



محکمه HPV

نقدهای علمی وارد شده به ایمنی، اثربخشی،
ضرورت و مقرون به صرفه بودن واکسن HPV

جلد دوم (ویژه متخصصین)

The HPV Vaccine on Trial:
Seeking Justice for a Generation Betrayed

نویسندگان: ماری هولند، کیم مک روزنبرگ، آیلین ایوریو

با مقدمه لوک مونتینی، ویروس شناس فرانسوی
کاشف ویروس ایدز و برنده جایزه نوبل ۲۰۰۸

مترجم: محمد مظفرپور

محکمه HPV
نقدهای علمی وارد شده به ایمنی، اثربخشی،
ضرورت و مقرون به صرفه بودن واکسن HPV
جلد دوم (ویژه متخصصین)

The HPV Vaccine on Trial:
Seeking Justice for a Generation Betrayed

نویسندگان: ماری هولند، کیم مک روزنبرگ، آیلین ایوریو

با مقدمه لوک مونتینی، ویروس شناس فرانسوی

کاشف ویروس ایدز و برنده جایزه نوبل ۲۰۰۸

مترجم: محمد مظفرپور

گرافیک و صفحه آرایی: منیره اسلامی

طراحی جلد: حسین یوزباشی

حق چاپ برای ناشر محفوظ است

مقدمه مترجم	۷
بخش سوم	
نگاهی عمیق‌تر به دانش واکسن HPV	۹
فصل نوزدهم	
به چالش کشیدن اجماع علمی به وسیله انسان‌های جسور	۱۱
فصل بیستم	
آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم: ریختن آب روی آتش؟	۳۱
فصل بیست و یکم	
در ویال، چه چیزی دیگری وجود دارد؟	۶۱
فصل بیست و دوم	
واکسن‌های HPV، خودایمنی، و تقلید مولکولی	۸۲
فصل بیست و سوم	
پیامدهای نادیده‌گرفته‌شده واکسن HPV	۹۵
نتیجه‌گیری	۱۲۶
پاورقی HPV	۱۲۷

مقدمه مترجم

هرچند تصمیم گرفته بودم ترجمه کتاب لااقل در حوزه پزشکی را کنار بگذارم ولی شرایط اضطراری جامعه در زمینه واکسیناسیون HPV من را بر آن داشت به ترجمه این کتاب بپردازم. امیدوارم این کتاب بتواند در جامعه ایران به شکل‌گیری بحث‌هایی جدی در زمینه این واکسن منجر شود. حرف دیگری برای گفتن ندارم. صرفاً یک نکته درباره کتاب ذکر می‌کنم. به اذعان خود نویسندگان، بخش سوم کتاب که شامل فصل‌های نوزدهم تا بیست و سوم است، محتوای تخصصی دارد و اطلاع از آن برای افراد غیرمتخصص ضروری نیست. در همین راستا تصمیم گرفتم برای منظم شدن بیشتر این کتاب، آن را در دو جلد منتشر نمایم. جلد اول شامل بخش‌های اول، دوم و چهارم کتاب است که محتوایی عمومی دارند و می‌تواند مورد استفاده عموم علاقه‌مندان به این حوزه قرار بگیرند. جلد دوم نیز شامل بخش سوم کتاب به علاوه منابع انگلیسی است

که می‌تواند مورد استفاده متخصصین قرار بگیرند. همچنین در جلد دوم، برخی اصطلاحات تخصصی را به همان شکل انگلیسی آورده‌ام که برای متخصصین آشنا تر هستند برخلاف سایر بخش‌های کتاب که این اصطلاحات را ترجمه کرده‌ام.

عموم مردم نیازی به مطالعه جلد دوم کتاب ندارند. برای متخصصین نیز مطالعه جلد دوم کفایت می‌کند مگر آنکه مایل باشند علاوه بر مباحث تخصصی مربوط به ابعاد پنهان این واکسن، از مباحث عمومی ناظر به آن نیز که در جلد اول پوشش داده شده‌اند، مطلع شوند.

فوریت و اهمیت آگاهی مردم از محتوای این کتاب در کنار فرآیند پیچیده، طولانی و هزینه‌بر انتشار کتاب در این روزها باعث شد از انتشار رسمی این کتاب چشم‌پوشی نمایم. برای کسانی که مایل هستند بابت مطالعه این کتاب، هزینه پرداخت کنند، شماره کارت بانکی خودم را در زیر قرار می‌دهم. کسانی که به هر دلیل، توان پرداخت هزینه را ندارند، در عوض آن در این روزهای سخت به دیگران خوبی کنند و هوای همدیگر را داشته باشند. خداوند متعال از همه ما دستگیری فرماید.

۶۰۶۳۷۳۱۱۲۸۱۱۰۴۶۸

بانک مهر ایران، به نام محمد مظفرپور



بخش سوم

نگاهی عمیق تر به

دانش واکسن HPV

واژه‌نامه تخصصی:

Patent: حق ثبت اختراع

Royalty: حق استفاده از اختراع ثبت شده

Menopause: یائسگی دایم

Ovarian failure: نارسایی موقت تخمدان یا همان یائسگی موقت

(معمولا قبل از ۴۰ سالگی رخ می دهد)

Premature ovarian failure: یائسگی موقتی زودرس

Premature menopause: یائسگی دایمی زودرس

Amenorrhea: فقدان قاعدگی پس از رسیدن به سن بلوغ

Condition: وضعیت

Side effects: عوارض جانبی

Adverse events: عوارض ناخواسته

فصل نوزدهم

به چالش کشیدن اجماع علمی به وسیله انسان‌های جسور

در سال ۲۰۱۰ نورما اریکسون که در فصل ۱۵ با او آشنا شدیم، به همراه عده‌ای دیگر دست به تاسیس سین‌وکس زد تا از طریق آموزش و اطلاع‌رسانی، صرفاً واکسن‌های ایمن (Safe)، مقرون‌به‌صرفه (Affordable)، ضروری (Necessary) و اثربخش (Effective) با سرنام SANE به معنی «معقول» را ترویج کند. سین‌وکس یکی از چندین سازمان جامعه مدنی در جهان است که ادعاهای مربوط به ایمنی واکسن HPV را زیر سوال می‌برد. این سازمان، خانواده‌های کودکان آسیب‌دیده را نیز به گروه‌های حامی و ... وصل می‌کند. {۱} سین‌وکس مأموریت گسترده‌ای دارد ولی تقریباً به صورت انحصاری روی واکسن‌های HPV تمرکز کرده است.

از همان آغاز، استدلال سین‌وکس این بود که واکسن HPV معیارهای معقولیت را رعایت نکرده است: کارآزمایی‌های بالینی

اثبات نمی کردند که این واکسن، ایمن، مقرون به صرفه، ضروری و اثربخش است. از نظر این سازمان تا وقتی اثبات نشده این واکسن ایمن است باید آن را از بازار جمع کرد. به اعتقاد آنان، مقامات مسئول هم باید بررسی کنند که چطور چنین واکسن نایمنی به بازار راه یافته است و هم باید خسارات آسیب دیدگان را جبران نمایند.

اعضای هیات مدیره سین وکس عبارتند از: رزماری ماتیس^۱، فردا بیرل، استفن تانلی و لیندا تامسون^۲. فردا یک مدیر بازنشسته در اسکاتلند است و به سراغ هر خانواده آسیب دیده ای که با سین وکس ارتباط گرفته می رود. او با آنان حرف می زند، کمک می کند ارجاع سازی کنند و به آنان یاد می دهد چطور با دیگر خانواده های آسیب دیده که معمولا بهترین منبع برای مشورت گرفتن هستند، ارتباط بگیرند. او رابط اصلی سین وکس در اروپا با سیاستمداران، سازمان های پزشکی و جامعه مدنی است. هم رزماری ماتیس از کارولینای شمالی و هم استفن تانلی از استرالیا دختری دارند که از واکسن HPV آسیب دیده است. آنان می خواهند کاری کنند که دیگر هیچ خانواده ای مثل آنها از خطرات واکسن HPV بی اطلاع نباشد. لیندا تامسون بودجه سین وکس را که بر کمک های خیریه استوار است مدیریت می کند. علیرغم محدودیت منابع سین وکس، کار آنان اثری جهانی دارد. تا سال ۲۰۱۳ افرادی از ۱۵۷ کشور وبسایت آنان را برای کسب آخرین اطلاعات در مورد واکسن HPV مشاهده کرده اند.^{۲}

۱. Rosemary Mathis

۲. Linda Thompson

یک پزشک کله شق، افشاگری می‌کند

نورما در اوایل کار خود در سین وکس این اقبال بلند را داشت که با دکتر سین هانگ لی پاتولوژیست دانشمند و باتجربه‌ای که متخصص فنون غربالگری دهانه رحم است ملاقات کند. او در سال ۲۰۱۰ با دکتر لی تماس گرفت تا بیشتر با کار وی آشنا شود. دکتر لی با اینکه نزدیک به ۸۰ سال سن داشت، همچنان فعال بود و در آزمایشگاهش در بیمارستان میلفورد کانکتیکات کار می‌کرد. وقتی نورما به سراغ او رفت تا در مورد یافته‌های جالب توجه در یک آزمایشگاه در کانادا از او مشورت بگیرد، او قول همکاری داد.

دکتر لی در هونگ کونگ متولد شد و پزشکی را ابتدا در چین و سپس در ایالات متحده و کانادا تحصیل کرد. او در چند مورد از بهترین بیمارستان‌های جهان نیز مشغول آموزش است. ماموریت تخصصی او ارایه تست‌های دقیق پاتولوژی برای سلامت زنان به ویژه در ارتباط با بیماری‌ها و عفونت‌های مقاربتی بود. تا اوایل هزاره جدید، او به مدت بیش از پنجاه سال به خواندن نمونه‌های تست پاپ اشتغال داشت و حتی در آزمایشگاهی که دکتر پاپانیکولا (که نامش همواره قرین تست پاپ است) تاسیس کرده بود نیز کار می‌کرد.

رویکرد دکتر لی به پاتولوژی به خوبی با هدف سین وکس یعنی ارایه دانش معتبر به عموم مردم همخوانی دارد. شغل دکتر لی به عنوان یک پاتولوژیست آن است که بفهمد مردم چرا و چگونه بیمار می‌شوند و می‌میرند. او باید محتمل‌ترین

علت بیماری یا مرگ را مشخص کند و از این رو نرخ دقت او باید تقریباً ۱۰۰ درصد باشد وگرنه ممکن است از او شکایت کنند. او پاتولوژی را به منزله یک چارچوب علمی که قدرت علم را به هنر پزشکی وصل می‌کند دوست دارد.

دکتر لی نگران روند کنونی در پزشکی است که به سوی صنعت بهداشت تمایل پیدا کرده است. او نگران است که اگر بهداشت به یک صنعت تبدیل شود، پاتولوژیست‌ها، پزشکان و به صورت کلی همه دانشمندان مجبور شوند دست از شواهد و تفاسیر علمی برداشته و به تصمیم‌هایی مبتنی بر پول و سیاست گرایش پیدا کنند. دکتر لی از چنین نفوذهایی بیزار است و می‌خواهد دیدگاه‌هایش صرفاً بر شواهد علمی استوار باشند. شاید به همین علت است که پذیرفت پرونده‌ای را که نورما برایش آورده بود بررسی کند.

چرا کسانی که قبلاً عفونت HPV ۱۶ و HPV ۱۸ داشته‌اند نباید این واکسن را بزنند؟

دکتر لی حتی قبل از آنکه نورما با او ارتباط بگیرد به موضوع واکسن HPV علاقمند بود. مدت کوتاهی پس از آنکه FDA این واکسن را تایید کرد، دکتر لی با FDA ارتباط گرفت تا آنان را توجیه کند که دختران قبل از دریافت این واکسن باید تست عفونت HPV بدهند. او اعتقاد داشت این خطر واقعی وجود دارد که خود این واکسن موجب واکنش خطرناک در زنان و دختران آلوده به عفونت HPV شده و رشد سلول‌های ناهنجار دهانه رحم را شتاب ببخشد. او این تفسیر خود را بر داده‌های

کارآزمایی بالینی مرک و گزارش‌های عوارض جانبی استوار کرده بود. در فصل نهم به این خطر اثربخشی منفی پرداختیم. نظر دکتر لی این بود که رشد سرطان در دهانه رحم می‌تواند ناشی از التهاب مزمن باشد. نظر او مبنایی قوی داشت. التهاب مزمن می‌تواند در کبد منجر به سرطان کبد، در روده به سرطان روده، در معده به سرطان معده و در پوست هم به سرطان پوست ختم شود. به همین شکل، التهاب مزمن دهانه رحم نیز ممکن است به سرطان دهانه رحم ختم شود. اگر یک زن همین حالا عفونت دهانه رحم HPV ۱۶ داشته باشد و سپس HPV ۱۶ را از طریق واکسن هم دریافت کند، ممکن است واکنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن قوی در دهانه رحم او شکل بگیرد. این واکنش می‌تواند التهاب را تشدید کرده و احتمالاً منجر به رشد غیرعادی شود. سازوکار مولکولی دقیق این پدیده هنوز به خوبی مشخص نشده ولی رابطه بین التهاب و سرطان به خوبی شناخته شده است.

معمای تورنتو

اوایل ۲۰۱۱ بود که نورما با دکتر لی تماس گرفت و درباره دختر ۱۳ ساله‌ای در تورنتو حرف زد که ارتباط جنسی با کسی نداشت ولی بلافاصله پس از دریافت گارداسیل به روماتیسم مفصلی شدید نوجوانان مبتلا شده بود. در تست‌های آزمایشگاهی، پاسخ تست HPV این دختر در خون او مثبت شده بود. مادر این دختر با نورما تماس گرفت تا ببیند آیا ممکن است این واکسن، دختر او را آلوده کرده باشد. نورما هرچند خبر داشت

که مرک و FDA ادعا می‌کنند HPV DNA در این واکسن وجود ندارد اما با دکترلی تماس گرفت تا نظر او را جویا شده و ببیند آیا ممکن است مرک و FDA اشتباه کرده باشند؟

دکترلی تحقیق کرده و اطلاع داشت که مرک و FDA ادعا کرده‌اند در این واکسن‌ها خبری از HPV DNA نیست. دکترلی نمی‌توانست باور کند که ادعای آن‌ها اشتباه باشد ولی با اصرار نورما متقاعد شد با آن آزمایشگاه در تورنتو تماس بگیرد. وقتی او با دانشمند مربوطه در رابطه با روش‌هایش حرف زد، متقاعد شد که اشتباه بودن ادعای مرک و FDA کاملاً امکان‌پذیر است. دکترلی تصمیم گرفت ابتدا یک ویال واکسن را از نظر وجود HPV DNA آزمایش کند. استدلال او این بود که اگر مشخص شود در این واکسن HPV DNA وجود ندارد، دیگر لازم نیست نمونه خون آن دختر را بررسی کرد. نورما هم از ارتباطات گسترده خود بهره گرفت تا یک ویال مهروموم شده گارداسیل را پیدا کند. دکترلی این ویال را آزمایش کرد و در کمال تعجب دید در این ویال DNA HPV L1 وجود دارد که مخصوص واکسن گارداسیل است. او که تصور می‌کرد شاید این یک اتفاق و تصادف باشد از نورما خواست ویال‌های بیشتری به دست بیاورد تا او ببیند آیا فقط ویال اول، غیرعادی بوده است.

سینوکس با کمک گرفتن از والدین و فعالان مختلف در سراسر جهان توانست ۱۶ ویال مهروموم شده گارداسیل را از استرالیا، بلغارستان، فرانسه، هند، نیوزیلند، لهستان، روسیه، اسپانیا و ایالات متحده جمع کند تا بیانگر جمع‌آوری شناسه واکسن از نقاط مختلف جهان باشد. دکتر با استفاده از یک

روش PCR تودرتوی بسیار حساس برای شناسایی DNA توانست متوجه وجود آلودگی به HPV DNA از HPV ۱۸ یا HPV ۱۱ یا هردو در همه ویال‌ها شود.

دکتر لی کشف خود را در مجله همتادوری شده «بیوشیمی غیرآلی»^۱ منتشر کرد. {۳} نورما هم از طرف سین وکس نامه‌ای به خانم دکتر مارگارت هامبورگ^۲ کمیسیونر FDA نوشت تا درباره یافته‌های دکتر لی به او هشدار دهد. او این نامه را به صورت برخط منتشر کرد. {۴}

اداره غذا و دارو، بین HPV DNA و تکه‌های HPV DNA تمایز برقرار می‌کند

طی چند هفته، یکی از مقامات روابط عمومی FDA به نام والتر گاردنر^۳ به سین وکس پاسخ داد. {۵} FDA به چند نکته اعتراف کرده بود. این اداره پذیرفته بود این واکسن حاوی تکه‌های HPV L۱ DNA نوترکیبی است. همچنین ادعا کرده بود این تکه‌ها آسیب‌زا نیستند و DNA هم آلوده‌کننده به حساب نمی‌آید. این نامه می‌گفت مرک و FDA مدت‌هاست از وجود این «تکه‌های ته‌نشین‌شده» در این واکسن اطلاع دارند. با این حال با اشاره تلویحی به این مطلب که این تکه‌ها آسیبی به انسان نمی‌زنند ادعا می‌کرد: «گارداسیل، یک واکسن ایمن و اثربخش است.» {۶}

۱. Inorganic Biochemistry

۲. Dr. Margaret Hamburg

۳. Walter Gardner

نورما و دکتر لی از این پاسخ تعجب کردند. تایید گارداسیل تا بخشی بر اساس این شرط صورت گرفته بود که این واکسن حاوی DNA ویروسی نباشد. {۷} در مجوز ثبت اختراع مرک برای «فرآیند تخلیص ذرات شبه ویروسی پاپیلومای انسانی» هم به وضوح ذکر شده که سنجش بر اساس PCR نشان می‌دهد «این روش کروماتوگرافی {رنگ‌نگاری} در برطرف کردن DNA آلوده‌کننده از محصول نهایی، بسیار موثر است.» {۸} به عبارت دیگر بر خلاف آنچه FDA در پاسخش ادعا کرده بود، ذرات ته‌نشین‌شده DNA ویروسی یا متعلق به HPV، آلوده‌کننده به حساب می‌آیند و مانند دیگر آلوده‌کننده‌ها، این DNAها را نیز باید از محصول واکسن نهایی برطرف کرد. دکتر لی متوجه شد چنین چیزی صورت نمی‌گیرد. با این حال هنوز هم در بسته معرفی داخل جعبه گارداسیل به این اشاره نمی‌شود که تکه‌های DNA در این واکسن باقی مانده‌اند. {۹}

DNA آزاد نباید باعث عفونت منجر به آسیب شود. برای مثال، ماکروفاژها یا سلول‌های سیستم ایمنی، تفاوت بین DNA خارجی و DNA خود فرد را تشخیص می‌دهند. ماکروفاژها که نامشان از یک کلمه یونانی به معنی «خورنده درشت» گرفته شده است، سلول‌های خونی سفید بزرگی هستند که عملکردهای پاکسازی مهمی را انجام می‌دهند یعنی خرده ذرات، میکروب‌ها، مواد خارجی و ... را دربرگرفته و از بین می‌برند. {۱۰} وقتی DNA ویروسی خارجی حمله می‌کند، ماکروفاژها می‌توانند واکنش جدی نشان داده و حتی باعث بیماری فرد شوند. در زمان حمله عفونت، ماکروفاژها (مانند برخی دیگر از سلول‌ها) سایتوکین‌هایی از قبیل TNF را

ترشح می‌کنند تا فرد بتواند پاسخ آنتی‌بادی کافی برای پیشگیری از حمله عفونت بعدی را ایجاد نماید. این خوب است ولی اگر سلول‌ها TNF زیادی تولید کنند، می‌تواند سمی باشد. {۱۱} وقتی یک نفر پس از واکسن تب می‌کند یا سردرد می‌گیرد، این علائم ممکن است به این معنی باشند که ماکروفاژها دارند به DNA خارجی حمله می‌کنند.

اکتبر ۲۰۱۱ نورما به FDA جواب داد. {۱۲} او هشت بیانیه قبلی مرک را فهرست کرد که از قضا چند مورد از آن‌ها خطاب به FDA صادر شده و ادعا کرده بودند این واکسن «حاوی DNA ویروسی نیست». {۱۳} نورما FDA را متهم کرد دست به بازی با کلمات زده تا تمایز اشتباهی بین «DNA ویروسی» و «تکه‌های DNA ویروسی» برقرار نماید. واقعیت این است که HPV DNA چه به صورت سالم و یکپارچه و چه به صورت تکه‌تکه، همچنان DNA است.

