاسخ از آنها، امکان دسترسی به متن کامل آنها وجود نداشت، از مطالعه خارج شدند، بدین ترتیب ۱۰۱ مقاله خارج و متن کامل ۱۱ مقاله باقی ماند. در مرحله بعد، کیفیت مقالات توسط دو محقق به‌صورت جداگانه و با استفاده از چک‌لیست نیوکاسل اوتاوا (NOS)^۳ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مرحله نیز ۴ مقاله به‌دلیل کیفیت پایین و امتیاز کمتر از ۴، حذف و در نهایت ۷ مقاله واجد شرایط انتخاب شدند و در مطالعه مرور سیستماتیک وارد شدند. لازم به ذکر است اگرچه ۲ مورد از مقالات به‌صورت گزارش موارد^۴ چاپ شده بودند؛ اما چون به‌صورت کامل و مبسوط به مسأله مورد نظر پرداخته بود، به‌منظور حفظ داده‌های مقالات مرتبط و طبق توافق محققین؛ در فهرست مقالات نهایی گنجانده شدند. شکل ۱، فلوجارت فرآیند انتخاب مقالات از

ابتدا از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مذکور، در مجموع ۱۲۸ مقاله شناسایی شدند که تا تاریخ ۳۰ جولای ۲۰۲۲ در زمینه موضوع مورد نظر چاپ شده بودند. پس از ورود مقالات استخراج شده به نرم‌افزار اندنوت و حذف موارد تکراری (۱۶ مورد مقاله)، ۱۱۲ مقاله باقی‌مانده وارد مرحله غربالگری اولیه شدند. در این مرحله، عنوان و چکیده مقالات توسط دو محقق به‌طور جداگانه بررسی شده و مقالات غیرمرتبط حذف شدند. معیارهای ورود مقالات شامل: تمام مطالعات مشاهده‌ای چاپ شده به زبان انگلیسی در زمینه ارتباط واکسن ویروس پاپیلومای انسانی و نارسایی زودرس تخمدان بود. مطالعات از نوع اریتم^۲، مروری، نامه به سردبیر، خلاصه مقالات کنفرانس‌ها و مقالات غیر از زبان انگلیسی و همچنین مقالاتی که پس از ۳ بار ایمیل به نویسنده

³ Newcastle - Ottawa

⁴ Case series

¹ Problem, Intervention, comparison, Outcome

² Erratum

Ottawa، مقالات مورد نظر از نمره صفر (ضعیف‌ترین مطالعه) تا نمره ۱۰ (قوی‌ترین مطالعه) امتیازبندی می‌گردند، لذا جهت حفظ کیفیت مطالعه، مطالعاتی که نمره کمتر از میانگین امتیازات (کمتر از امتیاز ۴) را داشتند، با کیفیت پایین در نظر گرفته شده و وارد مطالعه نشدند. طی این فرآیند، ۴ مقاله به دلایلی که قبلاً ذکر شد، خارج و در مجموع ۷ مقاله وارد مرور سیستماتیک شدند. نحوه امتیازدهی و کیفیت‌سنجی مقالات منتخب در جدول ۳ نشان داده شده است.

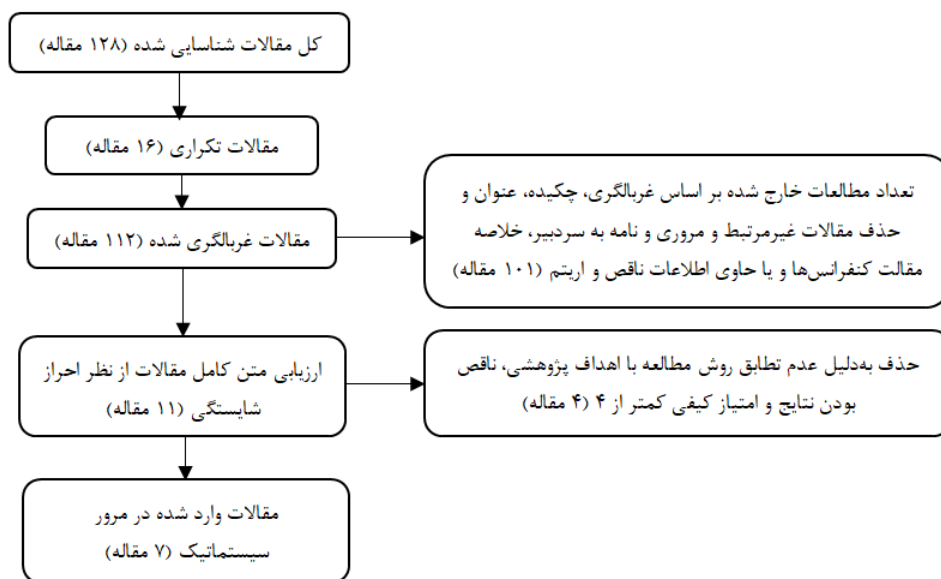
استخراج داده‌ها:

همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، استخراج داده‌ها بر اساس چک‌لیست تهیه شده توسط محققین بود که شامل نام نویسنده اول، سال چاپ مقاله، روش و محل مطالعه، واکسن مورد استفاده در پژوهش و مهم‌ترین یافته‌های مطالعه است.