نورما به مطالعات بسیاری ارجاع داد که از ادعای وی در خطاب به FDA حمایت می‌کردند؛ ادعایی که می‌گوید: «HPV DNA نوترکیبی نباید بتواند سلول‌ها را دچار عفونت کند یا خودش را بازتولید کرده و موجب ایجاد یا تشدید یک بیماری شود». {۱۴} او FDA را متهم کرد در اثبات ایمنی، غیرمسئولانه رفتار کرده و هیچ داده‌ای در حمایت از این ادعای خود ارائه نکرده است. این «بسیار تکان‌دهنده» است که معلوم شده FDA و مرک «از همان ابتدا از این نکته بسیار مهم خبر داشته‌اند که گارداسیل همیشه آلوده به HPV DNA نوترکیبی ته‌نشین شده است ولی به مصرف‌کنندگان اطلاع نداده‌اند». {۱۵}

نورما از FDA اطلاعات مربوط به ادعاهای ایمنی و مستندات را که دقیقاً نشان می‌دهند مرک چه اطلاعاتی را بازگو کرده است درخواست کرد. او مصرانه از FDA خواست فوراً کمیته‌ای متشکل از دانشمندانی بی‌طرف را برای بازبینی اثر DNA نوترکیبی ته‌نشین‌شده روی ایمنی منصوب نماید. نورما اعلام کرد سین‌وکس آمادگی دارد با FDA همکاری کرده و آن را در ارتباط با دختران آسیب‌دیده و خانواده‌هایشان قرار دهد. {۱۶} FDA به نورما پاسخ مستقیم نداد.

یک هفته بعد، FDA یک توصیه را در وبسایت خود بارگذاری کرد: «اطلاعات FDA در مورد گارداسیل. انتظار وجود تکه‌های DNA را داشتیم. فاقد خطر برای ایمنی» {۱۷} این توصیه می‌گفت این تکه‌ها «بیانگر آلودگی نیستند ... و شواهد کلیدی نشان می‌دهند آن‌ها خطری ندارند و {وجودشان} یک مولفه ایمنی به حساب نمی‌آید...» {۱۸} این توصیه تصریح می‌کند که مرک و FDA «از همان ابتدای ساخت گارداسیل خبر داشته‌اند که مقادیر اندک تکه‌های DNA مختص HPV L۱ در این واکسن باقی می‌مانند.» FDA می‌گوید این واکسن «حاوی DNA متعلق به سایر ژن‌های HPV یا هر توالی کامل دیگر HPV عفونی نیست... {با مراجعه به VAERS} شواهدی مبنی بر وجود الگوهای بالینی غیرعادی یا نرخ گزارش‌شده بالای عوارض ناخواسته شامل بیماری‌های خودایمنی وجود ندارد.» {۱۹} نورما بدون فوت وقت دوباره جواب داد. {۲۰} او به این اشاره کرد که هیچ توجیه علمی برای واقعیات مورد اشاره FDA وجود ندارند و ماموریت FDA «کمک به مردم برای دریافت اطلاعات

دقیق و مبتنی بر دانشی است که برای استفاده از پزشکی به آن نیاز دارند» در حالی که ادعاهای آنان درباره ایمنی هیچ چیز خاصی به دست نمی‌دهند. {۲۱} او با انتقاد از برداشت FDA از داده‌های VAERS این سوال را مطرح کرد که چرا گزارش‌های VAERS در مورد آسیب‌های گارداسیل، «زنگ هشدار را برای لزوم یک بازرسی به صدا درنیاورده است؟» او FDA را موظف به ارائه مستندات علمی دانست و در پایان گفت: «هر چیزی کمتر از پایبندی کامل، خیانت به اعتماد عمومی است.» {۲۲}

سینوکس، یافته‌های دکتر لی را برای EMA هم فرستاد و پاسخ مشابهی دریافت کرد: مشخص شد این نهاد هم از وجود برخی ناخالصی‌های DNA در این واکسن خبر داشته است. نویسندگان این کتاب به کمک قانون آزادی اطلاعات به یکی از یادداشت‌های داخلی EMA که به بحث درباره نامه سینوکس پرداخته بود، دست یافتند. در صورت جلسه‌ها بحث شده بود که از مرک بخواهند آن «۱۳ بچ مورد اتهام حاوی واکسن» را دوباره تست کند تا مشخص شود آیا مقدار DNA کمتر از آستانه کمینه مدنظر WHO بوده است یا خیر. {۲۳} نهایتاً نتیجه این شد که «ضرر این درخواست، بیشتر از سود آن است چرا که سینوکس می‌تواند آن را بهانه کنترل یا توجیه قرار دهد.» {۲۴} EMA هم مثل FDA ظاهراً فقط این ادعای مرک را پذیرفته بود که تکه‌های DNA بی‌ضرر هستند. اما آیا واقعاً این‌ها بی‌ضرر هستند؟ انبوهی از شواهد نشان می‌دهند که این تکه‌ها آن قدر هم بی‌ضرر نیستند. علاوه بر این DNA حتی می‌تواند در واکسن به عنوان آدجوانت عمل کند. دکتر

لی بعدها متوجه شد مرگ همان موقع شدیداً مشغول تحقیق روی این موضوع بوده است.

DNA تطبیق غیر بی

نورما و دکتر لی از تلاش برای کشف حقیقت واکسن HPV باز نایستادند. نورما از دکتر لی خواست بافت جسد دختر ۱۸ ساله نیوزیلندی را بررسی کند که شش ماه پس از دریافت سه دوز واکسن گارداسیل، جان خود را از دست داده بود. او در خواب جان سپرده و گزارش پزشکی قانونی هم علت مرگ را نامشخص اعلام کرده بود. والدین این دختر با سین وکس ارتباط گرفتند تا راهنمایی بگیرند. این سازمان هم از دکتر لی خواست برای آزمایش بافت نمونه، بیش از یک دلار دستمزد نگیرد تا مشمول تعارض منافع نشود. این تست مشخص می‌کرد آیا HPV DNA نوترکیبی در نمونه خون یا نمونه طحال او وجود دارد. دکتر در کمال تعجب فهمید که بله، چنین چیزی وجود دارد. او یافته‌های خود را اوایل دسامبر ۲۰۱۲ در یک مجله همتادوری شده منتشر کرد. {۲۵}

دکتر لی ابتدا نتوانست HPV ۱۶ DNA پیدا کند ولی فوراً دریافت پرایمرهای استاندارد به کاررفته برای تشخیص DNA از طریق PCR شاید به اندازه کافی خاص نبوده‌اند. او باید پرایمرهای بسیار خاصی را به کار می‌گرفت تا بتواند این DNA غیرعادی را تشخیص داده و توالی بسازد. وقتی او این کار را انجام داد، تکه‌های DNA متعلق به ژن HPV ۱۶ L۱ را در ماکروفاژهای این نمونه بافت‌ها پیدا کند. آن‌ها کاملاً با HPV ۱۶ L۱ مرگ

که در یک پایگاه داده ژن پیدا شده بود تطابق داشتند. به عبارت دیگر، تنها راهی که این دختر می توانست این نوع از توالی ژنی را دریافت نماید، گارداسیل بود.

DNA غیرعادی که دکتری در این بافت پیدا کرد، در رده «تطبیق غیر بی» قرار داشت. دکتری برای توضیح تمایز بین DNA تطبیق بی و غیر بی، از نورما خواست آن را مثل یک ریسمان یا طناب تصور کند. اگر یک گره یا پیچ خوردگی در این خط داشته باشید، آنزیم ها می توانند وارد عمل شده و این DNA را تجزیه نمایند. بدن برای اینکه بتواند آن را بشکند و بیرون کند، این DNA باید به شکل تطبیق بی یا همان تطبیق طبیعی باشد. بدن معمولا برای پیشگیری از ورود DNA خارجی به سلول ها هر DNA خارجی را به کمک آنزیم ها سوخت و ساز کرده و آن را دفع می کند. وقتی DNA به شکل تطبیق بی قرار دارد، آنزیم ها می توانند آن را بشکنند.

دکتری که حالا HPV ۱۶ DNA را در تطبیق غیر بی در نمونه بافت کالبدشکافی این دختر نیوزیلندی پیدا کرده بود و می دانست که پرایمرهای استاندارد نتوانسته اند آن را شناسایی کنند، به ویال های گارداسیل نیوزیلند که قبلا آزمایش کرده و در آن ها HPV ۱۱ و HPV ۱۸ پیدا کرده بود، دوباره نگاهی انداخت. {۲۶} او این بار با استفاده از پرایمرهای خاص، در هر یک از این نمونه ها متوجه وجود HPV ۱۶ DNA تطبیق غیر بی هم شد. {۲۷} در سال ۲۰۱۴ تیمی از دانشمندان فرانسوی گزارش کردند که با استفاده از روشی غیر از روش دکتری، یافته های او درباره وجود DNA در ویال های گارداسیل را تکرار کرده اند و ادعای او را تایید می کنند. {۲۸}

نظر دکت‌ر لی این بود که تکه‌های HPV DNA موجود در گارداسیل به آدجونت دارای پایه آلومینیوم چسبیده و به شکل ترکیب‌های جدید به ماکروفاژها نفوذ می‌کنند. از نظر او این مثل پرتاب نخ پشمی روی سیم خاردار است. این نخ همچنان نخ حساب می‌شود ولی این بار گیر می‌کند و نمی‌توان آن را باز کرد. از این رو تکه‌های HPV ۱۶ DNA در آن‌هایی که نمی‌توانند HPV DNA تطبیق غیر بی را بشکنند، احتمالاً به تحریک‌کننده‌های درازمدت سیستم ایمنی تبدیل می‌شوند. این ترکیبات ممکن است مدتی طولانی در بدن باقی بمانند و از محل تزریق بسیار دور شوند. {۲۹} این شاید بتواند توضیح دهد که چرا برخی واکنش‌ها چند هفته یا چند ماه پس از واکسیناسیون رخ می‌دهند و ممکن است سال‌ها طول بکشند. FDA هرگز کشف دکت‌ر لی در مورد وجود تکه‌های HPV DNA در ویال‌های گارداسیل یا در نمونه‌های کالبدشکافی را رد نکرد. مقامات این نهاد ادعا نکرده‌اند که او این داده‌ها را جعل کرده یا آزمایش‌هایش دقیق نبوده‌اند. به عکس، FDA پذیرفت که توالی‌یابی DNA دکت‌ر لی درست بوده است. آنان می‌دانستند که او احتمالاً نمی‌توانسته این DNA نو ترکیب را در آزمایشگاه خودش ساخته باشد. EMA با آزمایش مجدد این بچ‌های مورد اتهام مخالفت کرد. یافته دکت‌ر لی، FDA و EMA را وادار کرد اطلاعاتی داده و وجود DNA در این واکسن را بپذیرند. دکت‌ر لی این اقدام را یک پیروزی تمام‌عیار به حساب می‌آورد. با این حال عموم مردم هنوز از این مساله خبر ندارند.

دکت‌ر لی اعتقاد داشت در سال ۲۰۰۶ کاری کرده‌اند FDA به

این نتیجه برسد که همه موارد آلودگی به HPV DNA از محصول نهایی واکسن گارداسیل برطرف شده‌اند. او توصیه FDA در ۲۱ اکتبر ۲۰۱۱ را تلاش برای حفظ آبروی این نهاد فدرال و شرکت مرک ولو به بهای نقض ایمنی عموم مردم دانست. به باور او روش‌های مرک شاید آن قدر حساس و ظریف نبوده‌اند که بتوانند در حین بررسی این محصول، آلودگی به HPV DNA را برطرف نمایند. با این حال او مطمئن بود مرک اگر می‌خواست می‌توانست متوجه این آلودگی شود. آزمایشگاه‌های مرک بسیار مجهزتر از آزمایشگاه دکتر لی بودند و روش‌های تشخیصی هم که او به کار برد مسلماً در اختیار آن‌ها هم قرار داشت.

این اولین باری نیست که مرک، یکی از محتویات واکسن را اشتباه شناسایی کرده است. این شرکت به مدت بیش از یک دهه، آدجوانت مورد استفاده در واکسن هپاتیت بی خود موسوم به ریکامبیواکس اچ بی را آلومینیوم هیدروکسید عنوان می‌کرد که یک آدجوانت با پایه آلومینیوم است. FDA و CDC هم در مورد این واکسن از جمله در «مبنای معرفی برای تایید»^۱ برای ریکامبیواکس اچ بی، به آلومینیوم هیدروکسید اشاره می‌کنند. {۳۰} FDA در سال ۱۹۹۹ به دلیل کنار گذاشتن آدجوانت تیمروسال^۲ از ریکامبیواکس اچ بی، یک مکمل برای درخواست مجوز به‌کارگیری این واکسن را تایید کرد تا «بتواند از یک محصول زاج {آلوم} فله‌ای ... عاری از نگهدارنده استفاده نماید». {۳۱}

۱. summary basis for approval

۲. Thimerosal

پس از این تایید، مرک در سال ۲۰۰۰ افشا کرد که این واکسن، برچسب غلطی دارد و در واقع حاوی یک ترکیب کاملاً متفاوت به نام AAHS است نه آلومینیوم هیدروکسید. این شرکت ادعا کرد که این واکسن همیشه حاوی AAHS بوده است. {۳۲} آیا این آدجوانت در سال ۱۹۹۹ تغییر کرده بود؟ آیا مرک قبلاً از پیامدهای فرآیند تولید خود بی‌اطلاع بود که ادعا کرد در ریکامبیواکس اچ‌بی از آلومینیوم هیدروکسید استفاده شده است؟ برخلاف گارداسیل که در آن، VLPها را به AAHS ازپیش‌ساخته‌شده اضافه می‌کنند، {۳۳} در ریکامبیواکس اچ‌بی ظاهراً AAHS نتیجه فرآیند تولید است ولی هیچ اسمی از آلومینیوم هیدروکسید آورده نمی‌شود. {۳۴} باید پرسید اگر آلومینیوم هیدروکسید و AAHS را که یک آدجوانت کاملاً متفاوت است (فصل بیستم را ببینید) با هم جابجا کرده‌اند، مخلوط آدجوانت ریکامبیواکس اچ‌بی چطور تهیه شده است؟ چرا FDA مرک را ملزم نکرده برای چیزی که باید آن را یک واکسن جدید دانست، کارآزمایی بالینی انجام دهد؟

در معرفی داخل بسته ریکامبیواکس اچ‌بی می‌خوانیم: «همه فرمولاسیون‌ها تقریباً حاوی نیم میلی‌گرم آلومینیوم (در قالب آمورفوس آلومینیوم هیدروکسی فسفات سولفات که قبلاً به آن آلومینیوم هیدروکسید می‌گفتند) در هر میلی‌لیتر واکسن هستند.» {۳۵} حتی این تغییر نیز که با تعبیر «قبلاً به آن فلان می‌گفتند» از آن یاد می‌شود، این تصور را به وجود می‌آورد که این دو آدجوانت قابل مقایسه هستند در حالی که این طور نیست. دکتر لی و نورما همچنان منتظرند در معرفی

داخل جعبه گارداسیل نوشته شود که در این ویال، تکه‌های HPV DNA دارای پیوند با AAHS وجود دارند. دکتر لی و نورما با همکاری همدیگر تا پایان سال ۲۰۱۲ توانستند اثبات کنند که واکسن‌های گارداسیل، حاوی تکه‌های HPV DNAs ویروسی هستند و این تکه‌ها در مرگ یک نوجوان نقش داشته‌اند. نورما این یافته‌ها را علنی کرد و حتی FDA را واداشت به این نکته اقرار کرده و توصیه‌ای درباره آن ارایه دهد. اما اگر تکه‌های DNA یا تطبیق غیر بی، بدترین بخش این داستان نباشند چه؟

آیا یک آدجوانت اعلام‌نشده در گارداسیل استفاده شده است؟

گرچه مرگ، ویژگی‌های تقویت‌کننده ایمنی AAHS را در بوق و کرنا می‌کند اما پژوهش دکتر لی نشان می‌دهد این ماده به تنهایی آن قدر قوی نیست که تیتراسیون قوی آنتی‌بادی را از HPV L۱ VLPs به دست بدهد. دکتر لی می‌گوید واکسن‌های نو ترکیب HPV برای به راه انداختن واکنش لازم سایتوکین در سطح سلولی، به یک جزء دیگر شبیه به آدجوانت نیاز دارند که هم‌کنش^۱ «گیرنده شبه ضایعه»^۲ TLR نام دارد. {۳۶} در اکثر واکسیناسیون‌ها DNA یا DAMP (الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب)^۳ در حال مرگ میزبان که در محل تزریق، آزاد می‌شوند،

۱. agonist

۲. toll-like receptor (TLR)

۳. Damage-Associated Molecular Patterns

این فرآیند TLR را فعال می‌کنند و به این شکل، این سازوکار زیستی را به القای ایمنی تبدیل می‌نمایند. {۳۷}

دکتر لی اعتقاد داشت در مورد گارداسیل بر خلاف دیگر واکسن‌ها DNA آزاد برخاسته از DAMP برای فعال کردن هم‌کنش‌های TLR طبیعی بدن در جهت واداشتن سیستم ایمنی به واکنش، کفایت نمی‌کند. گارداسیل به یک آدجوانت دیگر نیاز دارد تا عمل کند. AAHS به یک هم‌کنش TLR خاص از قبیل فوسفولیپید یا مولکول DNA نیاز دارد تا میزبان را برای ساخت آنتی‌بادی، وادار به واکنشی به قدر کافی قوی در برابر هجوم VLP نماید. {۳۸}

اصل، آنچه دکتر لی می‌گوید این است که این واکسن آن‌طور که FDA و مرک ادعا می‌کنند، نتیجه مطلوب را به دست نخواهد داد و از این رو به یک تقویت‌کننده دیگر یعنی هم‌کنش TLR۹ نیاز دارد تا بدن بتواند آنتی‌بادی را به مقدار کافی برای عملکرد، تولید نماید. فقط چند واکسن دیگر از همان فناوری VLP گارداسیل استفاده می‌کنند با این تفاوت که در آن‌ها هم‌کنش‌های TLR معرفی شده‌اند. واکسن نو ترکیب هیپاتیت بی مرک یعنی ریکامبیواکس اچ‌بی از مولفه فوسفولیپید آنتی‌ژن سطح هیپاتیت بی به عنوان یک هم‌کنش TLR «درون-ساخت» ۱ استفاده می‌کند. {۳۹}

در سرواریکس، شرکت GSK آلومینیوم هیدروکسید را با یک هم‌کنش TLR۴ موسوم به مونوفوسفوریل لیپید آ (MPL) ترکیب کرد تا سیستم آدجوانت AS۰۴ را شکل داده و بتواند واکنش ایمنی درونی را به قدر کافی تقویت نماید. این‌ها همگی سازوکارهایی متفاوت هستند و در توصیف این واکسن، شرح داده شده‌اند. {۴۰}

1. built-in

گارداسیل چگونه؟ آن هم‌کنش TLR که HPV VLPs را قادر می‌سازد این واکنش زنجیره‌ای منجر به پاسخ ایمنی را به راه بیندازند چیست؟ در گارداسیل بر خلاف ریکامبیواکس اچ‌بی یا سرواریکس، فوسفولیپید مورد استفاده اعلام نشده است. همان طور که در حال حاضر می‌دانیم، دکتر لی در هر ویال گارداسیلی که آزمایش کرد، متوجه وجود تکه‌های HPV DNA نو ترکیب شد. آیا این تکه‌ها می‌توانند همان هم‌کنش‌های TLR۹ اعلام‌نشده باشند؟ دکتر می‌گوید چنین است. DNA ویروسی و AAHS ممکن است ترکیب شده باشند تا قوی‌ترین آدجوانت تقویت‌کننده ایمنی را بسازند که تاکنون در یک واکسن به کار رفته است. مهم‌تر اینکه FDA هرگز این آدجوانت را تایید نکرده است.

دکتر لی این را هم می‌گوید که این هم‌کنش TLR۹ که از DNA ویروسی ساخته شده است، می‌تواند به خاطر تحریک TLR۰ تعلیق‌یافته‌اش که با بسیاری از سندرم‌های خودایمنی مرتبط است، افراد مستعد را به بیماری‌های خودایمنی مبتلا نماید. {۴۱} فرض او این است که تکه‌های DNA شاید در تطبیق غیر بی‌هم وجود داشته باشند که باعث می‌شود شکستن آن‌ها برای سیستم آنزیمی میزبان دشوارتر هم بشود.

آیا مدرکی وجود دارد که نشان دهد مرک می‌دانسته که تکه‌های DNA در این واکسن می‌توانند به عنوان یک هم‌کنش TLR۹ عمل کنند؟ آیا این قابل درک است که مرک چیزی را که خود از آن اطلاع داشته به FDA اطلاع نداده باشد؟ می‌دانیم که مرک در ۱۹۹۷ بابت اختراع این نوع از فناوری آدجوانت واکسن، شماره ثبت اختراع CA۲۲۸۰۸۳۹A۱ را به دست آورد. {۴۲} اصطلاح

TLR۹ آن روزها چندان استفاده نمی شد و در این مجوز ثبت اختراع نیز به چشم نمی خورد ولی ادبیات مورد استفاده نشان می دهد که در واقع، این مجوز ثبت اختراع صرفاً متعلق به محصولی از این جنس است. این مجوز ثبت اختراع نشان می دهد که مرک خبر داشته DNA آزاد می تواند به شکل یک تطبیق غیر بی به یک آدجوانت پیوند بخورد، در برابر شکسته شدن ناشی از آنزیم مقاومت کند و موجب تقویت پاسخ ایمنی شود. {۴۳} شرکت رسانه ای «بیزینس وایر»^۱ آمریکا هم در نشستی خبری در سال ۲۰۰۶ از انعقاد یک طرح سرمایه گذاری مشترک بین مرک و شرکتی دارویی به نام «آیدرا فارماکیوتیکالز»^۲ خبر داد. {۴۴} قرار شده بود این دو شرکت برای پژوهش، توسعه و تجاری سازی هم کنش های TLR در واکسن هایی که مرک برای سرطان و بیماری های عفونی می ساخت همکاری کنند.

دکتر لی این اطلاعات را هم در یک مجمع علمی جهانی برخط و هم به عنوان یک متخصص شاهد در یک پرونده قضایی آسیب واکسن ارایه کرده است. {۴۵} با توجه به سابقه دکتر لی در کشفیات علمی مربوط به گارداسیل، جامعه علمی باید به سخنان او توجه کند.

۱. Business Wire

۲. Idera Pharmaceuticals

فصل بیستم

آدجونت‌های حاوی آلومینیوم: ریختن آب روی آتش؟

«سم‌شناسی آدجونت‌ها که هیچ! حتی سم‌شناسی واکسن‌ها هم واقعا یک حوزه مغفول است.» {۱}
دکتر جس گودمن^۱ مدیر سابق بخش CBER در FDA، سال ۲۰۰۸

در فصل هفتم، خوانندگان را با غلط‌دارونماهای حاوی آلومینیوم که در کارآزمایی‌های بالینی واکسن HPV استفاده می‌شوند، آشنا کردیم. در این فصل به دانش تزریق آدجونت‌های حاوی آلومینیوم به کودکان و نوجوانان و پیامدهای آن برای سلامتی این افراد نگاه دقیق‌تری خواهیم داشت.

بسیاری از پژوهشگران و والدین، سوالاتی جدی درباره ایمن بودن آلومینیوم دارند. تضمین‌های تدوین‌کنندگان مقررات

۱. Dr. Jesse L. Goodman

درباره ایمنی این ماده در تعارض صریح با حجم روبه رشد دانشی قرار دارد که خطرات آلومینیوم تزریقی را نشان می‌دهند. سهام‌داران برنامه واکسن از قبیل CDC، FDA و WHO می‌گویند که واکسن‌ها حاوی مقادیر اندکی آلومینیوم هستند که نمی‌تواند سمی باشد.^{۲} برخی از مدافعان واکسن به این نکته اشاره می‌کنند که مقدار آلومینیومی که از طریق غذا و درمان‌ها مصرف می‌کنیم بسیار بیشتر از آلومینیوم دریافتی از طریق واکسن‌ها است.^{۳} چنین جملاتی، مسایل پیچیده پیرامون سمی بودن آلومینیوم به ویژه در واکسن‌ها را بیش از حد ساده کرده‌اند.

آلومینیوم همه جا هست

آلومینیوم همه جا پیدا می‌شود. صنعت همچنان مشغول کاوش و پالایش آلومینیوم برای برآورده کردن نیازهای خود است؛ نیاز به طیف گسترده کاربردهای این فلز در همه چیز از هواپیما گرفته تا خوش‌بوکننده‌ها. این ماده در مواد آرایشی و لوسیون‌ها، در داروها و انبارهای غذایی و مواد آماده‌کننده مثل فویل و قوطی‌ها به کار می‌رود. ما در عصری زندگی می‌کنیم که برخی آن را «عصر آلومینیوم» نامیده‌اند.^{۴} با این حال، وفور این ماده را نباید معادل ایمن بودن آن دانست.

دکتر کریستوفر اکسلی^۱ از دانشگاه کیل^۲ بریتانیا یکی از

۱. Dr. Christopher Exley
۲. Keele University

بهترین کارشناسان جهان در موضوع سمی بودن آلومینیوم است. او بیش از سی سال را به پژوهش در زمینه آلومینیوم صرف کرده و نگرانی‌هایی جدی درباره اثرات آن روی سلامتی دارد. او می‌گوید: «حرفه پژوهشی من (از ۱۹۸۴ تاکنون) روی یک پارادوکس پیچیده متمرکز بوده است: اینکه چرا فلزی که سومین عنصر روی پوسته زمین از نظر فراوانی (آلومینیوم) محسوب می‌شود، برای زندگی، غیرضروری و تا حد زیادی حتی مضر است؟» {۵} آلومینیوم که در پوسته زمین با سیلیکون پیوند خورده است، می‌تواند نسبتاً بی‌ضرر باشد چرا که طبق گفته دکتر اکسلی، به شکل موثری از بیوسفر جدا بوده و از این رو غیر قابل دسترسی است. {۶} اما اگر این ماده، دیگر جدا نباشد چه اتفاقی خواهد افتاد؟

ترکیبات آلومینیوم اگر پیوند با سیلیکون نداشته باشند و از پوسته زمین جدا شوند از نظر زیستی فعال می‌شوند. آلومینیوم در محیط انباشت می‌شود و دیگر به پوسته زمین بر نمی‌گردد. ما در معرض «میزان فزاینده‌ای از آلومینیومی قرار گرفته‌ایم که از نظر زیستی، بالقوه در دسترس است.» {۷} نه تنها آلومینیوم، فواید شناخته‌شده زیستی ندارد {۸} بلکه روز به روز پژوهش‌های جدیدتری ادعا می‌کنند آلومینیوم یک سم است، بسیاری از عملکردهای زیستی مهم را دچار نقص می‌کند و عوارض ناخواسته‌ای را در انسان‌ها، گیاهان و حیوانات به وجود می‌آورد. {۹}

چرا آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم در واکسن‌ها وجود دارند؟

آدجوانت موجود در یک واکسن، ماده آغازگر واکنش سیستم ایمنی به حساب می‌آید. وقتی واکسن، حاوی یک آنتی‌ژن زنده یا ضعیف‌شده نیست بلکه یک آنتی‌ژن کشته‌شده یا غیرفعال دارد، آدجوانت باعث واکنش ایمنی می‌شود. {۱۰} واکسن‌های مبتنی بر ویروس زنده یا ضعیف‌شده مثلاً واکسن سرخک-اوریون-سرخچه نیازی به آدجوانت ندارند چرا که سیستم ایمنی همان موقع قادر خواهد بود پروتئین‌های ویروسی را بشناسد. در واکسن‌هایی که نیاز به آدجوانت دارند، امروزه برای واکسن‌های کودکان، آدجوانت‌های با پایه آلومینیوم در اولویت قرار دارند. سطوح آنتی‌بادی (یا تیتراسیون) یکی از راه‌های تعیین این نکته هستند که آیا سیستم ایمنی به واکسن واکنش نشان داده است؟

در سال ۱۹۸۹ دکتر چارلز جین‌وی جونیور ایمونولوژیست برجسته، از آدجوانت‌ها با عنوان «راز کوچک کثیف ایمونولوژیست‌ها» یاد کرد. {۱۱} او این سوال را مطرح کرد که «چرا نیاز داریم از آدجوانت‌ها استفاده کنیم؟» او خودش به صراحت این‌طور پاسخ داد: «صادقانه بگویم پاسخ این سوال مشخص نیست.» {۱۲}

او در ادامه از دلایل احتمالی نیاز به آدجوانت‌ها بحث کرده بود: نیاز به «خورده شدن کامل آنتی‌ژن به وسیله ماکروفاژها» سلول‌های سفید خون که خرده‌ها و دیگر مواد را از بدن پاک می‌کنند و فعالیت در راستای کمک به تحریک‌کنندگی. {۱۳} هرچند دکتر

جین‌وی تقریباً سه دهه پیش، این حرف‌ها را زده است ولی فهم ما از سیستم ایمنی همچنان بسیار ناقص است و کشفیات در این زمینه ادامه دارند. با توجه به این نکته جای تعجب نیست که حتی افراد متخصص در ایمونولوژی و آدجوانتها، اعتراف می‌کنند که «فعالیت آدجوانت آلومینیوم، پیچیده است و هنوز به صورت کامل شناخته نشده است.» {۱۴} در این صورت، FDA، WHO و دیگر نهادهای قانونی چطور می‌توانند اطمینان داشته باشند که ترکیبات آلومینیوم موجود در واکسن‌ها ایمن هستند در حالی که خود دانشمندان هنوز نمی‌دانند که این ترکیبات چطور عمل می‌کنند؟

آیا آلومینیوم ایمن است؟

«آلومینیوم یک فلز ضروری دانسته می‌شود که مقدار آن در زمان فعالیت عادی سلولی، به صورت طبیعی دچار نوسان می‌شود. این ماده در همه بافت‌ها پیدا می‌شود و اعتقاد بر این است که نقش مهمی در رشد یک جنین سالم ایفا می‌کند.» {۱۵}

مرکز آموزش واکسن بیمارستان کودکان فیلادلفیا، بیانیه بازنگری‌شده به وسیله دکتر پل آفیت ۱ آوریل ۲۰۱۳

دکتر اکسلی بدون هیچ تعارفی می‌گوید: «هرگز مشخص نشده که آلومینیوم ایمن است.» او منتقد کسانی بوده که با وراجی ادعا می‌کنند آلومینیوم نقش مثبتی در سلامتی ایفا می‌نماید. {۱۶}

استدلال او در ادامه به این نتیجه می‌رسد که آلومینیوم حتی اگر بلعیده شود هم خطرناک است. به نظر می‌رسد قرار گرفتن در معرض

آلومینیوم نقش مهمی در برخی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های خودایمنی ایفا می‌کند. {۱۷} دانشمندان هم آلومینیوم را با سرطان پستان {۱۸} و بیماری آلزایمر {۱۹} مرتبط دانسته‌اند. برخلاف سخن ذکرشده در بالا که بیمارستان کودکان فیلادلفیا از همان موقع آن را از روی وبسایت خود برداشت، مطالعات اخیر نشان می‌دهند آلومینیوم می‌تواند اثری منفی روی جنین‌ها و نوزادان داشته باشد. {۲۰} قرار گرفتن در معرض محصولات آلومینیومی به خاطر نوع شغل فرد گرچه ارتباط مستقیمی با قرار گرفتن کمتر مصرف‌کننده در معرض آلومینیوم ندارد اما «آژانس بین‌المللی تحقیق در مورد سرطان» آن را در رده عوامل سرطان‌زا قرار داده است. {۲۱} افراد بسیار دیگری در انتقاد از آلومینیوم با دکتر اکسلی هم‌نظر هستند. دکتر سوزان هامفریس^۲ متخصص کلیه می‌گوید: «آلومینیوم برای همه شکل‌های حیات، سمی است.» دکتر کریستوفر شاو و دکتر لوسیا تاملجنوویک، دو پژوهشگری که به مدت چند سال مطالعات گسترده‌ای روی آلومینیوم و واکسن‌ها انجام داده‌اند، می‌گویند آلومینیوم نه فقط برای اعصاب بلکه برای بسیاری از عملکردها و فرایندهای بدن نیز سمی است. {۲۲} با این حال FDA همچنان ادعا می‌کند نمک‌های آلومینیوم در غذا «عموماً ایمن دانسته می‌شوند.» {۲۳} ظاهراً همین باعث شده استفاده از آن‌ها در واکسن هم توجیه شود. کسانی که مدعی هستند آلومینیوم موجود در واکسن‌ها ایمن است، به این نکته اشاره می‌کنند که مقدار آلومینیومی که نوزادان در

۱. International Agency for Research on Cancer

۲. Dr. Suzanne Humphries

شش ماه اول زندگی از طریق شیر مادری یا شیر خشک دریافت می‌کنند بیش از مقداری است که از طریق واکسن‌ها به آنان می‌رسد. {۲۴} برای نمونه در ویدئویی که پربازدید شد، دکتر پل آفیت می‌گوید: «به لحاظ الگوریتمی، مقدار آلومینیومی که وارد بدن‌تان می‌شود بسیار بیشتر از آلومینیوم موجود در گردش خون‌تان است چون آلومینیومی که از خوردن و نوشیدن وارد بدن‌تان می‌شود بسیار بیشتر از مقدار موجود در یک واکسن است.» {۲۵} حتی اگر آلومینیوم برای مصرف تا برخی از مقادیر، ایمن باشد که البته تحقیقات اخیر، این فرض را به چالش کشیده‌اند {۲۶} به این معنی نیست که آلومینیوم تزریقی لزوماً ایمن است. صرف مقایسه مقادیر آلومینیوم موجود در غذا و واکسن، باعث می‌شود از تفاوت زیستی بین خوردن و تزریق کردن غفلت کنیم. {۲۷} وقتی آلومینیوم را می‌خوریم، مقدار اندکی از آن (بین ۰/۱ درصد تا ۵ درصد) جذب خون می‌شود {۲۸} چون این ماده بدون جذب، از دستگاه گوارش عبور کرده و به وسیله کبد و کلیه‌ها تصفیه و سپس از بدن خارج می‌شود. اما وقتی این ماده به بدن تزریق می‌شود، فرآیند مراقبتی دستگاه گوارش را دور می‌زند و به همین دلیل، ۱۰۰ درصد آن را جذب می‌کنیم. مطالعه‌ای که دکتر تامی موساس^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۳ انجام دادند نشان داد پس از واکسیناسیون، مقدار بسیار کمی از آلومینیوم (نزدیک به صفر) در خون یا ادرار نوزادان وجود دارد. در این صورت این سوال مطرح می‌شود که آدجوانت حاوی آلومینیوم که به بدن تزریق شده است کجا می‌رود؟ {۲۹}

۱. Dr. Tammy Movsas

سمی بودن آلومینیوم برای افرادی که کلیه‌هایشان پاکسازی ضعیفی دارد از جمله بیماران دیالیزی و نوزادان نارس به خوبی شناخته شده است. FDA الزام کرده معرفی داخل بسته برخی از شکل‌های تغذیه وریدی که برای نوزادان نارس به کار می‌روند، در بردارنده هشدار باشد مبنی بر اینکه این محصول: «حاوی آلومینیوم است که می‌تواند سمی باشد. در صورتی که عملکرد کلیه‌ها ناقص باشد و پدر و مادرها به مدتی طولانی آن را مصرف نمایند، آلومینیوم می‌تواند به میزان سمی برسد.» {۳۰}

FDA روی محصولات تغذیه وریدی، هشدار مسمومیت نصب می‌کند ولی ایمنی آلومینیوم در آدجونت واکسن را بدهی می‌گیرد. ایمن دانستن یک محصول به دلیل استفاده درازمدت از آن، خطرناک است. FDA همچنان ادعا می‌کند آدجونت‌های حاوی آلومینیوم، ایمن هستند چرا که نمک‌های آلومینیوم از ۱۹۲۶ در واکسن‌ها استفاده شده‌اند. {۳۱} از جمله نکاتی که در این فرض، نادیده گرفته می‌شوند آدجونت‌های متفاوت آلومینیوم-پایه محرک سیستم ایمنی (که امروزه مورد استفاده می‌شوند) در کنار واکسن‌های متعددی هستند که امروزه در جداول ایمنی‌بخشی قرار دارند. با توجه به این باید گفت بحث درباره ایمنی آدجونت‌های حاوی آلومینیوم، بحث جدیدی نیست. {۳۲} اگر به دهه ۲۰ برگردیم، می‌بینیم دانشمندان اطلاع داشتند که تزریق آلومینیوم می‌تواند آسیب‌زا باشد. دکتر ویکتور واگان^۱ متخصص سم‌شناسی از دانشگاه میشیگان در

1. Dr. Victor C. Vaughan

جلسه استماع «کمیسیون فدرال تجارت»^۱ در موضوع وجود زاج {آلوم} در بکینگ پودر این گونه شهادت داد: «همه نمک‌های آلومینیوم وقتی به صورت زیرجلدی یا وریدی تزریق شوند سمی هستند... نتیجه‌گیری من این است که نمک‌های آلومینیوم در بدن، مضر هستند.» {۳۳} در همان جلسه استماع، دکتر هاری گیدئون ولز^۲ استاد پاتولوژی دانشگاه شیکاگو هم این گونه شهادت داد: «مشخص شده {آلومینیوم} وقتی در بافت تزریق می‌شود و با سلول‌های زنده تماس پیدا می‌کند، یک سم کشنده می‌شود.» او گفت این ماده حتی وقتی خورده شود، به سیستم عصبی آسیب می‌رساند. {۳۴}

چند دهه بعد یعنی در دهه‌های ۵۰ و ۶۰ میلادی، بریتانیا و کانادا استفاده از واکسن‌های عاری از آلومینیوم را توصیه می‌کردند در حالی که ایالات متحده، استفاده از واکسن‌های حاوی آدجوانت با پایه آلومینیوم را توصیه می‌کرد. {۳۵}

موضع ایالات متحده به طرز مشهودی غلبه پیدا کرد. در سال ۲۰۰۰ دکتر جان کلمنتس^۳ از WHO گفت از آنجا که عموم مردم، آلومینیوم را خطرناک نمی‌دانند، قانون‌گذاران «راحت‌تر می‌توانند از وجود آن در واکسن‌ها دفاع کنند.» {۳۶} از آن زمان شواهد مربوط به سمی بودن آلومینیوم بیشتر شده‌اند و دیگر به راحتی نمی‌توان از این ماده سمی دفاع کرد.

در سال ۲۰۰۸ دکتر دریک هاگان^۴ که آن موقع در بخش واکسن

۱. Federal Trade Commission

۲. Dr. Harry Gideon Wells

۳. Dr. John Clements

۴. Dr. Derek O'Hagan

و تشخیص شرکت نووارتیس^۱ کار می‌کرد و بعداً رییس «حمایت از اکتشافات جهانی و فناوری‌های جدید»^۲ در بخش واکسن GSK شد گفت که آدجونت‌ها باید از موادی تشکیل شوند که از نظر زیستی، تجزیه‌پذیر و سازگار باشند.»^{۳۷} به نظر می‌رسد آدجونت‌های حاوی آلومینیوم این معیارها را برآورده نمی‌کنند. برخلاف آلومینیوم خوراکی که افراد سالم، بخش زیادی از آن را به خوبی دفع می‌کنند، آلومینیوم تزریقی در بدن باقی می‌ماند. دانشمندان قبلاً تصور می‌کردند ما آلومینیوم تزریقی را فوراً دفع می‌کنیم^{۳۸} ولی تحقیقات اخیر نشان می‌دهند عکس این مطلب، صادق است. آلومینیوم تزریقی پس از واکسیناسیون شاید به مدت یک دهه یا بیشتر در بدن باقی می‌ماند.^{۳۹} نانوذرات آلومینیوم با بعضی از سلول‌ها ترکیب و به سلول‌هایی با عمر طولانی تبدیل می‌شوند و این مانع از انحلال یا دفع آلومینیوم می‌شود.^{۴۰} به نظر می‌رسد مغزو سیستم عصبی بیش از همه مستعد آسیب ناشی از فرآیندهای التهابی آلومینیوم باشند.^{۴۱} آلومینیوم این توانایی را دارد که بسیاری از سیستم‌های زیستی را مختل نماید. این ماده هم روی سیستم ایمنی و هم روی سیستم اعصاب مرکزی چه به صورت مجزا و چه به صورت هم‌افزا عمل می‌کند.^{۴۲} آدجونت‌های حاوی آلومینیوم با القای برخی انواع واکنش‌های ایمنی حتی «می‌توانند یک فرد را دچار واکنش‌های آلرژیک به اجزای واکسن نمایند» و این واکسن‌های حاوی آلومینیوم ممکن است حتی موجب آلرژی مرتبط با آلومینیوم شوند.