بانک‌های اطلاعاتی را مبتنی بر دیاگرام PRISMA نشان می‌دهد. در نهایت داده‌های مقالات توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل وارد جدول شده و در موارد عدم توافق، از نظر نفر سوم مسلط بر مطالعات مرور سیستماتیک استفاده و پس از توافق، مطالعه مورد نظر وارد جدول شد (جدول ۲).

ارزیابی کیفی مقالات:

کیفیت مطالعات مشاهده‌ای با استفاده از مقیاس ویرایش شده نیوکاسل اوتاوا مورد بررسی قرار گرفت. این مقیاس، مقالات را از نظر فرآیند انتخاب (در ۴ بخش شامل: گویا بودن نمونه‌ها، حجم نمونه، عدم پاسخ‌دهی و ابزار اندازه‌گیری)، مقایسه‌پذیری (یک بخش شامل: بررسی مخدوش کننده‌ها و دیگر عوامل تأثیرگذار) و نتایج (از دو جنبه: ارزیابی نتیجه و آزمون‌های آماری) مورد بررسی قرار می‌دهد (۲۵). بر اساس مقیاس Newcastle –



شکل ۱- فلوچارت انتخاب مقالات بر اساس پریسما

نوترکیبی دوظرفیتی، چهارطرفیتی و نه‌طرفیتی بود. مطالعات مذکور به عوارض واکسنی مرتبط با نارسایی زودرس تخمدان پرداخته بودند.

در سه مطالعه کوهورت انجام شده در بین زنان ۱۱-۳۴ ساله، ارتباط آماری معنی‌داری بین تزریق واکسن HPV چهارطرفیتی و نارسایی زودرس تخمدان گزارش نشد (۱۶، ۲۱، ۲۶)، اما در مطالعه مقطعی گانگ و همکاران

یافته‌ها

در این مطالعه سیستماتیک در مجموع ۷ مطالعه مشاهده‌ای مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات شامل ۳ مورد مطالعه کوهورت، ۲ مورد مطالعه مقطعی و ۲ مورد از مطالعات مربوط به گزارش موارد خاص^۱ بودند (جدول ۱). واکسن‌های مورد استفاده شامل: واکسن‌های

^۱ case series

(۲۰۲۰) که هر سه نوع واکسن را از نظر عوارض مورد بررسی و مقایسه قرار داده بودند؛ نتایج متفاوتتری گزارش شد؛ بدین ترتیب که در مورد واکسن دوظرفیتی، هیچ علامتی دال بر نارسایی زودرس تخمدان در زنان و دخترانی که قبلاً از این واکسن استفاده کرده بودند؛ مشاهده نشد، اما واکسن چهارظرفیتی با آموره، افزایش FSH، بی‌نظمی‌های قاعدگی و یائسگی زودرس همراه بود که حاکی از خطر ایجاد POF و علائم مرتبط با آن بود. طبق نتایج همین مطالعه، تنها عارضه مرتبط با واکسن نه‌ظرفیتی، قاعدگی نامنظم گزارش شده بود (۲۳).

در مطالعه مقطعی تاتانگ و همکاران (۲۰۲۲) که بر روی زنان ۱۱-۳۹ ساله انجام شد؛ از ۲۲۸۳۴۱ موردی که به‌عنوان POF گزارش شده بود، فقط ۲۸۱ مورد (۰/۱٪) مشکوک به ارتباط با واکسن‌های HPV بودند (۲۲).

در دو مطالعه که توسط کولافرانسیسکو و همکاران (۲۰۱۳) و لیتل و همکار (۲۰۱۴) انجام شد (۱۵، ۲۰)، مواردی از بروز نارسایی تخمدان متعاقب تزریق واکسن گزارش شد. کولا و همکاران (۲۰۱۳)، ۳ بیمار مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان را به‌دنبال تزریق واکسن نوع چهارظرفیتی گزارش کردند. دو بیمار اول خواهر بودند (جدول ۲). بیمار اول در ۱۴ سالگی ۳ دوز واکسن دریافت کرد که بعد از اولین دوز، قاعدگی نامنظم بروز کرد. خواهرش در ۱۳ سالگی ۳ دوز از همان نوع واکسن را دریافت کرد، وی در ۱۵ سالگی اولین قاعدگی را تجربه کرد، یک ماه بعد دوباره پرپود شد و پس از آن دیگر هرگز پرپود نشد. POF به استناد سطوح بالای FSH در حد یائسگی، برای هر دو خواهر تأیید شد.