1. Novartis

2. Global Discovery Support and New Technologies

{۴۳} میزان اثرگذاری سمی آلومینیوم تابع عواملی به این شرح است: شکل و اندازه ذرات آلومینیوم، روش تجویز، شدت تمرکز، طول مدت قرار گرفتن در معرض، نزدیک بودن دفعات قرارگیری در معرض، سن و ژنتیک. {۴۴} دکتر اکسلی و همکارانش در مقاله همتادآوری شده‌ای که اوایل سال ۲۰۱۸ منتشر شد، کشف سطوح بسیار بالای آلومینیوم در بافت اهدایی مغز پنج بیمار اوتیسمی وفات‌یافته را اعلام کردند. {۴۵} خصوصا در مورد جوان‌ترین فرد، سطح آلومینیوم بی‌سابقه بود. {۴۶} برای مثال پژوهشگران دریافتند سطح آلومینیوم در بافت یک پسر ۱۵ ساله، قابل مقایسه با نمونه‌های گرفته‌شده از افرادی است که حدودا سه برابر او عمر کرده و سابقه خانوادگی آلزایمر داشته‌اند. {۴۷} در بیماری آلزایمر، آلومینیوم و استعداد ژنتیکی به عنوان عامل، نقش ایفا می‌کنند. {۴۸} آیا افراد کم‌سن و سال ظاهرا سالمی که عملکرد کلیه طبیعی دارند یعنی کودکان و نوجوانانی که واکسن HPV دریافت می‌کنند هم در معرض خطر هستند؟ هرچه بیشتر مساله را می‌کاویم، پژوهش‌های بیشتری به دست می‌آیند که نشان می‌دهند آدجونت‌های حاوی آلومینیوم می‌توانند آسیب جدی به بار بیاورند.

آیا آدجونت‌های حاوی آلومینیوم، ایمن هستند؟

«عدم قطعیت همه‌جانبه» ... تعبیری است که از نظر من، مسایل مربوط به چیزهایی از قبیل ... آلومینیوم را توصیف کرده و می‌خواهد خطر و ریسک احتمالی را ارزیابی نماید. {۴۹}

دکتر مارتین مایرزا مدیر اجرایی اداره برنامه ملی واکسن، سال ۲۰۰۰

I. Dr. Martin Meyers

پژوهشگران در ایالات متحده، کانادا، بریتانیا، فرانسه، اسرائیل و دیگر کشورها همچنان مشغول انتشار نتایج خیره‌کننده‌ای هستند که فرضیات مربوط به ایمنی آلومینیوم را زیر سوال می‌برند. باید درباره این تحقیقات گفت: دیر آمدی ای نگار سرمست.

هرچند دهه‌هاست آدجونت‌های حاوی آلومینیوم در واکسن‌ها استفاده می‌شوند اما هیچ مطالعه جامع مبتنی بر دارونمایی درباره ایمنی آن‌ها صورت نگرفته است. دکتر اکسلی می‌گوید: «هیچ آدجونت با پایه آلومینیوم وجود ندارد که به صورت بالینی تایید شده باشد بلکه آنچه وجود دارد، فقط واکسن‌هایی هستند که به صورت بالینی تایید شده‌اند و آدجونت با پایه آلومینیوم دارند.» {۵۰} تحت مقررات FDA سازندگان باید برای دریافت مجوز، فرمولاسیون کامل واکسن را تحویل دهند نه اینکه اجزای آن را به صورت مجزا اعلام کنند. {۵۱} FDA آنتی‌ژن ویروسی را تنها «جزء فعال در واکسن‌ها قلمداد می‌کند. FDA آدجونت را یک جزء اضافی یا غیر فعال تلقی می‌کند با اینکه تمام هدف از استفاده از آدجونت، یک اقدام یعنی تحریک سیستم ایمنی است.» {۵۲} ادعاهای مربوط به ایمنی آدجونت بر تجزیه و تحلیل‌های قوی در مورد ایمنی استوار نیستند. یک «سابقه خوب» {۵۳} مورد ادعا درباره محدودی از شکل‌های نمک‌های آلومینیوم را تعمیم داده‌اند تا همه آدجونت‌های حاوی آلومینیوم را پوشش دهد بدون آنکه ببینند این مواد تا چه حد می‌توانند با هم متفاوت باشند. دانشمندان در داخل و خارج صنعت واکسن اعتراف می‌کنند که «قرار دادن یک آدجونت درون یک واکسن همیشه باید

توجیه داشته باشد.» {۵۴} آیا می‌توان ادعا کرد فلان آدجونت توجیه دارد به این علت که تولید آنتی‌بادی را افزایش می‌دهد؟ مقررات فدرال چنین الزام می‌کنند: «یک آدجونت نباید در یک محصول قرار داده شود مگر وقتی که شواهد قانع‌کننده نشان دهند این ماده، اثر معکوسی روی توان ایمنی آن محصول ندارد.» {۵۵} (با افزودن تاکید) وقتی ایمنی تست نمی‌شود چگونه می‌توان ادعا کرد سازندگان به این قانون عمل می‌کنند؟

مقررات FDA می‌گویند که واکسن‌های حاوی آلومینیوم که در هر دوز تا ۰/۸۵ میلی‌گرم آلومینیوم داشته باشند، ایمن هستند. {۵۶} واقعیت این است که FDA سقف مجاز آلومینیوم موجود در واکسن‌ها را بر اساس کارآزمایی ایمنی به دست نیاورده است. در ماه مه سال ۲۰۰۰ وقتی از دکتر نورمان بیلور^۱ از FDA سوال شد که این سقف مجاز چگونه به دست آمده است او گفت: «متأسفانه نمی‌دانم. منظور من این است که سعی کرده‌ایم جواب این سوال را پیدا کنیم و برای این کار به سوابق تاریخی هم رجوع کرده‌ایم تا بفهمیم چطور این ادعا مطرح شده و به این شکل حتی مقدمه این قانون را هم نگاه کرده‌ایم. تا به حال به نتیجه‌ای نرسیده‌ایم ولی همچنان تلاش داریم تا آن را بفهمیم.» {۵۷}

این نگران‌کننده است که FDA نمی‌تواند توضیح دهد چطور سطح مشخصی از یک آدجونت را که ایمن دانسته می‌شود تعیین کرده است در حالی که این ماده به افراد مختلف از

جمله نوزادان تزریق می‌شود. وحشتناک‌تر آنکه مشخص شده این سقف مجاز، ربطی به ایمنی ندارد. اندکی بیش از یک سال پس از برگزاری این نشست، دکتر پیلور و همکارانش در FDA گزارش کردند: «۱۵ میلی گرم زاج یا ۰/۸۵ میلی گرم آلومینیوم در هر دوز به صورت تجربی از میان داده‌هایی انتخاب شد که می‌گفتند این میزان آلومینیوم، قدرت تولید آنتی‌بادی و همچنین اثربخشی واکسن را افزایش می‌دهد.» {۵۸} این حرف به صورت خلاصه یعنی اینکه FDA سقف ۰/۸۵ را نه به خاطر ایمنی بلکه به این دلیل قرار داده که داده‌ها نشان می‌دهند این میزان، توانایی آنتی‌ژن واکسن را برای تحریک تولید آنتی‌بادی افزایش می‌دهد. {۵۹} ضمن اینکه این سقف مجاز، برآوردی مبتنی بر دوز متوسط روزانه در طول زمان است نه دوزهایی که در زمان‌هایی خاص مثلاً بازه‌های زمانی دوز که CDC در جدول زمانی واکسن خود توصیه می‌کند تجویز می‌شوند. نکته پایانی هم اینکه در تعیین این سقف مجاز، هیچ گونه از تجمیع آلومینیوم در اثر واکسیناسیون‌های قبلی یا دیگر شکل‌های قرار گرفتن در معرض این ماده که باعث می‌شوند آلومینیوم در بدن باقی بماند لحاظ نشده است.

WHO در سال ۲۰۰۴ پذیرفت که «ایمنی آدجوانت، یک حوزه مهم و در عین حال، مغفول است.» {۶۰} نهادهای تنظیم مقررات در این مدت چه کار می‌کرده‌اند؟ FDA، EMA و دیگر نهادهای تنظیم مقررات به جای اینکه آدجوانت‌ها به ویژه انواع جدیدتر آن‌ها را از نظر ایمنی آزمایش نمایند، گارداسیل و سرواریکس را تایید کردند در حالی که این دو واکسن، حاوی آدجوانت‌هایی

قوی هستند که هیچ شاهدهی مبنی بر ایمنی استفاده از آنها در انسان وجود ندارد.

دسامبر ۲۰۰۸ یعنی دو سال پس از تایید گارداسیل از طرف FDA، دولت ایالات متحده «کارگاه آدجوانتها و واکسن‌های پیشگیرانه و درمانی حاوی آدجوانتها برای نشانه‌های بیماری‌های عفونی»^۱ را برگزار کرد. {۶۱} در این کارگاه، کارشناسانی از نهادهای مختلف از جمله WHO، CDC، FDA، صنعت داروسازی، موسسات پژوهشی و همچنین بنیاد گیتس^۲ گرد هم آمده بودند تا درباره وضعیت فعلی مسایل مربوط به پژوهش در زمینه آدجوانتها از جمله مسایل مربوط به ایمنی این مواد بحث و تبادل نظر کنند. این افراد با اینکه افرادی باتجربه به حساب می‌آمدند ولی اعتراف می‌کردند که سازوکارهای ایمنی‌بخشی آدجوانتها به خوبی شناخته نشده‌اند و پژوهشگران تقریباً از موضوع سمی بودن آدجوانتها غفلت کرده‌اند. {۶۲}

در این کارگاه دکتر جس گودمن از FDA اعتراف کرد مدرکی وجود ندارد که نشان دهد بین واکسن‌هایی که موجب علایمی از قبیل تب یا واکنش موضعی از قبیل درد می‌شوند با عوارض ناخواسته جدی از قبیل عوارض عصبی، همبستگی وجود دارد. {۶۳} در واقع او می‌خواست بگوید که یافتن این همبستگی، دشوار است. صرف اینکه شاهدهی مبنی بر یک ارتباط وجود ندارد لزوماً به این معنی نیست که چنین ارتباطی وجود ندارد. او می‌گفت: «تعداد اندکی از این مطالعات با تعداد کافی کنترل

۱. Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications

۲. Gates Foundation

به همراه مطالعات پسینی درازمدت یا مطالعه روی کودکان وجود دارند.» {۶۴} با توجه به اینکه سازندگان واکسن، روز به روز از آدجونت‌های ایمنی‌زای بیشتری استفاده می‌نمایند، این نکته اهمیت دارد که در مورد نحوه تحریک سیستم ایمنی به وسیله آدجونت‌های ترکیب‌شده با آنتی‌ژن‌ها و رابطه آن با سازوکارهای منجر به عوارض ناخواسته، چیزهای بیشتری بدانیم. {۶۵}

ایمنی ماده حاوی آلومینیوم بر چه چیزی استوار است؟ در کمال شگفتی، چندان پاسخی به این سوال داده نشده است. ماسون^۱ و همکارانش در مقاله مروری که اخیراً منتشر کردند، به تجزیه و تحلیل سه مطالعه اصلی پرداختند که بسیاری از مدافعین استفاده از آدجونت‌های دارای آلومینیوم به آن‌ها تکیه می‌کنند تا از ایمنی این آدجونت‌ها حمایت نمایند. {۶۶} این تجزیه و تحلیل که بخشی از بودجه آن را نهادهای دولتی فرانسه در کنار یک نهاد غیرانتفاعی آمریکایی تأمین کرده بودند، بار دیگر نشان داد تعداد پژوهش‌های قوی مربوط به «سم‌شناسی جنبشی»^۲ که از استفاده از آدجونت‌های حاوی آلومینیوم حمایت می‌کنند، اندک هستند. علم سم‌شناسی جنبشی به مطالعه جذب، توزیع، سوخت‌وساز و دفع مواد شیمیایی و سموم، آن هم اغلب در مدل‌های حیوانی می‌پردازد. {۶۷} نویسندگان این مطالعه مروری به تفصیل، نقایص هر یک از این سه مطالعه را تجزیه و تحلیل کرده و به این نتیجه

1. Masson

2. Toxicokinetics

اجتناب‌ناپذیر رسیدند که پژوهش در حوزه سم‌شناسی جنبشی تا به امروز ارزیابی مناسبی از خطرات آدجونت‌های حاوی آلومینیوم برای انسان‌ها در زندگی واقعی ارائه نکرده است. {۶۸} در همین راستا نویسندگان خواستار مطالعات جدید و بهتر روی آدجونت‌های قدیمی و جدید حاوی آلومینیوم شدند. {۶۹} مدافعین استفاده از آدجونت‌های حاوی آلومینیوم اغلب می‌گویند دوز آلومینیوم موجود در هر واکسن چنان پایین است که نمی‌تواند موجب آسیب شود. این افراد باید به پژوهش مهمی توجه کنند که اخیراً به وسیله ائتلافی جهانی از دانشمندان متخصص در زمینه آلومینیوم (که برخی از آنان صاحب نقد فوق‌الذکر هستند) انجام گرفته و گزاره مشهور سم‌شناسی یعنی اینکه «دوز، تعیین‌کننده سمی بودن یا نبودن است» را زیر سوال می‌برد. FDA و دیگر مدافعین واکسن بر اساس این گزاره استدلال می‌کنند که دوزهای اندک آدجونت‌های حاوی آلومینیوم، دوزهای ایمن هستند. گیلمت کریپو^۱ و دیگران در مقاله «واکنش-دوز غیرخطی ذرات آدجونت آلومینیوم هیدروکسید: مسمومیت دوز کم‌گزینشی برای اعصاب»^۲ که در سال ۲۰۱۷ منتشر شد، تعدادی از نتایج به‌دست‌آمده در موش‌ها را بررسی کردند تا سمی بودن و انتقال هیدروکسید آلومینیوم را بررسی کنند. {۷۰} این ماده هرچند در هیچ یک از واکسن‌های HPV استفاده نمی‌شود و از این رو به صورت مستقیم قابل استفاده نیست اما در دیگر واکسن‌ها استفاده از آن رایج است.

۱. Guillemette Crépeaux

۲. Non-linear dose-response of aluminum hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد همه آدجونت‌های حاوی آلومینیوم باید به صورت جدی بررسی شوند. {۷۱}

این پژوهشگران دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم از این آدجونت را تزریق کردند. این مقادیر با استفاده از یک روش تبدیل توصیه‌شده، در موش‌ها معادل ۲، ۴ و ۸ دوز انسانی واکسن حاوی آلومینیوم است. {۷۲} آن‌ها سه بار به فواصل چهار روزه بین هر دوز، به موش‌ها تزریق کردند {۷۳} و دریافتند کمترین دوز (یعنی نزدیک‌ترین دوز به دوز واکسن انسانی) سمی‌تر از بقیه است چون آلومینیوم آن به راحتی از نقطه تزریق دور می‌شود. {۷۴} دوزهای بالاتر باعث بروز گرانولوم^۱ در نقطه تزریق در بدن موش‌ها می‌شدند. گرانولوم‌ها گره‌های کوچکی هستند که از ماکروفاژهایی تشکیل شده‌اند که همچون سدی در مقابل سم یا عفونت می‌ایستند و از این رو باعث می‌شوند حداقل بخشی از آدجونت نتواند به مغز یا نقاط دیگر بدن برسد.

این مطالعه می‌تواند پیامدهای عظیمی برای واکسیناسیون کودکان به همراه داشته باشد. این پژوهشگران چنین نتیجه گرفتند که مقایسه قرار گرفتن در معرض آلومینیوم تزریقی با دیگر روش‌های قرارگیری (یعنی دهانی) یا دیگر انواع آلومینیوم (یعنی حالت محلول آن) شاید معتبر نباشد. آنان گفتند: «آورده این مطالعه برای توسعه گسترده راهبردهای مبتنی بر واکسن در سراسر جهان می‌تواند این باشد که سم‌شناسی جنبشی و ایمنی آدجونت‌های حاوی آلومینیوم، نیازمند بازنگری

۱. دانه‌دانه شدن بافت پوست (م: Granulum)

است.» {۷۵} این باید زنگ خطر را برای نهادهای بهداشت عمومی در رابطه با ایمنی آلومینیوم در واکسن‌ها به صدا در بیاورد. پس از این مطالعه، یک مطالعه دیگر هم‌تادآوری شده، گزاره‌ای را که ایمنی آلومینیوم بر آن استوار شده است زیر سوال برد. این مطالعه به چند مورد از اقدامات اشتباه نهادهای تنظیم مقررات در ایالات متحده می‌پردازد که باعث شده‌اند سوالاتی جدی در مورد ایمنی پیش کشیده شود. {۷۶}

دکتر رومین گاردی^۱ مدیر سابق «مرکز کارشناسی پاتولوژی عصبی-عضلانی»^۲ در دانشگاه پاریس است که همچنان در آنجا منصب استادی دارد. او یک متخصص جهانی در زمینه سمی بودن آلومینیوم و آدجونت‌های حاوی این فلز است. او یکی از نویسندگان مطالعه «واکنش-دوز غیرخطی» هم هست. او که روز به روز با شواهد بیشتری در زمینه ایمنی آلومینیوم مواجه می‌شد، در ژوئن ۲۰۱۷ نامه‌ای خطاب به وزارت بهداشت ایالات متحده، FDA، NIH و CDC نوشت. {۷۷} او در این نامه گفت: «من به صراحت اعلام می‌کنم انجام تحقیقات بیشتر در مورد نقش آدجونت حاوی آلومینیوم در واکسن‌ها و اختلالات عصبی ... ضروری است و فوریت دارد.» {۷۸} علیرغم همه شواهد موجود، حالا که یک سال از آن نامه می‌گذرد و پژوهش‌های بیشتری نشان داده‌اند آلومینیوم برای اعصاب، سمی است، این نهادهای تنظیم مقررات به جای آنکه نگرانی‌های دکتر گاردی و دیگر نگرانی‌های برخاسته از مطالعات هم‌تادآوری شده متعدد

را به رسمیت شناخته و بررسی نمایند، همچنان به روال قبلی خود در زمینه آدجونت‌های حاوی آلومینیوم ادامه می‌دهند. چرا FDA و دیگر نهادهای تنظیم مقررات همچنان اجازه می‌دهند این آدجونت‌ها به ویژه مواد جدید و قوی‌تر حاوی آلومینیوم یا سیستم‌های آدجونت حاوی آلومینیوم استفاده شوند در حالی که شواهد نگران‌کننده‌ای در مورد ایمنی آن‌ها وجود دارد؟

تام جفرز ۱ و همکارانش که پژوهشگران حوزه واکسن مرکز کارین بودند در سال ۲۰۰۴ با مرور واکسن‌های DTP و آدجونت‌های حاوی آلومینیوم هرچند اعتراف کردند که «شواهد باکیفیت وجود ندارند» ولی چنین نتیجه گرفتند که پژوهش بیشتر در زمینه واکسن‌های دارای آدجونت‌های حاوی آلومینیوم توجیهی ندارد: «ما تردید داریم که شواهد کافی در حمایت از پژوهش بیشتر در این موضوع یا حتی احتمال اتخاذ تصمیم بزرگی مانند جایگزینی نمک آلومینیوم در واکسن‌ها وجود داشته باشند.» {۷۹} این نویسندگان پذیرفتند که «شواهد مبنی بر اثرات ناخواسته نمک‌های آلومینیوم چندان زیاد نیست هرچند این نمک‌ها همه جا هستند و به عنوان آدجونت به کار می‌روند.» {۸۰} جفرسون در اطلاعیه تعارض منافع که در پایان این مرور ذکر شده بود اذعان کرد که صاحب «سهام در GSK سازنده برخی واکسن‌های حاوی آلومینیوم» است ولی گفت این شرکت در این مرور نقشی نداشته است. {۸۱} با توجه به اینکه خود نویسندگان به محدودیت چارچوب

1. Tom Jeffers

شواهد در دسترس اشاره کرده بودند، عجیب است که ادعا کرده بودند دلیلی برای ادامه تحقیق در این زمینه وجود ندارد. آیا آنان نگران پیامدهای احتمالی چیزی بودند که ممکن بود کشف کنند؟ آنان خود چنین اعتراف می‌کنند:

«ارزیابی ایمنی آلومینیوم در واکسن‌ها مهم است چون جایگزین کردن ترکیبات آلومینیوم در واکسن‌هایی که در حال حاضر مجوز دارند، نیازمند ارایه ترکیبی کاملاً جدید است که قبل از دریافت مجوز باید بررسی شود. هیچ ماده‌ای فعلاً وجود ندارد که جایگزین آلومینیوم شود و از این رو کنار گذاشتن آلومینیوم به دلایل مربوط به ایمنی، ضربه سختی به ایمنی‌زایی و اثر مراقبتی برخی از واکسن‌های مجوزدار فعلی وارد کرده و برنامه‌های ایمنی‌بخشی در سراسر جهان را تهدید می‌کند.» {۸۲}

دکتر کریستوفر اکسلی با انتقاد از این مرور، بیش از یک دهه قبل به این نکته اشاره کرد {۸۳} که باید این نکته مشخص شده باشد که صرف اینکه مدت‌های طولانی از آلومینیوم در واکسن‌ها استفاده شده است، لزوماً اثبات نمی‌کند که این ماده ایمن است. فقط مطالعات ایمنی با طراحی خوب می‌توانند این ادعا را اثبات نمایند. علاوه بر این، الیزابت هارت^۱ از استرالیا یکی از منتقدین اصلی مطالعه سال ۲۰۰۴ بوده و چندین بار خواستار رد آن شده است. {۸۴} این خانم می‌گوید {۸۵} گرچه از همان موقع جفرسون پذیرفته که آلومینیوم می‌تواند مسمومیت عصبی ایجاد کند {۸۶} مدافعین آدجونت‌های حاوی آلومینیوم همچنان روی این مرور تکیه می‌کنند تا این آدجونت‌ها را تبرئه نمایند.

۱. Elizabeth Hart

حتی در مرکز کاکرین هم این پرونده همچنان باز است. این مرکز اخیراً پروتکلی را برای مرور آتی خود در مورد «آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم که در واکسن‌ها به کار می‌روند در برابر دارونما یا بدون داخله»^۱ منتشر کرد. {۸۷} این مرور جدید یک مرور جامع در مورد آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم مورد استفاده در واکسن‌ها است. در این پروتکل، نگرانی‌هایی درباره واکسن‌های HPV مطرح شده است. {۸۸} باید منتظر ماند و دید آیا این مرور به سؤالاتی که از دل مرور سال ۲۰۰۴ بیرون آمدند پاسخ خواهد داد؟ با توجه به اینکه واکسن‌های HPV باعث شده‌اند نگرانی‌های جدیدی درباره آلومینیوم مطرح شوند، منتظر نتایج آن هستیم. ایالات متحده و اتحادیه اروپا آدجوانت‌های اندکی را تایید کرده‌اند و حتی این مواد را نیز به عنوان بخشی از واکسن تایید کرده‌اند نه به صورت جداگانه. {۸۹} اگر شواهد نشان دهند که آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم ایمن نیستند، این پروتکل مرور بار دیگر موجب نگرانی‌هایی درباره «نبود جایگزین‌های مناسب» می‌شود. {۹۰}

هم مرور سال ۲۰۰۴ و هم پروتکل مرور آتی نشان می‌دهند اگر مشخص شود برخی یا همه آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم، ناایمن هستند، پیامدهای مساله برای سازندگان و مقامات بهداشت عمومی در جهان واقعی چه خواهد بود. باید پرسید آیا باید برای مراقبت از برنامه‌های ایمنی‌بخشی، سؤالات مربوط به ایمنی آلومینیوم تزریقی را نادیده بگیریم یا اینکه باید این سؤالات را بپرسیم تا از کسانی که واکسن دریافت می‌کنند

1. "[a]luminum adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention

مراقبت نماییم؟ این مساله، پثرواک همان نگرانی‌های FDA در مورد مراقبت از برنامه واکسن ایالات متحده در مواجهه با سوالات مربوط به واکسن فلج اطفال در اواسط دهه ۸۰ است: «هیچ گونه تردید احتمالی درباره ایمنی این واکسن فارغ از اینکه تردیدی اساسی یا بی‌اساس باشد، نباید مطرح شود چون باید اطمینان حاصل شود که در راستای بهداشت عمومی مردم این کشور، این واکسن همچنان به حداکثر میزان ممکن استفاده می‌شود.» {۹۱}

تقریباً یک دهه پس از این اظهار نظر WHO دکتر اکسلی و همکاران متخصصش در حوزه آلومینیوم یعنی رومین گراردی، فرانسوا جروم اوتیه‌ا و دیگران در نتیجه‌گیری مطالعه سال ۲۰۱۳ اعلام کردند که آلومینیوم «قدرت مسمومیت عصبی بالایی دارد و برنامه‌ریزی برای تجویز مستمر دوزهای محرک آن به مردم در حالی که این آدجوانت از نظر زیستی به سختی از بین می‌رود، باید از طرف نهادهای تنظیم مقررات با دقت ارزیابی شود چرا که این ترکیب می‌تواند به شکل خیانت‌باری ناایمن باشد.» {۹۲} لفاظی‌های WHO در مورد ایمنی در تعارض با این مطلب قرار دارد که همچنان خبری از مطالعات مربوط به ایمنی آدجوانت‌ها نیست. حق با دکتر اکسلی بود وقتی که می‌گفت: «این تکان‌دهنده است که تصور شود آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم نباید از هیچ یک از کارآزمایی‌های ایمنی که برای هر دارو و درمانی انتظار می‌رود عبور نمایند... تا وقتی پژوهش لازم صورت نگرفته باشد، این انحراف است که نتیجه

بگیریم استفاده از آدجوونت‌های حاوی آلومینیوم برای همگان ایمن است.» {۹۳}

همه آدجوونت‌های حاوی آلومینیوم به شکل یکسانی تولید نمی‌شوند

«سمی بودن به موازات قوی بودن افزایش می‌یابد. اگر آدجوونت قوی‌تری می‌خواهید، باید انتظار دریافت سموم بیشتری به همراه آن را داشته باشید.» {۹۴}

دکتر رابرت هانترا (دانشگاه تگزاس در هوستون) ۲۰۰۰

ظاهراً FDA تصور ایمنی خود را بر این فرض اشتباه استوار کرده که آدجوونت‌های حاوی آلومینیوم، همگی یکسان هستند. ابتدا این طور نیست. آدجوونت‌های مختلف، فرمول شیمیایی متفاوت و ویژگی‌های فیزیکی و عملکردی منحصربه‌فردی دارند. با توجه به همین نکته است که واریانت‌های گارداسیل و سرواریکس، فرمول‌های شیمیایی مختلف با ویژگی‌های متفاوتی دارند. آدجوونت‌های این دو سازنده برخلاف بسیاری از آدجوونت‌های قدیمی، بسیار ایمنی‌زا هستند {۹۵} و این نشان می‌دهد که می‌توانند با ایجاد واکنش‌های ایمنی درازمدت موجب عوارض ناخواسته در یک موضع یا یک سیستم خاص بدن شوند. {۹۶} حتی مدافعینی همچون دکتر بیلور هم اعتراف می‌کنند آدجوونت‌ها، جهانی نیستند. {۹۷} دانشمندان و همچنین تنظیم‌کنندگان مقررات می‌دانند که ویژگی فیزیکی و

مختصات مربوط به پیوند با آنتی ژن در آدجوونت‌های مختلف حاوی آلومینیوم، متغیر است. {۹۸} مطالعاتی که روی یکی از آن‌ها صورت می‌گیرد لزوماً در مورد بقیه هم صدق نمی‌کند. {۹۹} همچنین یک آدجوونت در ارتباط با یک آنتی ژن، ایمن و اثربخش است، لزوماً نمی‌تواند با یک آنتی ژن دیگر هم ایمن و اثربخش باشد. {۱۰۰}

از این رو تنظیم‌کنندگان مقررات نباید ایمنی یک آدجوونت حاوی آلومینیوم را به دیگر مواد هم تعمیم دهند. همچنین نباید ایمنی واکسنی که حاوی یک ترکیب خاص آنتی ژن و آدجوونت است، بدیهی گرفته شود حتی اگر آن آدجوونت در ترکیب با دیگر آنتی ژن‌ها ایمن به نظر برسد. {۱۰۱} به عبارت دیگر، ارزیابی ایمنی آدجوونت باید یک فرآیند دومارحله‌ای باشد: آدجوونت هم باید به تنهایی ایمن باشد و هم ایمنی آن باید در ترکیب با یک آنتی ژن خاصی که در آن مساله مطرح است احراز شود. نه AAHS مرک و نه AS۰۴ متعلق به GSK این معیارها را رعایت نکرده‌اند.

GSK این آدجوونت‌ها را به این دلیل برای واکسن‌هایش انتخاب کرد که طبق گزارش‌ها واکنش ایمنی شدیدتری نسبت به آدجوونت‌های حاوی آلومینیوم قبلی ایجاد می‌کردند. برای نمونه، پژوهشی تحت رهبری کارمندان مرک در یک مدل مبتنی بر موش انجام گرفت که نشان می‌داد ایمنی‌زایی این آنتی ژن برای HPV ۱۶ L1 VLPs به شدت متاثر از نوع آدجوونت حاوی آلومینیوم مورد استفاده است. از بین سه آدجوونت حاوی آلومینیوم که این پژوهشگران با هم مقایسه کردند، AAHS

بیشترین ایمنی‌زایی را داشت. {۱۰۲} علاوه بر این، AAHS یک آدجوانت در مقیاس نانو است که در مقایسه با آدجوانت‌های قدیمی که ذرات بزرگتری داشتند، نسبت سطح به حجم بیشتری دارد. {۱۰۳} این نانوذرات، آن را قوی‌تر کرده و توانایی آن در عبور از سد خونی- مغزی را هم افزایش می‌دهند. {۱۰۴} علاوه بر این همان طور که در فصل نوزده اشاره کردیم، تکه‌های DNA در گارداسیل می‌توانند به عنوان هم‌کنش TLR۹ عمل کرده و در پیوند با AAHS آدجوانت قوی‌تری تولید نمایند. روش پراشکال جمع‌آوری و ارزیابی داده در مورد ایمنی در کارآزمایی‌های بالینی که در بخش اول کتاب به آن پرداختیم بیانگر آن است که چه در مورد AAHS و چه در مورد AS۰۴ هم برای آدجوانت‌ها به صورت مجزا و هم در ترکیب با آنتی‌ژن‌های HPV پژوهشی انجام نگرفته است. EMA می‌گوید: «پیش‌بینی‌ناپذیری اثرات آدجوانت در انسان، از تعامل پیچیده بین عواملی همچون نحوه تجویز، دوز آنتی‌ژن و ماهیت آنتی‌ژن ناشی می‌شود. به همین دلیل، ارزیابی نهایی ایمنی فرمولاسیون واکسن‌های جدید را تنها می‌توان بر اساس کارآزمایی‌های بالینی انجام داد.» {۱۰۵} از این نظر، کاملاً واضح و آشکار است که کارآزمایی‌های بالینی این واکسن‌ها ایمنی آن‌ها را به اندازه کافی ارزیابی نکرده‌اند.

سرواریکس، اولین واکسن تاییدشده در آمریکا بود که از AS۰۴ استفاده می‌کرد. سیستم آدجوانت AS۰۴ بر ترکیب دو آدجوانت استوار است: آلومینیوم هیدروکسید و MPL که یک لیپید استخراج‌شده از یک سویه سالمونلا است. {۱۰۶} با این

حال FDA مرک را ملزم نکرد مطالعاتی درباره ایمنی آن در انسان انجام داده و نشان دهد این به اصطلاح آدجوانت جدید، ایمن است. در واقع، پژوهشگرانی که تست پیش‌کارآزمایی حیوانی AS۰۴ را روی خرگوش‌ها و موش‌های صحرایی انجام دادند به این نتیجه رسیدند که ارزیابی مولفه‌های مختلف از جمله واکنش خودایمنی که موضوعی بالقوه در آدجوانت‌های واکسن‌ها به حساب می‌آید، در یک مدل حیوانی دشوار است. {۱۰۷} با اینکه ایمنی شکل‌های مختلف آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم اثبات نشده است، FDA اجازه می‌دهد این مواد به نوزادان، کودکان و بزرگسالان تزریق شوند.

به همین منوال مرک هم ادعا می‌کند AAHS منحصرًا متعلق به این شرکت است. {۱۰۸} در ادبیات علمی از AAHS با عنوان «فرمولاسیون انحصاری آلومینیوم هیدروکسی فسفات سولفات که هم از نظر فیزیکی و هم از نظر عملکرد با آدجوانت‌های قدیمی آلومینیوم فسفات و آلومینیوم هیدروکسید تفاوت دارد» یاد می‌شود. {۱۰۹} برخی منابع حتی آن را «آدجوانت حاوی آلومینیوم مرک» ۱ یا به اختصار MAA می‌نامند. {۱۱۰} ما و دیگران نتوانستیم مجوز ثبت اختراع AAHS را به دست بیاوریم و داده‌های تست ایمنی آن بر روی انسان نیز فعلاً در دسترس نیستند. این در حالی است که دکتر پاتریک بریل ادواردز ۲ از مرک به بخش VRBPAC در FDA گفته است که AAHS «سابقه خوبی در ایمنی» دارد. {۱۱۱}

۱. Merck Aluminum Adjuvant

۲. Dr. Patrick Brill-Edwards

FDA گزینه‌ای را در اختیار سازندگان قرار می‌دهد که طبق آن بتوانند آنچه را که «پوشه اصلی دارو»^۱ فقط برای آن آدجونت نام دارد، تحویل دهند. از جمله چیزهایی که در این پوشه قرار دارد، ارزیابی‌های سم‌شناسی هستند که فقط برای همان آدجونت انجام گرفته‌اند.^{۱۱۲} با این حال حتی وقتی یک پوشه اصلی دارو هم تحویل داده می‌شود، ظاهراً FDA فقط زمانی به آن ارجاع می‌دهد که حامی مالی محصول، به مواد موجود در پوشه اصلی دارو ارجاع داده باشد.^{۱۱۳} وقتی از FDA خواستیم داده‌های ایمنی AAHS و AS۰۴ را ارائه نماید، ما را مستقیم به هیچ پوشه اصلی دارویی ارجاع نداد بلکه گفت: «ارزیابی ما از ایمنی و اثربخشی هر دو واکسن در وبسایت FDA قرار داده شده است.»^{۱۱۴} سپس لینک‌هایی برای مستندات تایید این واکسن‌ها در اختیار ما گذاشت ولی هیچ اطلاعاتی در زمینه مطالعات ایمنی خود آدجونت‌ها ارائه نکرد. EMA هم به همین شکل، با ارجاع به خط‌مشی‌های خودش، گارداسیل را تایید کرد بدون آنکه آزمایش ایمنی مجزایی روی آدجونت AAHS مورد نیاز انجام دهد. این اقدام ظاهراً بر این اساس صورت گرفت که AAHS در واکسن‌های تاییدشده قبلی نیز استفاده شده است.^{۱۱۵}

پژوهشگران با طرح سوالات دیگری در خصوص ماهیت تملک انحصاری AAHS و ایمنی آن دریافته‌اند که برخی از دیگر واکسن‌های متعلق به شرکت‌هایی غیر از مرک نیز از فرمولاسیون AAHS یا مواد بسیار شبیه به آن استفاده می‌کنند

1. drug master file

در حالی که برچسب روی آن‌ها عکس این را ادعا می‌کند. {۱۱۶} به ویژه واکسن‌های DTP ید طولایی در بروز عوارض ناخواسته جدی دارند که بسیاری از آن‌ها به «اندوتوکسین‌های سیاه‌سرفه سلولی»^۱ به کاررفته در این واکسن‌ها نسبت داده می‌شوند. {۱۱۷} مشخص شده در برخی از این واکسن‌ها AAHS یا یک آدجوانت مشابه با ماهیت اعلام‌نشده استفاده شده است. دکتر سوزان هامفریس می‌گوید که این ماده می‌تواند حداقل تا بخشی، عامل بروز برخی از عوارض ناخواسته‌ای باشد که همچنان در بعضی کودکان حتی پس از برطرف شدن کامل مولفه سیاه‌سرفه سلولی هم رخ می‌نمایند. {۱۱۸} دکتر هامفریس در دفاع از نظر خود به واکنش‌های شدیدی اشاره می‌کند که در بعضی از کودکانی که قط واکسن دیفتی و کزاز دریافت کرده‌اند بروز کرده است. این دو واکسن، حاوی آدجوانت‌های فوق ولی فاقد مولفه سیاه‌سرفه هستند. {۱۱۹} حامیان ادامه استفاده از آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم در واکسن‌ها اغلب بر مطالعات حیوانی و همه‌گیرشناسانه (که معمولاً تحت تأمین مالی صنعت قرار دارند) تکیه کرده و آن‌ها را اثباتی بر ادعای ایمنی این آدجوانت‌ها به حساب می‌آورند. این مطالعات حیوانی و انسانی که در آن‌ها ادعا می‌شود آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم یا واکسن‌ها به ویژه واکسن‌های HPV نقشی در بروز بیماری‌های مختلف از جمله وضعیت‌های نادرتری همچون بیماری‌های خودایمنی ندارند، اغلب یا بسیار کوچک هستند و یا چنان ضعیف طراحی

۱. cell pertussis endotoxins

شده‌اند که نمی‌توانند دلالت خاصی داشته باشند. {۱۲۰} برای مثال، بسیاری از این مطالعات به بازه‌های زمانی بسیار کوچک پرداخته‌اند که باعث می‌شود بیماری‌ها یا وضعیت‌هایی که علایم آن‌ها بلافاصله پس از واکسیناسیون ظاهر نمی‌شوند پوشش داده نشوند. تجزیه و تحلیلی که ژان دَنیل ماسون، گیلمت کریپو، فرانسوا جروم اوتیه، کریستوفر اکسلی و رومین گارداری در سال ۲۰۱۸ روی مطالعات سم‌شناسی جنبشی آدجونت‌های حاوی آلومینیوم انجام دادند بر اهمیت شناخت «رابطه علت و معلولی که از نظر زیستی قابل قبول باشد» تاکید می‌کرد. {۱۲۱} همان‌طور که قبلاً نشان دادیم، کارهای بسیاری از دانشمندان، اینک شواهد روزافزونی از وجود این رابطه علت و معلولی قابل قبول را به دست می‌دهند ولی هنوز تا انجام یک کارآزمایی تصادفی و کنترل‌شده روی ایمنی آدجونت‌های حاوی آلومینیوم (به ویژه روی آدجونت‌های مورد استفاده در واکسن‌های HPV) راه درازی در پیش داریم. {۱۲۲}

استفاده از آلومینیوم به ویژه آلومینیوم مورد استفاده در آدجونت‌ها می‌تواند در بلندمدت پیامدهای مخربی برای سلامتی داشته باشد. ضمن اینکه ایمن دانستن آلومینیوم و استفاده از آدجونت‌های حاوی آلومینیوم به عنوان کنترل در کارآزمایی‌های بالینی واکسن HPV منجر به «ارزیابی کمتر از واقع نرخ صحیح عوارض ناخواسته مرتبط با واکسن‌های حاوی آلومینیوم شده است.» {۱۲۳} دکتر تاملجنوویک و دکتر شاو می‌گویند: «ارزیابی جامع اثر کلی آلومینیوم روی سلامت انسان، وظیفه‌ای است که باید مدت‌ها قبل انجام می‌گرفت.» {۱۲۴}

فصل بیست و یکم

در ویال، چه چیزی دیگری وجود دارد؟

در فصل هفتم و در فصل گذشته دیدیم که آدجونت‌های حاوی آلومینیوم نقش برجسته‌ای در مباحث مربوط به واکسن HPV ایفا می‌کنند. تمرکزمان را روی گارداسیل می‌گذاریم و نگاه عمیق‌تری به آنچه که واقعا درون ویال این واکسن وجود دارد می‌اندازیم چرا که آدجونت حاوی آلومینیوم، تنها ماده موجود در این ویال نیست که منتقدین بابت آن نگران هستند. گارداسیل و همچنین گارداسیل ۹ حاوی پلی‌سربات ۸۰، سدیم بورات، ال-هیستیدین و مخمر اصلاح‌شده ژنتیکی هستند؛ همان اجزایی که در همه این به‌اصطلاح فرمولاسیون‌های دارونمای کارآزمایی‌های بالینی گارداسیل و گارداسیل ۹ هم گنجانده شده بودند. مانند آنچه در مورد VLP مطرح بود، روی این مواد نیز خصوصا وقتی در واکسن‌ها به انسان تزریق می‌شوند پژوهش کافی صورت نگرفته است. در ارزیابی ایمنی واکسن‌ها باید خطرات بالقوه همه اجزای آن‌ها برای سلامتی را لحاظ کنیم.

نهادهای دولتی که باید از ما مراقبت کنند، قوانین مربوط به ایمنی این اجزا را دور زده‌اند. برای مثال، FDA ایمنی اجزا را مجزا از ایمنی خود آدجوانت‌ها بررسی نمی‌کند: «همه اجزای مورد استفاده در یک محصول مجوزدار و هر رقیق‌کننده‌ای که به عنوان کمک در تجویز این محصول به کار می‌رود، باید استانداردهای خلوص و کیفیت را که عموماً پذیرفته شده‌اند رعایت کرده باشد.»^۱ خلوص و کیفیت، مسلماً اهمیت دارند ولی کجاست مقرراتی که سازندگان را ملزم کرده باشد ایمنی این مواد تزریقی را هم احراز کنند؟ سازندگان واکسن اجازه دارند اجزای واکسن را استفاده کنند بدون آنکه مدرکی در دست داشته باشند که نشان دهد این مواد برای تزریق به انسان‌ها ایمن هستند. صرفاً از آنان خواسته می‌شود در کارآزمایی‌های بالینی، واکسن را به عنوان یک کل مطالعه کنند.