البته ارزیابی برای علل شناخته شده POF به استثنای مثبت بودن آنتی‌بادی‌های ضد تخمدانی، در هر دو بیمار منفی بود. بیمار سوم در سن ۱۳ سالگی، قاعدگی را تجربه کرد و ۳ دوز واکسن دریافت کرد. او پس از دوز سوم، شروع به تجربه قاعدگی نامنظم کرد و تا سن ۲۳ سالگی قرص‌های ضدبارداری خوراکی دریافت کرد. پس از قطع قرص‌های مذکور، دچار آموره شد و متعاقباً POF در وی تشخیص داده شد (۱۵).

لیتیل و همکار (۲۰۱۴) طی مطالعه‌ای، ۳ بیمار با تشخیص POF را گزارش کردند که با واکسن HPV مرتبط بود. اولین مورد یک زن ۱۶ ساله بود که تقریباً یک سال پس از اولین دوز واکسن چهارظرفیتی، دچار قاعدگی نامنظم و بعد آموره گردید. بررسی‌ها، سطوح بالای FSH، کاریوتایپ طبیعی، تست X شکننده منفی و آنتی‌بادی تیروئید و آدرنال منفی را نشان داد. بیمار دوم مبتلا به فلج مغزی بود که در سن ۱۱ سالگی، اولین قاعدگی را تجربه کرده بود و شروع به خوردن قرص‌های ضدبارداری در سن ۱۲ سالگی کرد. او ۳ دوز واکسن چهارظرفیتی در سن ۱۳-۱۲ دریافت کرد و متعاقباً در سن ۱۸ سالگی با قطع قرص ضدبارداری، دچار آموره شد و نارسایی زودرس تخمدان در این بیمار نیز تشخیص داده شد. بیمار سوم در سن ۱۰ سالگی اولین قاعدگی را تجربه کرده بود و ۳ دوز واکسن چهارظرفیتی را از سنین ۱۵-۱۴ سالگی دریافت کرد. او مدت کوتاهی پس از دریافت واکسن سوم، دچار قاعدگی نامنظم و متعاقباً قطع قاعدگی در عرض یک سال پس از سومین دوز واکسن گردید و در نهایت در سن ۱۷ سالگی تشخیص POF در او مسجل گردید (۲۰).

جدول ۲- مشخصات مقالات مورد بررسی در مرور سیستماتیک

نویسنده / سال / رفرنس	نوع و محل مطالعه	نوع واکسن	جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه	یافته‌های اصلی
فیلیپس و همکاران (۲۰۲۰) (۱۶)	کوهورت، استرالیا	چهارظرفیتی	به‌جز سنکوب (میزان سنکوب (۲۹/۶ در ۱۰۰۰۰۰ دوز)، ارتباط معنی‌داری بین بیماری‌های خودایمنی از جمله نارسایی زودرس تخمدان، سندرم تاکی‌کاردی ارتوستاتیک وضعیتی، سندرم گیلن‌باره، سندرم درد منطقه‌ای پیچیده و ترومبوسیتوپنی وریدی با تزریق واکسن چهارظرفیتی وجود نداشت.	
تاتانگ و همکاران (۲۰۲۱) (۲۲)	مقطعی، ایالات متحده	دوظرفیتی، چهارظرفیتی، نه‌ظرفیتی	۴۵۵۱ دوز واکسن که به دختران و پسران ۱۲-۲۶ ساله تزریق شده بود.	آنها معیارهای ابتلاء به POF را آموره و یائسگی زودرس در نظر گرفته بودند. از ۲۲۸۳۴۱ موردی که به‌عنوان POF گزارش شده بود، فقط ۲۸۱ مورد (۰/۱٪) مشکوک به ارتباط با واکسن‌های HPV بودند که قابل توجه نبود (p=۰/۳).