در مورد گارداسیل ۹ سوالات بیشتری وجود دارند. EMA در بازبینی پیش‌بالینی خود، از برخی از «عوامل ناخواسته»^۱ که در فرآیند تخمیر راه پیدا می‌کنند ایراداتی گرفت و منشأ آن‌ها را زیر سوال برد. برای مثال، EMA از سازندگان درخواست کرد منشأ ال-گالاکتوز^۲ و ال-تیروزین^۳ را ارایه کنند چرا که از منشأهای حیوانی یا انسانی به دست آمده بودند.^۲ عموماً مردم شاید تعجب کنند اگر بدانند ال-تیروزین «از موی انسان در چین یا از پره‌های پرندگان استخراج می‌شود.»^۳ این‌ها اجزایی نیستند که انتظار داشته باشیم در فرآیند ساخت واکسن استفاده شوند.

۱. adventitious agents

۲. L-galactose

۳. L-tyrosine

اگر EMA به دنبال شفاف‌سازی در مورد این مطلب است که آیا این عوامل از یک منشا مشهور به دست آمده‌اند تا خطر انتقال آسیب مغزی اسفنجی‌شکل (جنون گاوی) را رد کند، آیا عموم مردم نیز حق ندارند نگران باشند؟

با توجه به کمبود پژوهش در مورد این اجزای تشکیل‌دهنده واکسن، ما از سر اضطرار به پژوهش‌های مربوط به دیگر روش‌های قرارگیری در معرض (مثلا خوردن) و دوزها و همچنین تحقیقات صورت‌گرفته روی حیوانات تکیه می‌کنیم و البته می‌دانیم چنین مقایسه‌هایی نقایص آشکار دارند. با توجه به محدودیت پژوهش‌های موجود، تنظیم‌کنندگان مقررات و سازندگان باید اقدامات مضاعفی برای اثبات ایمنی این اجزا هم در داخل واکسن و هم بیرون از آن انجام دهند.

پلی‌سربات ۸۰

گارداسیل و گارداسیل ۹ (سرواریکس این‌طور نیست) حاوی ماده‌ای به نام پلی‌سربات ۸۰ هستند. شاید هرگز نام این ماده را هم نشنیده باشید ولی احتمالاً همواره در معرض این ترکیب شیمیایی چندمنظوره قرار دارید. پلی‌سربات ۸۰ بیش از هر چیز در غذا، مواد آرایشی و محصولات دارویی از جمله در واکسن‌ها استفاده می‌شود. {۴} چندین روش وجود دارد که پلی‌سربات ۸۰ می‌تواند از طریق آن‌ها در واکسن‌ها مشکل‌ساز شود.

پلی‌سربات ۸۰ چیست؟

پلی‌سربات ۸۰ در غذا به عنوان یک پیونددهنده و امولسیون‌کننده عمل کرده و با کاستن از خرد شدن، یک بافت خامه‌ای و نرم به غذا می‌دهد. این ماده حتی سرعت آب شدن بستنی را هم کم می‌کند. پلی‌سربات ۸۰ تاییدیه FDA را دریافت کرده است و برای بسیاری از کاربردهای غذایی در همه چیز از دسرهای یخ‌زده گرفته تا لوبیاسبز فلفل‌دار کنسروی و بسیاری از مواد دیگر در این بازه به مقادیر مختلف بسته به نوع محصول غذایی، «عموماً ایمن دانسته می‌شود.» {۵} اگر زیاد مواد غذایی آماده می‌خورید، احتمالاً به صورت مرتب دارید پلی‌سربات ۸۰ را هم مصرف می‌کنید.

تاییدیه غذایی برای پلی‌سربات ۸۰ از آنچه انتظارش را دارید هم فراتر می‌رود. به تبع مقررات FDA پلی‌سربات ۸۰ را می‌توان به علف‌کش‌ها افزود تا برای درمان غلات استفاده شود. {۶۰} پلی‌سربات ۸۰ (و دیگر پلی‌سربات‌ها) در مواد آرایشی، دیگر مواد تشکیل‌دهنده لوازم شخصی و همچنین در پاک‌کننده‌ها به پخش شدن روغن در آب کمک کرده و انحلال و مخلوط شدن اجزا را تسهیل می‌کنند. پلی‌سربات ۸۰ به برخی داروها اضافه می‌شود تا به رساندن برخی اجزای فعال به مغزیاری رساند. {۷} در واکسن‌هایی همچون گارداسیل و گارداسیل ۹ پلی‌سربات ۸۰ به عنوان یک تثبیت‌کننده، روکش‌گرا و امولسیون‌کننده استفاده می‌شود و باعث می‌شود اجزای مختلف واکسن، به صورت همگن در مایع توزیع شوند.

۱. surfactant

باز کردن سد خونی-مغزی

سد خونی-مغزی، پرده‌ای است که مغز و سیستم اعصاب مرکزی را از سیستم گردش خون جدا می‌کند. سد خونی-مغزی از عبور مواد از گردش خون ما به مغز و سیستم اعصاب مرکزی ممانعت کرده یا آن را محدود می‌نماید. به خوبی شناخته شده است که پلی‌سربات ۸۰ از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. واقعیت این است که پلی‌سربات ۸۰ را دقیقاً به همین دلیل به بعضی داروها اضافه می‌کنند که سد خونی-مغزی را باز کرده، اجزای فعال را به مغز برساند و پاسخ یا واکنش مطلوب را ایجاد نماید. {۸} اگر پلی‌سربات ۸۰ گذر داروها از سد خونی-مغزی را تسهیل نماید، می‌توان چنین استدلال کرد که این ماده می‌تواند همین کار را برای اجزای واکسن از جمله VLP و آلومینیوم هم انجام داده و آن‌ها را از جریان خون به مغز برساند. پژوهشگران متوجه وجود ذرات HPV L۱ در بافت مغز دخترانی شدند که پس از این واکسن فوت کرده بودند. {۹} تحقیقات هم نشان داده‌اند که ماکروفاژها ممکن است سازوکاری شبیه به اسب تروجان را پیاده کرده و نانوذرات آلومینیوم را در بر بگیرند و آنان را از سد خونی-مغزی عبور داده و به مغز برسانند. {۱۰} پژوهش‌های سرطان در مورد سیستم‌های انتقال دارو در بدن هم نشان می‌دهند ماکروفاژها ممکن است بتوانند سد خونی-مغزی را دور زده و به مغز برسند. {۱۱} برهمکنش بین این دو سازوکار بالقوه ارایه دارو نیازمند تحقیق بیشتر است.

پلی‌سربات ۸۰ چقدر مطالعه شده است؟

محور استدلال این است که پلی‌سربات از نظر سمی بودن یا دیگر مضراتی که می‌تواند برای انسان داشته باشد، به خوبی مطالعه نشده است. به ویژه اینکه هیچ کدام از مطالعات ایمنی که پیدا کردیم، اثرات تزریق این ماده به انسان را گزارش نکرده‌اند؛ هرچند گزارش‌ها حاکی از احتمال بروز مشکلات بالقوه هستند.

در برگه داده‌های ایمنی که شرکت سازنده یعنی سیگما آلدْرِیچ^۱ اخیراً منتشر کرده است درباره این ماده می‌خوانیم: «این ماده یا ترکیب، خطرناک نیست» ولی در ادامه به شکل مبهمی می‌نویسد: «تا جایی که می‌دانیم، ویژگی‌های شیمیایی، فیزیکی و سم‌شناختی آن عمیقاً بررسی نشده‌اند.» {۱۲} به طرز مشابهی، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان و دیگر نهادهای این حوزه به همراه سازمان‌های نظارتی دولتی، پلی‌سربات ۸۰ را سرطان‌زا تلقی نمی‌کنند. با این حال در این برگه ایمنی، گزارش‌هایی مبنی بر وجود داده‌هایی درباره اثرات پلی‌سربات ۸۰ روی سرطان‌زایی و ایجاد تومور در جوندگان به چشم می‌خورند. {۱۳} به عبارت دیگر، داده‌های مربوط به اینکه آیا پلی‌سربات ۸۰ منجر به سرطان می‌شود داده‌های واضحی نیستند. در برگه داده‌های ایمنی در ادامه ادعا شده که داده‌ای در زمینه سمی بودن این ماده برای تولید مثل، وجود ندارد. درباره قدرت آسیب‌رسانی این ماده خصوصاً در صورت تزریق (برخلاف زمانی که در غذا به کار می‌رود یا در برخی از مواد

۱. Sigma Aldrich

آرایشی استفاده می‌شود) چیز زیادی نمی‌دانیم ولی چندین روش قابل قبول از نظر منطق زیست‌شناسی وجود دارند که پلی‌سربات ۸۰ از طریق آن‌ها می‌تواند باعث ایجاد یا تشدید آسیب شود.

روش‌های بالقوه آسیب‌رسانی؟

کندکننده فعالیت قلبی^۱

مدت‌هاست مشخص شده داروی آمیودارون^۲ که تنظیم‌کننده ریتم قلب است، هم در انسان‌ها و هم در سگ‌ها منجر به فشار خون پایین غیر عادی می‌شود. این بیماری به پلی‌سربات ۸۰ نسبت داده می‌شود که یکی از اجزای آمیودارون درون‌وریدی است. {۱۴} بیش از ۳۰ سال قبل، پژوهشگران این ماده را روی سگ‌ها آزمایش کردند تا ببینند آیا پلی‌سربات به تنهایی هم می‌تواند اثراتی را تولید کند که بیمارانی که آمیودارون دریافت می‌کنند از خود بروز می‌دهند؟ {۱۵} در سگ‌هایی که فقط پلی‌سربات ۸۰ دریافت کرده بودند، اثراتی شبیه به همان اثراتی بروز کرد که در سگ‌ها و انسان‌های دریافت‌کننده آمیودارون مشاهده می‌شد. این پژوهشگران چنین نتیجه گرفتند که پلی‌سربات به عنوان «کندکننده بالقوه سیستم هدایت قلبی (CCS) در سگ عمل می‌کند» و افت شدید فشار خون، کاهش ریتم قلب و مشکلات دیگر را به وجود می‌آورد. {۱۶}

۱. Cardiac Depressant

۲. Amiodarone

اثرات روی باروری

تعدادی مطالعه روی پلی‌سربات ۸۰ و موش‌های صحرایی انجام گرفته که سرنخ‌هایی از توضیح احتمالی برای برخی از عوارض ناخواسته مرتبط با تولید مثل در انسان‌ها به دست می‌دهند. در مورد اثر این ماده روی باروری انسان، مطالعات بسیار کمی وجود دارند.

گرچه داده‌های مربوط به اثرات پلی‌سربات ۸۰ روی تخمدان، محدود هستند ولی دانشمندان لاق‌ل در دو مطالعه حیوانی {۱۷} نشان دادند که تزریق آن به موش‌های صحرایی ماده، باعث آسیب به تخمدان شده است و تغذیه این موش‌ها با مقدار زیاد پلی‌سربات ۸۰ در برنامه غذایی (۲۰ درصد) برای تخمدان، سمی است. با اینکه مطالعات موجود حیوانی محدودیت‌های زیادی از جمله در قدرت محلول تزریقی و همچنین دوز پلی‌سربات تغذیه‌ای دارند اما نشان می‌دهند ما باید گزارش‌های مربوط به بروز یائسگی موقت زودرس در زنان جوانی که گارداسیل زده‌اند را بیشتر مورد توجه قرار دهیم. {۱۸} تا زمانی که دانشمندان، مطالعات بیشتری انجام نداده‌اند، نمی‌توان احتمال یک رابطه زیستی قابل قبول را رد کرد.

التهاب‌آوری

مطالعات اخیر در یک مدل مبتنی بر موش نشان داده‌اند که پلی‌سربات ۸۰ خوردنی، برای اعضای شکم التهاب‌آور است، میکروارگانیسم‌های همزیست و بیماری‌زای موجود در این اعضا را تغییر می‌دهد و می‌تواند به افزایش ابتلا به بیماری‌های

مختلف از جمله سرطان روده، سندرم سوخت‌وساز و کولیت منجر شود. {۱۹} گرچه این مطالعات روی جوندگان انجام شده و دوز پلی‌سربات هم به صورت دهانی تجویز شده بود، ماهیت التهاب‌آور آن خصوصا اگر همراه با یک عامل التهاب‌آور دیگر (آلومینیوم) مصرف شود، نیازمند بررسی دقیق‌تر است. اگر پلی‌سربات ۸۰ می‌تواند باعث التهاب در دستگاه گوارش شود، آیا ممکن است در نقاط دیگر از جمله در مغز هم التهاب ایجاد کند؟

حساسیت و آنافیلاکسی

ما سه گزارش منتشرشده درباره حساسیت شدید به گارداسیل که می‌توانند ناشی از پلی‌سربات ۸۰ باشند پیدا کردیم. در سال ۲۰۱۲ پژوهشگران ایتالیایی چیزی را منتشر کردند که به گفته خودشان اولین مورد از حساسیت شدید به پلی‌سربات ۸۰ است که منجر به بروز عارضه ناخواسته پس از واکسن شده است. {۲۰} در این مطالعه، چند آزمایش پوست نشان دادند که پلی‌سربات ۸۰ نقش مهمی در حساسیت شدید دختر ۱۷ ساله به گارداسیل پس از دریافت دوز سوم آن ایفا می‌کرده است. {۲۱} این دختر طیفی از علائم شامل کهیر، تنگی نفس، خس‌خس سینه، سرخی چشم‌ها، تورم پلک‌ها و علائم شبیه به آلرژی در بینی را از خود نشان می‌داد. {۲۲} جالب اینکه این زن جوان نیز سابقه پزشکی جدی داشت و به التهاب تیروئید خودایمنی، دیابت نوع ۱ و ورم فصلی غشاء مخاطی بینی مبتلا بود. {۲۳} آنان در نتیجه‌گیری ارایه مطالعه موردی خود گفتند پزشکان «شاید اطلاع نداشته باشند که پلی‌سربات ۸۰ همه جا

یافت می‌شود یا می‌تواند فعالیت زیستی و دارویی داشته باشد. از این رو در واکنش‌های حساسیت شدید نامشخص خصوصا وقتی پس از تجویز {غیردهانی} داروها بروز می‌کنند» پزشکان کلینیکی باید احتمال واکنش به پلی‌سربات‌ها را لحاظ کنند. {۲۴}

دو گزارش دیگر هم از استرالیا به دست آمده‌اند. مدت کوتاهی پس از اجرای واکسیناسیون گارداسیل در مدارس، پلی‌سربات ۸۰ به عنوان عامل احتمالی واکنش‌های آنافیلاکسی پس از واکسیناسیون مطرح شد. {۲۵} پژوهشگران، هفت مورد آنافیلاکسی را شناسایی کردند. نرخ ابتلا به آنافیلاکسی پس از واکسیناسیون HPV (۲/۶) به ازای هر صد هزار نفر) هرچند هنوز هم کم دانسته می‌شود ولی بسیار بیشتر از همین نرخ برای دیگر واکسن‌هایی است که در برنامه مدارس قرار دارند. معرفی داخل بسته گارداسیل و گارداسیل ۹ به استفاده‌کنندگان هشدار می‌دهد که آماده مواجهه با واکنش آنافیلاکسی باشند. {۲۶} دکتر نیل هالسی ۱ در اظهارنظری همراه این مطلب، نقش احتمالی پلی‌سربات ۸۰ در بروز چنین واکنش‌هایی را ضعیف دانست ولی پذیرفت باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام بگیرند. {۲۷}

گزارش دوم از استرالیا هم به شکلی مشابه، ۲۵ دختر را بررسی کرده بود که ممکن بود در آنان حساسیت شدید بروز کند. آنان متوجه شدند یک مورد آنافیلاکسی و یک مورد واکنش آنافیلاکتیک تاخیردار (که نشان از واکنش غیر واسطه‌مند

IgE دارد) امشاهده شده است. {۲۸} آزمایش آلرژی IgE به پلی‌سربات ۸۰ در هیچ یک از این دختران مورد مطالعه، مثبت نشد ولی پژوهشگران گفتند دیگر سازوکارهای واکنش‌پذیری نسبت به پلی‌سربات ۸۰ و دیگر اجزا باید بررسی شوند. {۲۹} اخیراً یک مطالعه موردی در سال ۲۰۱۴ نشان داد پلی‌سربات ۸۰ یک عامل احتمالی بروز آنافیلاکسی در بیمار ۶۴ ساله‌ای بوده که آمیودارون درون‌وریدی یعنی همان داروی قلبی فوق‌الذکر را دریافت کرده است. {۳۰}

با توجه به اینکه پلی‌سربات ۸۰ به وفور در غذاها و داروها یافت می‌شود، حساسیت به آن از طریق واکنش‌های واکنشی است. سازوکار قابل قبول برای توضیح بروز چنین واکنشی است. اینکه مطالعاتی روی پلی‌سربات ۸۰ تزریقی به انسان‌ها انجام نگرفته است به این معنی نیست که اجازه داریم تحقیقات کنونی را نادیده بگیریم. لاقلاً FDA باید بتواند تحقیقی را نشان دهد که اثبات می‌کنند پلی‌سربات ۸۰ تزریقی، ایمن است. این نهاد تاکنون چنین کاری نکرده است.

سدیم بورات

سدیم بورات که از آن با عنوان بوراکس هم یاد می‌شود، یکی از اجزای رایج در محصولات نظافت خانگی (مثلاً محصولات لباس‌شویی) محصولات دفع آفات و بسیاری از دیگر محصولات صنعتی (از جمله در استخراج طلا) است. این ماده به جز در گارداسیل، گارداسیل ۹ و VAQTA (یک واکسن هپاتیت آ

۱. non-IgE mediated reaction

تولیدی شرکت مرک) در سایر واکسن‌های دوران کودکی یافت نمی‌شود. {۳۱} گارداسیل و گارداسیل ۹ حاوی ۲۵ میکروگرم از این ماده در هر دوز خود هستند. سدیم بورات در واکسن‌ها به عنوان یک بافر اضافه می‌شود. بافر یعنی جزئی که اضافه می‌شود تا PH واکسن را حفظ نماید. {۳۲} ما با مرک تماس گرفتیم تا درباره مختصات ایمنی سدیم بورات سوال کنیم. مرک در پاسخ گفت فقط می‌تواند معرفی داخل بسته این واکسن را ارایه نماید نه اطلاعات مربوط به ایمنی هریک از اجزای آن را. هیچ کسی در این شرکت لااقل در تماس تلفنی نتوانست به ما توضیح دهد چرا سدیم بورات در این واکسن استفاده می‌شود. مرک به درخواست‌های مکتوب ما برای دریافت اطلاعات مربوطه که پس از این تماس تلفنی ارسال شدند، پاسخ نداده است.

با واکاوی عمیق‌تر مشخص می‌شود در مورد سدیم بورات به صورت کلی چیز زیادی شناخته نشده است چه رسد به آنکه ویژگی‌هایش به عنوان یکی از اجزای واکسن برای تزریق به انسان‌ها شناخته شده باشد. اما هرچه تا به امروز دانسته شده یا دانسته نشده است، موجب نگرانی است. طبقه‌بندی خطر و برچسب‌زنی آژانس مواد شیمیایی اروپا نصب هشدار «خطر» روی بوراکس را الزامی کرده و می‌گوید: «این ماده» می‌تواند به باروری یا به کودک متولد نشده آسیب بزند». {۳۳} در زیر، مثالی از یک برچسب هشدار روی محصول اروپایی بوراکس (با خلوص ۹۹ درصد) را مشاهده می‌کنیم: {۳۴}

[GB] Danger. May damage fertility. May damage the unborn child. Obtain special instructions before use. IF exposed or concerned: Get medical advice/attention. Borax is raw material with wide variety of uses. It is a component of many detergents, cosmetics, and enamel glazes. In cosmetics use with beeswax to form an emulsifier in water-in-oil emulsions. This emulsification system works well in water-in-oil type emulsions where the ratio of water to oil is small.



منبع: پاورقی ۳۴ را ببینید.

قبلا بحث کردیم که آلومینیوم خوراکی و تزریقی چه تفاوت‌هایی دارند و اینکه آلومینیوم خوراکی به شکلی کاملاً متفاوت و البته سریع‌تر نسبت به آلومینیوم تزریقی از بدن دفع می‌شود در حالی که آلومینیوم تزریقی می‌تواند مدت‌های طولانی در اعضای حیاتی بدن باقی بماند. علیرغم این اختلافات، ما به فرضیات گسترده (اما چالش‌برانگیزی) توجه کردیم که می‌گفتند اگر آلومینیوم برای خوردن، ایمن است برای تزریق هم ایمن است. تحقیقات جدید در زمینه آلومینیوم نشان می‌دهند که این فرضیات، غلط هستند. با این حال فعلاً اجازه دهید وانمود کنیم که آن‌ها صحیح هستند. آیا عکس این هم می‌تواند صادق باشد؟ اینکه اگر ماده‌ای برای خوردن ایمن نباشد، آیا باید بدون ارایه مستندات بیشتر در زمینه ایمنی آن، همچنان آن را تزریق نماییم؟ در ایالات متحده این طور نیست. یک مثال از زندگی واقعی، احمقانه بودن اقدام FDA در مجاز دانستن سدیم بورات تزریقی را نشان

می‌دهد. استفاده از بوراکس به عنوان افزودنی غذایی در ایالات متحده ممنوع است. {۳۵} در اروپا، استفاده از بوراکس به عنوان افزودنی غذایی فقط در خاویار و نه در هیچ غذای دیگری مجاز است. {۳۶} وقتی از FDA درباره بوراکس در خاویار سوال شد، این نهاد این گونه پاسخ داد:

«FDA ایمنی استفاده از بوراکس به عنوان افزودنی مستقیم در خاویار یا هر ماده غذایی دیگری را ارزیابی نکرده و ما وضعیت ایمنی کلی آن برای استفاده در خاویار را هم ارزیابی نکرده‌ایم. مقدار مجازی برای بوراکس مورد استفاده در خاویاری که در تجارت بین ایالتی ایالات متحده به فروش می‌رسد، فارغ از محل تولید آن، وجود ندارد. {۳۷}

به همین دلیل است که ما شاهدیم FDA می‌گوید می‌توان بوراکس را بدون ارزیابی ایمنی آن تزریق کرد ولی نمی‌توان آن را بدون ارزیابی خورد.

نه فقط ما بلکه هیچ کس دیگری از جمله خود FDA نمی‌داند آیا این مقدار اندک بوراکس می‌تواند با تزریق به بدن به آن آسیب بزند؟ علایم آوردوز یا مسمومیت با سدیم بورات کاملاً شبیه به همان علایمی هستند که در مورد گارداسیل گزارش می‌شوند: نقش بر زمین شدن، بی‌حال شدن یا از دست دادن هوشیاری، صرع یا تشنج، حالت تهوع، تب، گیجی و تحریک پوستی. {۳۸} گرچه مسمومیت‌های دهانی در دوزهایی بسیار بیشتر از دوز مورد استفاده در گارداسیل رخ می‌دهند اما مسیر قرار گرفتن در معرض دوز هم شایسته توجه است. آیا این امکان هست که یک دوز تزریقی کمتر باعث واکنش ناخواسته شود؟ برگه داده‌های ایمنی در

مورد سدیم بورات می‌گوید اطلاعات مربوط به اثرات سرطان‌زایی، اثرات جهش‌زایی، اثرات ناقص‌الخلقه‌زایی و همچنین داده‌های مسمومیت رشدی در دسترس نیستند. {۳۹}

طبق داده‌های «نهاد ایمنی غذایی اروپا»^۱ شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند سدیم بورات اثر ناخواسته‌ای روی دستگاه تناسلی جنس نر موش‌های صحرایی، موش‌های معمولی و سگ‌ها دارد. {۴۰} گزارش دیگری هم که مدت کوتاهی پس از تایید گارداسیل در FDA، از طرف «اداره جنگلبانی ایالات متحده»^۲ منتشر شد می‌گفت: «نتایج مطالعات سمی بودن مزمن، کمتر از مزمن و سمی بودن برای رشد نشان می‌دهند اهداف اصلی مسمومیت بورات، جنین در حال رشد و دستگاه تناسلی مردان است. با در نظر گرفتن اثرات مربوط به رشد، اثر بوریک اسید روی قرار گرفتن موش‌های صحرایی، موش‌ها و خرگوش‌ها در معرض بارداری، باعث افزایش مرگ و میر جنین‌ها، کاهش وزن آن‌ها و افزایش میزان نقایص مادرزادی در آن‌ها می‌شود.» {۴۱}

به صورت خلاصه باید گفت ما از اثرات تزریق سدیم بورات به انسان بی‌اطلاعیم. برای استفاده از این ماده در اروپا باید برچسب هشدار روی آن نصب کرد و ایالات متحده نیز استفاده از آن در غذا را ممنوع اعلام کرده است. با این حال، FDA واکسنی را تایید کرده که اجازه می‌دهد سدیم بورات از طریق آن به میلیون‌ها کودک و نوجوان تزریق شود. این نشان از نبود

۱. European Food Safety Authority

۲. US Forest Service

آشکار نظارت روی اجزای واکنش‌ها دارد. با توجه به احتیاط زیادی که در این باره باید به کار گرفت و تا وقتی تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام نگرفته‌اند، FDA نباید اجازه استفاده از سدیم بورات تزریقی را بدهد همان‌طور که استفاده از سدیم بورات خوراکی را ممنوع اعلام کرده است.

ال-هیستیدین

گارداسیل، اولین واکنشی است که ال-هیستیدین دارد. در حال حاضر، گارداسیل، گارداسیل ۹ و پکسروا (واکنش مننژیت شرکت GSK) تنها واکنش‌های برخوردار از مجوز استفاده در ایالات متحده هستند که ال-هیستیدین یا هیستیدین دارند. می‌دانیم ال-هیستیدین یک گشادکننده عروق است اما نقش آن در این واکنش مشخص نیست.

ال-هیستیدین یک اسید آمینه ضروری است ولی معمولاً در بدن انسان به مقدار کافی تولید نمی‌شود. {۴۲} در واقع، ما ال-هیستیدین را از غذا دریافت می‌کنیم. {۴۳} ال-هیستیدین در بسیاری از عملکردهای بدن از جمله رشد و ترمیم بافت، تولید سلول‌های خون و .. نقش مهمی ایفا می‌کند و به نظر می‌رسد در رشد نطفه و اندام‌ها در مدل‌های حیوانی هم نقش ایفا می‌نماید. {۴۴} هرچند داده‌های اندکی در مورد ال-هیستیدین و واکنش‌ها وجود دارند اما برخی گفته‌اند ال-هیستیدین در گارداسیل و گارداسیل ۹ می‌تواند باعث شود که سیستم ایمنی دچار نقص عملکرد شده و ال-هیستیدین را ماده خارجی شناسایی کرده

و به آن در بدن حمله کند. {۴۵} جالب توجه اینکه سطح ال-هیستیدین با بیماری‌های خودایمنی از جمله روماتیسم مفصلی مرتبط است. {۴۶} ال-هیستیدین، ماده‌ای است که از آن هیستامین به دست می‌آید که برای ایجاد التهاب در جهت مقابله با عفونت ضروری است. با این حال، ازدیاد هیستامین می‌تواند موجب عوارض منفی شود. حالا به التهاب در واکنش‌های آلرژیک توجه کنید. فزونی هیستامین می‌تواند منجر به بعضی از بیماری‌های خودایمنی هم بشود. هیستامین می‌تواند روی بسیاری از اندام‌ها و سیستم‌های بدن از جمله سیستم‌های عصبی، قلبی، تنفسی و تناسلی اثر بگذارد. {۴۷} اینجا که واکسن طوری طراحی می‌شود که واکنش ایمنی شدیدی مثل حساسیت شدید یا آلرژی ایجاد نماید، دیگر اجزای واکسن می‌توانند موجب آزادسازی هیستامین شوند. ممکن است در یک فرد، عدم تحمل هیستامین پدید آید یا تشدید شود که علایم آن بسیار شبیه به علایمی هستند که پس از واکسیناسیون با گارداسیل تجربه شده‌اند؛ علایمی از قبیل سردرد، خستگی، کهیر، گیجی، حالت تهوع، اضطراب و حتی مشکلات قاعدگی و گوارشی. {۴۸} ال-هیستیدین می‌تواند موجب کاهش فشار خون شود. این ماده با نامنظم شدن ریتم قلب و تاکی‌کاردی (افزایش زیاد تعداد ضربان قلب) مرتبط دانسته شده است. به صورت خلاصه باید گفت تعدادی از سازوکارها وجود دارند که ال-هیستیدین و هیستامین می‌توانند از طریق آن‌ها با عوارض ناخواسته مرتبط دانسته شوند.

مخمر

گارداسیل در ساکارومایسیس سرویزیه^۱ (مخمر آبجو) تخمیر می‌شود. مرک، هر فرد دارای آلرژی به مخمر را از پروتکل فیوچر^۲ کنار گذاشت. {۴۹} نگرانی‌ها در مورد این مخمر از آلرژی‌ها فراتر رفته و بیماری‌های خودایمنی را هم دربرمی‌گیرد. سطوح بالای «آنتی‌بادی‌های خودکار ضد ساکارومایسیس سرویزیه»^۲ با مخفف علمی ASCAs با بیماری کرون^۳ مرتبط دانسته می‌شوند. روز به روز تحقیقات جدیدی به دست می‌آیند که ASCAs را به دیگر وضعیت‌های خودایمنی شامل «سندرم آنتی-فوسفولیپید»، «لوپوس اریتماتوز سیستماتیک»، دیابت نوع ۱ و روماتیسم مفصلی ربط می‌دهند. {۵۰} نکته جالب توجه این است که چون تشخیص بیماری‌های خودایمنی مدت‌ها طول می‌کشد، ASCA می‌تواند سال‌ها قبل از آنکه نهایتاً تشخیص بیماری خودایمنی در فرد صورت بگیرد، وجود داشته باشد. {۵۱}

بنزوناز نوکلئاز ۴

مرک در بخش معیارهای کنار گذاشتن در پروتکل اصلی فیوچر^۲، این گزاره را قید کرد: «افراد دارای آلرژی به هریک از اجزای واکسن از قبیل آلومینیوم، مخمر یا بنزوناز نوکلئاز (نوکلئاز، نایکامد ۵۵) برای زدودن اسید نوکلئیک‌های ته‌نشین از

۱. *Saccharomyces cerevisiae*

۲. Anti- *Saccharomyces Cerevisiae* Autoantibodies (ASCAs)

۳. Crohn's disease: (یکی از بیماری‌های التهابی روده م)

۴. BENZONASE™

۵. Nycomed

این واکسن و دیگر واکسن‌ها استفاده می‌شود)». {۵۲} در این بخش و در کل پروتکل، نامی از اجزای شناخته‌شده گارداسیل مثل پلی‌سربات ۸۰، سدیم بورات و ال-هیستیدین ذکر نشده است. در مقابل اما بنزوناز به عنوان یک آلرژن نگران‌کننده در فهرست قرار داده شده بود در حالی که در بسیاری از مستندات مربوط به گارداسیل یا در معرفی داخل بسته، از این ماده به عنوان یک جزء واکسن یاد نمی‌شود یا لاقبل به راحتی نمی‌توان آن را در این مستندات پیدا کرد.

البته در یکی از مجوزهای ثبت اختراع شرکت مرک برای تخلیص VLP از بنزوناز نام برده شده است. {۵۳} این ماده یک آنزیم است که می‌تواند مواد مختلف موجود در واکسن از جمله تکه‌های DNA را بشکند. {۵۴} بنزوناز با استفاده از یک «سیستم بیان ای‌کولای»^۱ آماده می‌شود و ردپاهایی از «باکتری‌های هوازی، مخمرها و کپک‌ها» نیز در آن به چشم می‌خورند. {۵۵} اگر بنزوناز خیلی زود وارد فرآیند ساخت شود، هر بنزوناز ته‌نشین‌شده باید از این واکسن تخلیص شود. اگر دیرتر اضافه شود، آیا کاملاً تجزیه می‌شود؟ اگر این طور نیست، چرا در فهرست داخل موجود در معرفی داخل بسته واکسن قرار ندارد؟ آیا بنزوناز در گارداسیل فروخته‌شده هم وجود دارد؟

شاهدی وجود ندارد تا به کمک آن بتوان مشخص کرد سمی بودن بنزوناز در کجا مورد اشاره قرار گرفته است ولی ظاهراً مرک در کارآزمایی‌های بالینی، دغدغه آلرژی‌های ناشی

1. E. coli expression system

از بنزوناژ را داشته ولی به دلایل نامشخص، آن را در فهرست موجود در معرفی داخل بسته قرار نداده است.

واکسن‌های اصلاح ژنتیکی شده

بسیاری از افراد درباره غذاهای اصلاح‌شده ژنتیکی موسوم به GM و اثرات آن‌ها روی سلامتی دغدغه‌هایی دارند. به همین دلیل، روی غذاها در خواروبارفروشی‌ها برچسب «غیر اصلاح ژنتیکی» یا همان GMO زده می‌شود. مجالس چندین کشور قوانینی را در نظر گرفته‌اند که زدن برچسب حاوی اجزای GMO روی محصولات را الزامی نمایند. برخی از اصطلاح مهندسی ژنتیک شده هم برای توصیف این محصولات استفاده می‌کنند و این دو تعبیر به جای هم به کار می‌روند. واکسن‌های GM چطور؟ واکسن‌های HPV اصلاح‌شده ژنتیکی یا همان نوترکیب هستند؛ یعنی حاوی ارگانسیم‌هایی هستند که دانشمندان آن‌ها را از نظر ژنتیکی، دوباره ترکیب و دستکاری کرده‌اند.

گارداسیل، اولین واکسن اصلاح‌شده ژنتیکی مرک نیست. واکسن هپاتیت بی این شرکت که به شکلی مناسب، نام ریکامبیواکس اچ‌بی روی آن گذاشته‌اند، دهه‌هاست استفاده می‌شود و حاوی همان آدجوانت آلومینیوم‌دار مورد استفاده در واکسن HPV است؛ هرچند همان طور که قبلاً در فصل نوزدهم گفتیم، در مورد اینکه اولین بار چه زمانی AAHS در واکسن هپاتیت بی استفاده شد اختلاف نظر هست. ریکامبیواکس اچ‌بی که در جولای ۱۹۸۶ تاییدیه گرفت، اولین واکسن اصلاح‌شده ژنتیکی بود که FDA مجوز استفاده از آن روی انسان‌ها را صادر کرد. {۵۶} پزشکان معمولاً

آن را برای کودکان تازه متولد شده تجویز می‌نمایند در حالی که داده‌های کارآزمایی بالینی اندکی، ایمنی آن را تایید می‌کنند. برخی از مطالعات نیز آن را با آسیب‌های مربوط به رشد عصبی مرتبط می‌دانند. {۵۷} مرک، VLP مربوط به هیپاتیت بی و همچنین HPV را در مخمر اصلاح ژنتیکی شده کشت می‌کند. سرواریکس روی سلول‌های حشرات کشت می‌شود. واکسن‌های HPV آخرین واکسن‌های GM نخواهند بود. در خط تولید واکسن‌های مالاریا، ابولا، ویروس نیل غربی و HIV از جمله واکسن‌های GM هستند که سازندگان واکسن قرار است آن‌ها را تولید نمایند. {۵۸}

به صراحت باید گفت هنوز هیچ کس از اثرات درازمدت این واکسن‌ها اطلاع ندارد. مدافعین واکسن می‌گویند اصلاح ژنتیکی مشکلی ندارد. {۵۹} در مقابل اما دکتر لی و دیگران معتقدند سوالات بی‌جواب زیادی در باره DNA در واکسن‌ها وجود دارند. {۶۰} او می‌گوید مشخص شده DNA مهندسی شده ژنتیکی، رفتاری متفاوت از رفتار DNA طبیعی دارد. او معتقد است وقتی DNA نو ترکیب، خود را وارد یک سلول انسان می‌کند، پیش‌بینی پیامدهای آن دشوار است.

آدجوانت‌های حاوی آلومینیوم در گارداسیل و سرواریکس، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند چون هم کارشناسان و هم عموم مردم روز به روز بیشتر نگران استفاده از آلومینیوم می‌شوند. بسیاری از دیگر اجزای واکسن‌های HPV هم باید بسیار دقیق‌تر بررسی شوند. اینکه ایمنی این مواد، بدیهی در نظر گرفته شود، مشکل آفرین بوده و می‌تواند خطرناک ظاهر شود.

فصل بیست و دوم

واکسن های HPV، خودایمنی، و تقلید مولکولی

«تعداد ویروس ها و مکان قرارگیری آن ها، بروز عوارض جانبی خودایمنی متقاطع در انسان پس از دریافت واکسن حاوی HPV-۱۶ را تقریباً اجتناب ناپذیر می سازد.» {۱}

دکتر دارجا کاندوک ۱ دانشگاه باری ۲ ایتالیا سال ۲۰۰۹

بسیاری از افراد از جمله دانشمندان معتقدند بیماری های خودایمنی که پس از واکسن HPV پدید می آیند، جوانانی را که زمانی سالم بودند از پا درمی آورند. داریم با سندرم ها و اختلالاتی روبرو می شویم که قبلاً هرگز نامشان را هم نشنیده بودیم. آیا این وضعیت ها می توانند به آدجوانت های حاوی آلومینیوم ربط داشته باشند؟

۱. DR. DARJA KANDUC
۲. UNIVERSITY OF BARI

کارآزمایی‌های بالینی واکسن HPV نشان دادند بین عوارض ناخواسته در کسانی که واکسن زدند و کسانی که آدجونت‌های حاوی آلومینیوم را به عنوان گروه کنترل دریافت کردند، تفاوت اندکی وجود دارد ولی این چیزی درباره ایمنی آلومینیوم تزریقی نمی‌گوید. وقتی آدجونت‌های حاوی آلومینیوم با آنتی‌ژن‌هایی مثل آن دسته از تایپ‌های HPV که آنتی‌ژن‌های مطلوبی به شمار می‌روند، پیوند برقرار می‌کنند، دفع آلومینیوم برای بدن دشوارتر می‌شود. {۲} AAHS که آدجونت مورد استفاده شرکت مرک است، با آنتی‌ژن‌ها پیوند شیمیایی برقرار می‌کند (برخلاف بعضی از آدجونت‌های حاوی آلومینیوم که پیوند الکترواستاتیک برقرار می‌کنند) و مشخص شده «طرفیت پیوندی افزایش‌یافته‌ای دارد.» {۳} ماکروفاژها می‌توانند نانوذرات تزریق‌شده آدجونت‌ها را در بر بگیرند و از سد خونی-مغزی و همچنین سد خونی-مایع مغزی- نخاعی عبور دهند و واکنش‌های ایمنی و اثرات عصبی دومینووار و دیگر اثرات را به بار بیاورند. {۴} دکتر هامفریس از AAHS با وصف ایجادکننده «یک آتش‌سوزی در سیستم ایمنی» یاد می‌کند. {۵} قرار گرفتن مکرر در معرض آدجونت‌ها و استمرار استفاده از آلومینیوم در این مواد می‌تواند منجر به بیش‌فعالی سیستم ایمنی و التهاب مزمن شود.

دانشمندان در سراسر جهان، خود را وقف مطالعه اثرات مخرب آلومینیوم کرده‌اند. دکتر رومین گراردی و همکارانش در فرانسه، ارتباط آدجونت‌های حاوی آلومینیوم با یک وضعیت به نام «ماکروفاژیک میوفاسییتیز»^۱ موسوم به MMF را مطالعه کردند. این

1. macrophagic myofasciitis

بیماری باعث بروز طیفی از علایم ناتوان کننده از قبیل خستگی مزمن و تحلیل رفتن شناختی می شود. {۶} در سال ۲۰۱۱ دکتر یهودا شوئنفلد و دکتر نانس۱ آگمون یوین ۱ سرنام آسیا (ASIA) را برای «سندرم التهاب ایمنی ناشی از آدجوانتها» ۲ ابداع کردند {۷} تا علایم خودایمنی را که زمانی شناخته شده بودند توصیف نمایند. {۸} این سرنام، طیف گسترده ای از وضعیت های عصبی و خودایمنی پس از واکسیناسیون با آدجوانتها های حاوی آلومینیوم را در بر می گیرد. بسیاری از این وضعیت ها ارتباط دوطرفه ای با «وضعیت های پزشکی جدید» گزارش شده پس از واکسیناسیون HPV دارند. {۱۰} این تطابق، بسیار مهم است: ضعف عضلانی، درد مفاصل، خستگی مزمن و اختلالات خواب، علایم عصبی، نقایص شناختی، تب و ... {۱۰}.