گانگ و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳)	مقطعی، محل گزارش نشده است.	دوطرفیتی، چهارطرفیتی، نه ظرفیتی	واکسن HPV دوطرفیتی، چهارطرفیتی و نه ظرفیتی گرفته بودند.	نتایج نشان داد: (الف) واکسن دوطرفیتی هیچ علامتی مبنی بر نارسایی زودرس تخمدان نشان نمی‌دهد. (ب) واکسن چهارطرفیتی با آمپوره، افزایش FSH، بی‌نظمی‌های قاعدگی و یائسگی زودرس همراه بود و این رابطه از نظر آماری معنی‌دار بود که نشان‌دهنده خطر ایجاد POI و علائم مرتبط است. (ج) قاعدگی نامنظم تنها عارضه مرتبط با واکسن نه ظرفیتی تشخیص داده شد. در نهایت، تحقیقات بیشتر و بررسی علت و معلولی بین واکسن HPV و POI قویاً در آینده پیشنهاد شد.	۳۲۲۹۳۲ نفر از زنان کمتر از ۴۰ سال که واکسن HPV دوطرفیتی، چهارطرفیتی و نه ظرفیتی گرفته بودند.
وید و همکاران (۲۰۲۱) (۲۶)	کوهورت، دانمارک	چهارطرفیتی	واکسن HPV و واکسن نشده	در بین ۹۹۶۳۰۰ دختر و زن ۱۱-۳۴ ساله (۵۰۵۸۲۹) فرد (۵۰/۸٪) واکسینه شده و ۴۹۰۴۷۱ فرد (۴۹/۲٪) واکسینه نشده، ۱۴۴ فرد مبتلا به نارسایی اولیه تشخیص داده شده بودند. از جمله ۵۴ نفر که پس از واکسیناسیون تشخیص داده شدند. سن متوسط نارسایی اولیه تخمدان $12/68 \pm 26/94$ سال بود. نسبت خطر نسبی نارسایی اولیه تخمدان در گروه واکسینه شده در مقایسه با عدم واکسینه شده ۰/۹۶ بود (۱/۶۸-۰/۵۵ CI ۰/۹۵). ارتباط آماری معنی‌داری بین واکسیناسیون 4HPV و نارسایی اولیه تخمدان مشاهده نشد.	۹۹۶۳۰۰ نفر از دختران و زنان دانمارکی ۱۱-۳۴ سال واکسینه شده با واکسن HPV و واکسن نشده
نال وی و همکاران (۲۰۱۸) (۲۱)	کوهورت، ایالات متحده	گزارش نشده است	واکسن HPV و واکسن نشده	۴۶ مورد POI ایدیوپاتیک تأیید شد. بروز POI در افراد ۱۴-۱۱ ساله کم بود (۰/۸۷) در هر ۱۰۰۰۰۰۰ نفر در ماه) و با افزایش سن افزایش یافت (میزان خطر نسبی ۰/۳ با ۱/۳۶-۰/۰۷ CI). در مجموع ارتباط آماری معنی‌داری بین واکسیناسیون و نارسایی زودرس تخمدان مشاهده نشد.	۱۹۹۰۷۸ نفر از زنان ۱۱-۳۴ سال واکسینه شده
کولافرانسیکو و همکاران (۲۰۱۳) (۱۵)	گزارش موارد، محل گزارش نشده است.	چهارطرفیتی	در مجموع ۳ بیمار (اولین بیمار ۱۴ سالگی، دومین بیمار ۱۳ سالگی، سومین بیمار ۲۱ سالگی)	در مجموع ۳ بیمار مبتلا به POF گزارش گردید؛ بیمار اول که در ۱۴ سالگی ۳ دوز دریافت کرد، قاعدگی نامنظم را تجربه کرد. بیمار دوم که در ۱۳ سالگی ۳ تزریق دریافت کرد، در ۱۵ سالگی قاعدگی را تجربه کرد، یک ماه بعد دوباره پیروید شد و پس از آن دیگر پیروید نشد. بیمار سوم که در ۲۱ سالگی ۳ دوز دریافت کرد، دچار آمپوره شد و متعاقباً با POF تشخیص داده شد. سایر هورمون‌ها در محدوده نرمال و کاریوتیپ بیمار هیچ‌گونه انحراف غیرنرمالی نداشت.	در مجموع ۳ بیمار (اولین بیمار ۱۴ سالگی، دومین بیمار ۱۳ سالگی، سومین بیمار ۲۱ سالگی)
لیتل و همکار (۲۰۱۴) (۲۰)	گزارش موارد، استرالیا	چهارطرفیتی	در مجموع ۳ بیمار (اولین بیمار ۱۶ سالگی، دومین بیمار ۱۲-۱۳ سالگی، سومین بیمار ۱۴-۱۵ سالگی)	در مجموع ۳ بیمار مبتلا به POF گزارش گردید؛ بیمار اول قاعدگی نامنظم تقریباً ۱ سال پس از اولین دوز و و آمپوره حدود ۱ سال بعد بیمار دوم آمپوره و متعاقباً با POF تشخیص داده شد. بیمار سوم، مدت کوتاهی پس از دریافت واکسن سوم شروع به تجربه قاعدگی نامنظم کرد و قطع قاعدگی در عرض ۱ سال پس از سومین دوز واکسن چهارطرفیتی رخ داد. او کمی قبل از تولد ۱۷ سالگی‌اش به POF مبتلا شد.	در مجموع ۳ بیمار (اولین بیمار ۱۶ سالگی، دومین بیمار ۱۲-۱۳ سالگی، سومین بیمار ۱۴-۱۵ سالگی)

جدول ۳- ارزیابی کیفیت مقالات

نمره کیفیت	comparability		selection		گویا بودن نمونه	عنوان مطالعه
	outcome	بررسی مخدوش کنندندها	ابزار اندازه‌گیری	عدم پاسخ‌دهی		
۶	*	*	*	*	*	فیلیس و همکاران (۲۰۲۰) (۱۶)
۷	*	*	**	*	*	تاتانگ و همکاران (۲۰۲۱) (۲۲)
۷	*	*	**	*	*	گانگ و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳)
۷	*	*	**	*	*	وید و همکاران (۲۰۲۱) (۲۶)
۶	*	*	*	*	*	نال وی و همکاران (۲۰۱۸) (۲۱)
۵	*	*	*	*	-	کولافرانسیکو و همکاران (۲۰۱۳) (۱۵)
۶	*	*	**	*	-	لیتل و همکار (۲۰۱۴) (۲۰)

بحث

ویروس HPV به‌عنوان مهم‌ترین عامل آغازگر ضایعات پیش‌سرطانی و سرطانی دهانه رحم (۷) و یکی از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر مربوط به سرطان در زنان را به‌خود اختصاص داده است (۴). بیش از ۲۰۰ سویه از این ویروس شناخته شده است که سویه‌های ۱۶ و ۱۸ از نظر سرطان‌زایی از بقیه سویه‌های ویروس، پرخطرتر هستند (۷). در حال حاضر مهم‌ترین رویکرد علمی و مؤثر در جهت پیشگیری از ابتلاء به این عفونت، واکسیناسیون می‌باشد. سازمان غذا و دارو (FDA)^۱ برای اولین بار در سال ۲۰۰۶، واکسن نوترکیبی چهار ظرفیتی را جهت واکسیناسیون دختران و زنان ۹-۲۶ سال مورد تأیید قرار داد (۱۷، ۲۷) و متعاقباً واکسن نهنظرفیتی در سال ۲۰۱۴ تأیید شد (۲۸). هر سه نوع واکسن دوظرفیتی، چهارظرفیتی و نهنظرفیتی می‌توانند فرد را در برابر سویه‌های ۱۶ و ۱۸ ایمن کنند؛ اما همانند سایر واکسن‌ها، عوارض جانبی متعددی در مورد این واکسن نیز گزارش گردید که برخی عوارض مانند سنکوپ (۱۶، ۲۸)، سردرد، حالت تهوع و درد در محل تزریق (۲۷) شایع‌تر بوده و برخی دیگر از عوارض محدود به ارگان خاص بوده که یکی از این عوارض احتمالی، POF بود که به‌صورت آمنوره، افزایش گنادوتروپین‌ها و کاهش باروری در زنان کمتر از ۴۰ ساله بروز می‌کند (۲۹، ۳۰). در دهه‌های اخیر افزایش شیوع ناباروری و یا کاهش باروری و نگرانی‌های مربوط به آن (۳۱) اهمیت توجه به عوامل ایجاد کننده آن را دوچندان کرده است. مطالعات متعددی در زمینه ارتباط واکسن HPV و نارسایی زودرس تخمدان انجام شده که بعضاً نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. مطالعات مروری که در این خصوص انجام شده نیز نتایج متفاوتی را ارائه کرده‌اند؛ به‌طوری‌که برخی از آنها طبق مطالعاتی که مورد بررسی قرار دادند؛ هیچ ارتباطی را تأیید نکردند (۳۲) و دلیل آن را محدود بودن مطالعات خود به مرور گزارش موارد خاص، ذکر کرده‌اند (۳۳) و برخی دیگر در این خصوص سوگیری‌هایی داشته‌اند (۳۴، ۳۵).

برخی مطالعات مانند مطالعه دلانگ (۲۰۲۱)؛ کاهش قدرت باروری در زنان واکسینه شده را گزارش نمود. وی ۷/۵ میلیون نفر از زنان ۲۹-۲۵ ساله آمریکایی که طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۷ واکسن دریافت کرده بودند را مورد بررسی قرار داد. دلیل انتخاب محدوده سنی، مقایسه زنان واقع در سن مطلوب بارداری که حداقل یک دوز واکسن دریافت کرده بودند با همسالان خود بود. فرض او این بود چنانچه واکسن تأثیری بر قدرت باروری زنان نداشت، اصولاً باید میزان بارداری در هر دو گروه یکسان می‌بود، در حالی‌که پس از حذف نقش متغیرهای مخدوشگر (وضعیت تأهل، سن، تحصیلات، درآمد، نژاد، قومیت، چاقی و سیگار) و با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه مشخص شد که در زنان دریافت کننده واکسن نسبت به زنان گروه کنترل، کاهش باروری وجود دارد (۳۲) (OR=۰/۶۶؛ CI ۰/۹۵-۰/۹۹۸). اما در مطالعه کوهورت وید و همکار (۲۰۲۱)، ۹۹۶۳۰۰ زن دانمارکی ۱۱-۳۴ ساله در طول سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۰۷ که واکسن چهارظرفیتی دریافت کرده بودند، با ۴۹۰۴۷۱ زن غیرواکسینه مقایسه شدند. بر اساس نتایج، تفاوت معنی‌داری در تعداد مبتلایان به POF در دو گروه وجود نداشت (۲۶). در عین حال در مطالعه فیلیپس و همکاران (۲۰۲۰) که در استرالیا و در طول ۱۱ سال پیگیری و بعد از تزریق ۹ میلیون دوز از واکسن چهارظرفیتی انجام شد؛ اگرچه بروز سنکوپ در مردان و زنان بعد از تزریق، از مهم‌ترین عوارض جانبی واکسن بود، اما بروز بیماری‌های خودایمنی از جمله نارسایی زودرس تخمدان در حدی نبود که بتواند واکسن را به‌عنوان عامل علیتی مطرح کنند (۱۶). مطالعه نال وی و همکاران (۲۰۱۸) در لهستان، نتیجه مشابهی را دربرداشت، اگرچه به نوع واکسن اشاره‌ای نکرده بودند (۲۱).

اما به‌دنبال گزارش مواردی که توسط کولا فرانسیسکو و همکاران (۲۰۱۳) و لیتل و همکار (۲۰۱۴) از ابتلاء به POF متعاقب تزریق واکسن چهارظرفیتی HPV انجام شد (۱۵، ۲۰) و موجب ایجاد اولین چالش‌ها در این زمینه گردید؛ مطالعه دیگری با حجم نمونه نسبتاً بالاتر توسط گونگ و همکاران (۲۰۲۰) شکل گرفت که طی آن ۲۷۵۵۹۵ مورد از زنان واکسینه شده از نظر عوارض

¹ Food and Drug Administration

ارتباط این دو پرداختند؛ به نظر می‌رسد برای اثبات ارتباط این واکسن با نارسایی زودرس تخمدان در مطالعات بعدی، بایستی تاریخچه کامل فردی، خانوادگی و دارویی بیماران موجود باشد و بررسی‌های هورمونی به عمل آید و میزان گنادوتروپین‌ها قبل و بعد از تزریق واکسن به‌طور سریال مورد سنجش قرار گیرد تا بتوان تغییرات ایجاد شده هورمونی را به واکسن نسبت داد و از هرگونه سوگیری در اعلام نتایج پژوهشی اجتناب نمود؛ بدیهی است فاکتورهای متعددی از جمله زمینه ژنتیکی و عیوب کروموزومی، آسیب‌های ناشی از بیماری‌های خودایمنی و استفاده از برخی درمان‌های ضدسرطانی و ... می‌توانند در ایجاد نارسایی زودرس تخمدان مؤثر باشند (۳۶).

نکات قوت و محدودیت‌ها: مطالعه حاضر به مرور نتایج جدیدترین مطالعات چاپ شده در زمینه ارتباط واکسن HPV و نارسایی زودرس تخمدان بدون سوگیری پرداخته و حداکثر امکان تمام مطالعات موجود در این زمینه را مورد بررسی و کاوش قرار داده و در انتخاب مقالات مرور سیستماتیک، نهایت دقت را داشته، اما در عین حال از اعلام نتایج مقالات موردی یا گزارش موارد هم به دلیل اهمیت موضوع، چشم‌پوشی نکرده است. در نهایت شاید بتوان گفت مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر، فقدان مطالعات کارآزمایی بالینی با دقت بالا و پیگیری دقیق بود که در این زمینه یا وجود نداشت و یا از استانداردهای موجود برای کسب امتیاز کافی برخوردار نبود. امید است در آینده بتوان با انجام مطالعات گسترده جمعیت محور و طرح‌ریزی کارآزمایی‌های بالینی دقیق، گامی ارزشمند در جهت کاهش چالش‌های پیش‌رو در حیطه واکسن‌ها و ارتقاء سلامت باروری زنان برداشت.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثر و ایمنوژنیسیته بالای واکسن‌های نوترکیبی فعلی در پیشگیری از ابتلای زنان به HPV و ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم و مرگ‌ومیر ناشی از آن، نمی‌توان صرفاً به دلیل گزارش عوارض جانبی نادر توسط برخی مطالعات محدود، آنها را کنار گذاشت، لذا بهتر است مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر پی‌ریزی شده و بررسی‌های تکمیلی بیشتری در خصوص واکسن‌های موجود انجام شود تا در صورت لزوم و بر پایه مطالعات

جانبی ناشی از تزریق واکسن دوظرفیتی، چهارطرفیتی و نوظرفیتی مورد بررسی واقع شدند. آنها معیارهای تشخیصی نارسایی زودرس تخمدان را آموره، افزایش گنادوتروپین‌ها و قاعدگی نامنظم در نظر گرفتند. نتایج آنها نشان داد که اگرچه واکسن دوظرفیتی هیچ یک از علائم فوق را به دنبال نداشته؛ اما واکسن چهارطرفیتی با بروز هر سه علامت مذکور در ارتباط بوده است؛ این در حالی بود که طبق گزارش آنها، واکسن نوظرفیتی فقط با قاعدگی‌های نامنظم مرتبط بوده است (۲۳).

مطالعات انجام شده حاکی از این است که پاتوژنز احتمالی ایجاد POF به دنبال واکسیناسیون، چندعاملی است که مهم‌ترین آن، پاسخ خودایمنی است که توسط واکسن القاء می‌شود و دیگری عوارض جانبی ناشی از ادجوانت به کار گرفته شده در واکسن می‌باشد (۲۳) به هر حال، واکسن‌ها حاوی ادجوانت‌های آلومینیومی هستند که به منظور ایجاد تسریع و یا ثبات پاسخ ایمنی برای جلوگیری از عفونت HPV به کار گرفته می‌شوند (۳۲). مطالعات بر روی نمونه‌های حیوانی نشان می‌دهد که آلومینیوم می‌تواند در تخمدان انباشته شده و موجب آسیب ساختاری و کاهش سایز آن شده و هورمون‌های مترشحه از آن را کاهش دهد و در نتیجه قدرت باروری موش‌ها در نتیجه مواجهه با آلومینیوم کاهش می‌یابد (۲۳)، هرچند در نمونه‌های انسانی بررسی‌های مربوطه یا انجام نشده و یا گزارش نشده است. ادجوانت به کار رفته در واکسن چهارطرفیتی، سولفات هیدروکسی فسفات آلومینیوم^۱ و در واکسن دوظرفیتی، ترکیبی از یک ادجوانت با پایه روغن (MPL)^۲ و هیدروکسید آلومینیوم می‌باشد که علت احتمالی تفاوت عوارض ایجاد شده در دو واکسن را می‌توان به نوع ادجوانت به کار رفته در ترکیب آنها نسبت داد (۱۵).

با توجه به اینکه در مطالعات کوهورت و مقطعی انجام شده بر روی نمونه‌های جمعیت محور، ارتباطی بین واکسن HPV و نارسایی زودرس تخمدان تأیید نشد (۱۶، ۲۱، ۲۲، ۲۶) و تنها مطالعات معدودی با نمونه‌های اندک و یا گزارش موارد اندک (۱۵، ۲۰، ۲۴) به بررسی

^۱ aluminum hydroxyphosphate sulphate

^۲ Monophosphoryl lipid A

بهبودی به سبب حمایت از مطالعه حاضر، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

تخصصی‌تر؛ تغییراتی در ترکیبات واکسن‌های مذکور ایجاد کرد تا در کنار فواید بارزیشان با کمترین عارضه جانبی همراه باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید

منابع

- Ruddies F, Gizaw M, Tekla B, Thies S, Wienke A, Kaufmann AM, et al. Cervical cancer screening in rural Ethiopia: a cross-sectional knowledge, attitude and practice study. *BMC cancer* 2020; 20(1):1-0.
- Nejati A, Mirteimouri M, Nikdoust S, Nikdoust M, Alizadeh F. Human Papillomavirus (HPV) test and Pap Smear in Screening for Cervical Cancer: A systematic review on systematic review study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(7):88-96.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3):209-49.
- Woo YL, Gravitt P, Khor SK, Ng CW, Saville M. Accelerating action on cervical screening in lower-and middle-income countries (LMICs) post COVID-19 era. *Preventive medicine* 2021; 144:106294.
- Kasamatsu E, Rodríguez Riveros MI, Soilan AM, Ortega M, Mongelós P, Páez M, et al. Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay. *PloS one* 2019; 14(6):e0218016.
- Camara HB, Anyanwu M, Wright E, Kimmitt PT. Human papilloma virus genotype distribution and risk factor analysis amongst reproductive-age women in urban Gambia. *Journal of Medical Microbiology* 2018; 67(11):1645-54.
- Liu B, Taioli E. Associations between human papillomavirus and history of cancer among US adults in the National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2010). *British journal of cancer* 2014; 111(7):1448-53.
- Östensson E, Belkić K, Ramqvist T, Mints M, Andersson S. Self-sampling for high-risk human papillomavirus as a follow-up alternative after treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology Letters* 2021; 21(4):1.
- Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *In Human Papillomavirus* 2014; 45:98-122.
- Taebi M, Riazhi H, Keshavarz Z, Afrakhteh M. Knowledge and attitude toward human papillomavirus and HPV vaccination in Iranian population: a systematic review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2019; 20(7):1945-9.
- Pho AT, Bakken S, Lunn MR, Lubensky ME, Flentje A, Dastur Z, et al. Online health information seeking, health literacy, and human papillomavirus vaccination among transgender and gender-diverse people. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2022; 29(2):285-95.
- Barchitta M, Maugeri A, La Mastra C, La Rosa MC, Favara G, Magnano San Lio R, et al. Dietary antioxidant intake and human papillomavirus infection: evidence from a cross-sectional study in Italy. *Nutrients*. 2020 May;12(5):1384.
- Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, Delgado JM, Buckley CH, Luciani S, et al. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2011; 21(9):1654-63.
- Becker ER, Shegog R, Savas LS, Frost EL, Coan SP, Healy CM, et al. Parents' Experience With a Mobile Health Intervention to Influence Human Papillomavirus Vaccination Decision Making: Mixed Methods Study. *JMIR Pediatrics and Parenting* 2022; 5(1):e30340.
- Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 70(4):309-16.
- Phillips A, Hickie M, Totterdell J, Brotherton J, Dey A, Hill R, et al. Adverse events following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia. *Vaccine* 2020; 38(38):6038-46.
- Si M, Su X, Jiang Y, Qiao Y, Liu Y. Interventions to improve human papillomavirus vaccination among Chinese female college students: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2019; 19(1):1-10.

18. George C, Roberts R, Brennen D, Deveaux L, Read SE. Knowledge and awareness of Human Papillomavirus (HPV) and HPV vaccines among Caribbean youth: the case of the Bahamas. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020; 16(3):573-80.
19. World Health Organization. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>.
20. Little DT, Ward HR. Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice. *Journal of investigative medicine high impact case reports* 2014; 2(4):2324709614556129.
21. Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, Henninger ML, Crane B, Smith N, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics* 2018; 142(3).
22. Tatang C, Arredondo Bisonó T, Bergamasco A, Salvo F, Costa Clemens SA, Moride Y. Human Papillomavirus Vaccination and Premature Ovarian Failure: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Drugs-Real World Outcomes* 2022; 9(1):79-90.
23. Gong L, Ji HH, Tang XW, Pan LY, Chen X, Jia YT. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: Data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Scientific reports* 2020; 10(1):1-8.
24. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *Case Reports* 2012; 2012:bcr2012006879.
25. Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology* 2014; 14(1):1-5.
26. Hviid A, Thiesson EM. Association Between Human Papillomavirus Vaccination and Primary Ovarian Insufficiency in a Nationwide Cohort. *JAMA network open* 2021; 4(8):e2120391-.
27. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015. *Vaccine* 2018; 36(13):1781-8.
28. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(6):1406-17.
29. Sharif K, Watad A, Bridgewood C, Kanduc D, Amital H, Shoenfeld Y. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33(6):101323.
30. Shareghi-Oskoue O, Aghebati-Maleki L, Yousefi M. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat premature ovarian failure. *Stem Cell Research & Therapy* 2021; 12(1):1-3.
31. DeLong G. Lowered female fertility associated with human papilloma virus vaccines. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2021; 2(1):125-48.
32. Baker B, Eça Guimarães L, Tomljenovic L, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases. *Expert Opinion on Drug Safety* 2015; 14(9):1387-94.
33. Christianson MS, Wodi P, Talaat K, Halsey N. Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020; 222(3):239-44.
34. Little DT, Ward HR. Ongoing inadequacy of quadrivalent HPV vaccine safety studies. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2020; 25(2):44-5.
35. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten years of human papillomavirus vaccination in the United States. *Academic pediatrics* 2018; 18(2):S3-10.
36. McGlacken-Byrne SM, Conway GS. Premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; 81:98-110.