تحقیق مستقل و گسترده ای که دکتر گراردی، دکتر شوئنفلد و دیگران روی بیماری خودایمنی و آدجوانتها های حاوی آلومینیوم انجام داده اند، در تعارض شدید با کار دانشمندانی قرار دارد که از طرف صنعت، تامین مالی می شوند. برای مثال در سال ۲۰۰۸ توماس ورشترتن ۳ از شرکت GSK ادعا کرد خطر نسبی بروز بیماری های خودایمنی پس از دریافت واکسن های حاوی AS۰۴ این شرکت، افزایش نداشته است. {۱۱} افراد گروه کنترل در این مطالعه به جای اینکه یک دارونمای سالین بی عیب و نقص دریافت کنند، یا آلومینیوم هیدروکسید که یک واکسن متفاوت حاوی آلومینیوم است و یا یک واکسن فاقد آدجوانتها دریافت کرده بودند. {۱۲}

۱. Nancy Agmon-Levin

۲. Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

۳. Thomas Verstraeten

این نویسندگان که تحت حمایت مالی GSK قرار داشتند خود اعتراف کرده بودند تحلیل آنان «از ابتدا با هدف مطالعه اختلالات خودایمنی انجام نگرفته بلکه بیشتر به دنبال ارزیابی مختصات کلی ایمنی این واکسن‌ها و ایمنی‌زایی و/یا اثربخشی آن‌ها صورت پذیرفته است.» {۱۳} چگونه می‌توان مختصات کلی ایمنی را بر اساس مطالعه‌ای ارزیابی کرد که طراحی آن فاقد یک گروه کنترل بی‌عیب و نقص است؟ ضمناً این نویسندگان مرتبط با صنعت، شرکت‌کنندگان در کارآزمایی را صرفاً تا پانزده روز پس از هر دوز، آن هم با استفاده از ابزارهای خودگزارشی یا «گزارش‌دهی دفعی»^۱ مورد بررسی دقیق قرار می‌دادند. علایم اختلالات خودایمنی شاید به صورت فوری ظاهر نشوند و تشخیص بیماری‌های خودایمنی می‌تواند سال‌ها طول بکشد. این کارآزمایی‌های بالینی که با حمایت مالی صنعت انجام گرفتند طوری طراحی نشده بودند که تمام سیگنال‌های خودایمنی را ثبت نمایند. {۱۴} به عکس، می‌توان این گونه استدلال کرد که آن‌ها طوری طراحی شده بودند که اثرات خودایمنی احتمالی را مخفی کنند.

چرا فقط برخی از افراد به وضعیت‌های خودایمنی مبتلا می‌شوند و به نظر می‌رسد حال بقیه خوب است؟ اگر واکسن‌ها می‌توانند باعث بیماری خودایمنی شوند، چرا همه آسیب نمی‌بینند؟ بسیاری از پژوهشگران بر این باور هستند که مجموعه‌ای از افراد، از نظر ژنتیکی آسیب‌پذیر بوده و پس از قرار گرفتن در معرض یک آدجوانت، به وضعیت‌های خودایمنی مبتلا می‌شوند چرا که این ماده، موجب تحریک مزمن سیستم ایمنی می‌شود. {۱۵} همه

1. spontaneous reporting

ما در معرض سموم محیطی قرار داریم که بسیاری از آن‌ها با آلومینیوم هم‌افزایی کرده و بعضی هم می‌توانند آلومینیوم را به مغز برسانند. این مواد شیمیایی محیطی گسترده عبارتند از: فلوراید، آفت‌کش‌ها، گلیفوسات^۱، برخی داروها و جیوه.

پزشکان باید بدانند واکسن‌ها می‌توانند در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد باشند موجب بروز بیماری‌های خودایمنی شوند. {۱۶} اگر به پزشکان آموزش داده نشود که بیماری‌ها ممکن است با واکسن‌ها ارتباط داشته باشند، این آسیب‌ها همچنان ثبت نشده و گزارش نخواهند شد. در سال ۲۰۱۷ دکتر جیل شوفی^۲ از دانشگاه کلرادو و دکتر ژان هندریکسون^۳ از دانشگاه ییل، مقاله مهمی را در منتشر کردند که در آن، یک گزارش موردی درباره دختر ۱۱ ساله‌ای وجود داشت که پس از اولین دوز گارداسیل به مشکلات مختلف از جمله بیماری POTS و سنکوپ نوروکاردیوژنیک (یا همان سنکوپ رفلکسی) مبتلا شده بود. {۱۷} ایمونوگلوبین تزریقی و سایر درمان‌ها کمی حال او را بهبود بخشیده بودند. دکتر شوفی و دکتر هندریکسون در بحث از «سندرم واکسیناسیون HPV» گفته بودند که «معتقدند این اولین گزارش نوروپاتی اتونومیک^۴ اثبات‌شده از طریق کالبدشکافی است که چند روز بعد از واکسیناسیون HPV بروز کرده است.» {۱۸} پژوهشگران مستقل و مقامات بهداشت عمومی درباره سندرم واکسیناسیون HPV بحث می‌کنند {۱۹} ولی بعضی از کارشناسان و پزشکان کلینیکی خواستار احتیاط در واکسیناسیون

۱. glyphosate

۲. Dr. Jill R. Schofie

۳. Dr. Jeanne E. Hendrickson

۴. autonomic neuropathy

هستند. دکتر شوفیلد و دکتر هندریکسون به ویژه روی این نکته تاکید می‌کنند که کادر درمان، بیمارانی را که «سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری خودایمنی و/ یا اختلالات اتونومیک» دارند واکسینه نکنند و ارایه‌دهندگان خدمات اولیه بهداشتی نیز باید از اثرات جانبی احتمالی پس از واکسیناسیون HPV از جمله اثرات عصبی خبردار شوند. {۲۰} مواردی از ابتلا به سندرم واکسیناسیون، HPV، POTS، CRPS و دیگر انواع وضعیت‌های مرتبط با واکسیناسیون HPV گزارش می‌شوند. اینکه پزشکان از علایمی که می‌توانند مرتبط با واکسیناسیون HPV باشند بی‌اطلاع هستند لاقلاً تا حدی می‌تواند توضیح دهد که چرا بین افراد آسیب‌دیده و نگرش جریان اصلی تا این حد فاصله وجود دارد.

سازوکارهای احتمالی خودایمنی ناشی از واکسن

پژوهشگران چند توضیح محتمل برای خودایمنی ناشی از واکسن مطرح کرده‌اند. اول اینکه پژوهشگران در حال بررسی این مطلب هستند که آیا ممکن است فردی که یک بار در معرض خود HPV یا واکسن آن قرار داشته است، در دفعات بعدی قرارگیری در معرض آن، یک واکنش ایمنی شدیدتر که «واکنش آنامنیستیک»^۱ نام دارد از خود نشان دهند؟ {۲۱} این واکنش ایمنی تشدید یافته می‌تواند منجر به «شروع ناگهانی خودایمنی» شود. {۲۲} واکنش ایمنی بدن به یک عفونت طبیعی HPV به تناسب سطح آنتی‌بادی، نسبتاً ضعیف است. اما در واکسن‌های HPV از آدجوانت‌هایی استفاده می‌شود

1. anamnestic response

که هدف اصلی آن‌ها القای واکنش ایمنی تشدید یافته است. این یعنی واکسن می‌تواند تهاجمی‌تر از عفونت طبیعی باعث واکنش ایمنی شود. {۲۳} ایان فریزر یکی از سازندگان واکسن HPV، واکنش آنتی‌بادی آن در نونهالان و نوجوانان را بین ۸۰ تا ۱۰۰ برابر قوی‌تر از واکنش آن در زنان جوانی می‌داند که در بازه سنی اواخر دهه دوم تا اواسط دهه سوم زندگی خود هستند. {۲۴} نکته دیگر اینکه پاسخ آنتی‌بادی در دختران در قبل از نوجوانی و در نوجوانی، بسیار قوی‌تر از این پاسخ در زنان جوانی است که در اواخر دوران نوجوانی تا حدود ۲۵ سالگی قرار دارند. {۲۵} سازوکار محتمل دیگری که خودایمنی را توضیح می‌دهد، «فعال‌سازی تماشچی»^۱ نام دارد. برخلاف تقلید مولکولی که در زیر بحث خواهیم کرد، فعال‌سازی تماشچی مستلزم فعال کردن سلول‌ها یا فرآیندهای غیرخاصی است که بتوانند موجب اتفاقات دومینواری شوند که در نهایت به خودایمنی ختم شوند. {۲۶}

واکسن‌های HPV و تقلید مولکولی

یک توضیح محتمل دیگر برای خودایمنی پس از واکسیناسیون HPV که شاید بیش از دیگر توضیحات مورد توجه قرار گرفته است، بر نظریه تقلید مولکولی استوار است که روی VLP واکسن چه به تنهایی و چه در ترکیب با آدجوانت تمرکز کرده است. {۲۷} در قلب تقلید مولکولی، پروتئین‌ها و پپتیدها قرار دارند که هم در بدن ما و هم در واکسن‌ها یافت

۱. bystander activation

می‌شوند. بدن ما از پروتئین‌ها و پپتیدها تشکیل شده و هردوی این‌ها نیز از اسیدهای آمینه درست شده‌اند. پروتئین‌ها در مقایسه با پپتیدها، زنجیره‌های اسید آمینه طولانی‌تری دارند و عملکردهای خاص زیستی را انجام می‌دهند.

تقلید مولکولی زمانی رخ می‌دهد که یک آنتی‌ژن خارجی از قبیل یک پروتئین یا پپتید ویروسی، به پروتئین‌ها یا پپتیدهای انسان شباهت داشته باشد. به عبارت دیگر، پروتئین یا پپتید ویروس با تقلید از پروتئین یا پپتید انسان، سیستم ایمنی را گیج می‌کند. سیستم ایمنی هم به جای اینکه فقط به مهاجم خارجی به عنوان یک «غریبه» حمله کند، به علت شباهت توالی پروتئین‌ها یا پپتیدهای واقعی در بدن به آنتی‌ژن خارجی، به آن‌ها یورش می‌برد و سپس یک پاسخ ایمنی التهابی مستمر به وجود می‌آورد که منجر به یک بیماری خودایمنی می‌شود. {۲۸}

کار دکتر تاملجنوویک و دکتر شاو روی بافت مغز دو زن جوانی که پس از واکسیناسیون گارداسیل فوت کرده بودند از نظریه تقلید مولکولی حمایت می‌کند. {۲۹} این دو زن، علایم «واسکولیت مغزی» داشتند که شبیه به دیگر عوارض ناخواسته‌ای است که پس از گارداسیل گزارش شده‌اند. {۳۰} به ادعای این دو پزشک، نمونه‌های بافت مغز این زنان نشان می‌داد: «شواهد قوی مبنی بر واسکولیت خودایمنی در اثر آنتی‌بادی‌های HPV ۱۶ L1 دارای واکنش متقاطع که به دیواره رگ‌های خونی مغز پیوند خورده‌اند وجود دارند. ... علاوه بر این، شواهد آشکاری از وجود ذرات HPV ۱۶ L1 در عروق مغزی

۱. cerebral vasculitis

به چشم می‌خورند که نشان می‌دهند برخی از ذرات HPV ۱۶ L۱ به جداره رگ‌های خونی متصل شده‌اند... در مقابل اما آنتی‌بادی‌های HPV ۱۸ L۱ به رگ‌های خونی مغز یا هیچ بافت عصبی دیگری متصل نشده‌اند.» {۳۱}

آن‌ها آنتی‌بادی‌های تایپ HPV ۱۶ از جنس به‌کاررفته در واکسن را پیدا کردند که احتمالاً به وسیله ماکروفاژها به مغز و بافت طحال انتقال داده می‌شدند. این آنتی‌بادی‌ها بعد از مرگ هم در این بافت‌ها باقی می‌مانند. در نمونه بافت‌های مغز هم علایمی از «فرآیندهای ایمنی بیماری‌زا» یافت شدند. {۳۲} به عبارت دیگر، دانشمندان دریافتند که آنتی‌بادی‌های ضد HPV ۱۶ از سد خونی-مغزی عبور کرده‌اند و این می‌تواند باعث واکنش‌های خودایمنی شود.

تلاش برای آرام کردن نگرانی عموم مردم درباره تقلید مولکولی

جنجال بر سر ارتباط تقلید مولکولی، بیماری خودایمنی و واکسن‌های HPV دارد بالا می‌گیرد. اواخر تابستان ۲۰۱۷ بیمارستان کودکان فیلادلفیا ظاهراً در پاسخ به توجه رسانه‌ها، ویدئویی از دکتر پل آفیت {۳۳} واکسن‌شناسی که با صنعت و دولت ارتباط دارد را بارگذاری کرد. دکتر آفیت ضمن رد نگرانی‌ها درباره تقلید مولکولی، ادعا کرد واکسن HPV

«... رسماً روی بیش از یک میلیون نفر مطالعه شده و مشخص شده هیچ کدام از اثرات جانبی را که مردم نگرانش هستند بروز نمی‌دهد؛ به ویژه بیماری‌های خودایمنی که فکر

می‌کنم بیش از دیگر بیماری‌ها توجه رسانه‌ها را به خود جلب کرده است. از این رو اجازه دهید توضیح دهم که {تقلید مولکولی} نه فقط باعث این مشکلات نشده بلکه اصلاً معنی ندارد که عامل آن‌ها باشد. {۳۴}

دکتر اوفیت در این ویدئو توضیح می‌دهد تقلید مولکولی زمانی اتفاق می‌افتد که «پروتئینی در آن واکسن وجود داشته باشد که از یک پروتئین روی سطح سلول‌های شما تقلید کند.» {۳۵} او ادعا می‌کند: «واکسن HPV از هیچ یک از گونه‌های پروتئین موجود در بدن انسان تقلید نمی‌کند و از این رو معنی ندارد که باعث بروز این مشکل شده باشد.» {۳۶} دکتر اوفیت در اینجا می‌پذیرد که تقلید مولکولی به لحاظ نظری امکان‌پذیر است، ولی نه در مورد واکسن HPV. او مخالف تحقیقات منتشرشده درباره تقلید مولکولی، خود ویروس پاپیلومای انسانی و واکسن‌های HPV است.

در چندین سال گذشته پژوهشگران گفته‌اند که همخوانی‌های زیادی بین HPV و پروتئین‌های انسانی وجود دارد که فقط ده‌ها نقطه آن روی پروتئین HPV ۱۶ L1 قرار دارند. {۳۷} پروتئین HPV ۱۶ L1 در همه واکسن‌های HPV که این روزها در بازار به چشم می‌خورند وجود دارد. علاوه بر این، بسیاری از این همخوانی‌ها در مناطقی از پروتئین‌ها یافت می‌شوند که در تنظیم عملکردها دخالت دارند؛ مناطقی که اگر مختل شوند، می‌توانند خودایمنی {۳۸} و اختلالات قلبی {۳۹} به وجود بیاورند.

تحقیق، این را هم نشان داده که بین پپتیدها در انسان و HPV خصوصاً در بسیاری از تایپ‌های HPV موجود در گارداسیل ۹

ارتباط وجود دارد. {۴۰} پژوهشگران در مطالعه‌ای که سال ۲۰۱۷ انجام گرفت به دنبال آن بودند که مشخص نمایند آیا HPV می‌تواند عامل کمکی در بروز لوپوس ناشی از تقلید مولکولی باشد؟ {۴۱} آنان نتیجه گرفتند شواهد کافی وجود دارند که از این فرضیه حمایت می‌کنند. آنان توصیه کردند واکسن‌ها در آینده باید طوری طراحی شوند که از واکنش متقاطع با پپتیدهای واکسن جلوگیری کنند چرا که این نوع واکنش می‌تواند موجب لوپوس در فرد میزبان شود. {۴۲}

دکتر اوفیت در ادامه گفت: «خود ویروس پاپیلومای انسانی که تایپ وحشی و طبیعی این ویروس است، باعث خودایمنی نمی‌شود و از این رو معنی ندارد این واکسن باعث خودایمنی شود.» {۴۳} او این را هم افزود که چون عفونت طبیعی «که ویروس در آن، هزاران بار خودش را تکثیر می‌کند، بیشتر از واکسن، باری سنگینی روی دوش سیستم ایمنی شما می‌گذارد، پس معنی ندارد واکسن موجب خودایمنی شود.» {۴۴} دکتر اوفیت به تحقیق علمی اخیری که ناقض ادعای اوست اشاره نکرد. عفونت طبیعی HPV شاید در ایجاد بیماری‌های خودایمنی همچون لوپوس به عنوان یک عامل نقش داشته باشد. {۴۵} به عنوان یک قاعده کلی می‌توان گفت عفونت‌های طبیعی ناشی از HPV موجب یک پاسخ ایمنی آنتی‌بادی ضعیف می‌شوند ولی واکسن، پاسخ بسیار قوی‌تری ایجاد می‌کند. اظهارات دکتر اوفیت نه تنها با تحقیقات هم‌تادآوری شده همخوانی ندارند بلکه به این مساله نمی‌پردازند که آیا واکنش آنتی‌بادی شدید ناشی از واکسن HPV می‌تواند باعث واکنش‌های ایمنی شود

که به خودایمنی و دیگر عوارض ناخواسته منتهی شوند؟ {۴۶} بسیاری از دانشمندان اینک بر این باورند که باید نگران اثرات بلندمدت واکنش ایمنی آنتی‌بادی فوق‌العاده قوی باشیم که به ویژه در نونهالان رخ می‌دهد. مسلماً تحقیقات بیشتری باید انجام شوند اما اتخاذ یک رویکرد تقلیل‌گرایانه مانند آنچه که دکتر اوفیت انجام داده است، می‌تواند این تلقی را ایجاد کند که این یک مساله حل‌شده علمی است در حالی که در واقعیت، کاملاً عکس این مطلب صادق است.

پژوهشگران واکسن HPV می‌پرسند آیا می‌توان واکسن بهتری ساخت؟

دسامبر ۲۰۰۸ چندین نهاد فدرال ایالات متحده از جمله FDA و NIH یک کارگاه در مورد آدجوانتهای واکسن برگزار کردند. در این کارگاه، دکتر جس گودمن از FDA در این باره سخن گفت که آیا دانشمندان می‌توانند واکسن‌هایی بسازند که وابستگی کمتری به آدجوانتهای داشته باشند؟ {۴۷} در آینده ممکن است این مساله در مورد واکسن HPV و دیگر واکسن‌های DNA میسر شود. تحقیقات جدید به دنبال ساخت واکسن‌هایی هستند که فاقد تطابق بین پروتئین‌های انسان و ویروس باشند و به همین دلیل، خطر واکنش متقاطع را کاهش داده و شاید حتی نیاز به هر آدجوانتهای را هم برطرف نمایند. اگر پپتیدهای موجود در واکسن، برای بدن انسان کاملاً خارجی باشند، خودشان به تنهایی موجب یک واکنش ایمنی شدید می‌شوند. {۴۸}

در سال ۲۰۱۷ مرکز تحقیقات سرطان آلمان موسوم به DKFZ اعلام کرد یک واکسن HPV پایدار با دما ساخته که هدف اولیه آن، استفاده در کشورهای فقیر است. این واکسن بر پروتئین‌های پوشش HPV استوار شده و در آن به جای VLP از پروتئین L۲ استفاده می‌شود. ادعا شده این واکسن نسبت به واکسن‌های موجود، هزینه کم‌تر و قدرت مراقبت بیشتری دارد چون به ادعای این پژوهشگران، پروتئین L۲ در همه تایپ‌های سرطان‌زای HPV یکسان است. اطلاعات موجود بر نتایج پیش‌بالینی استوار شده‌اند. طراحی کارآزمایی‌های بالینی این واکسن صورت گرفته ولی تا انجام آن راه درازی در پیش است. معلوم نیست نتیجه چه باشد یا اصلاً آیا این واکسن خواهد توانست هیچ کدام از خطرات واکنش متقاطع در واکسن‌های موجود را برطرف نماید؟ {۴۹}

بیماری‌های خودایمنی همچنان در بین جدی‌ترین مشکلات گزارش‌شده در ارتباط با واکسن‌های HPV قرار دارند. تحقیقات دارند نقش واکسن HPV در بروز وضعیت‌های خودایمنی و دیگر وضعیت‌های جدی را مشخص کرده و افرادی را که بیش از همه مستعد آسیب هستند شناسایی می‌کنند. ضروری است پزشکان بیاموزند که چگونه واکنش‌های خودایمنی ناشی از واکسن‌های HPV را تشخیص داده و درمان نمایند.

فصل بیست و سوم

پیامدهای نادیده گرفته شده واکسن HPV

«شیطان در جزئیات است»، ضرب‌المثلی قدیمی است که مطمئناً در موضوع واکسن‌های HPV صدق می‌کند. ایمنی و اثربخشی آن‌ها نه فقط تابع کارآزمایی‌های بالینی خوب (به شکلی که قبلاً ذکر کردیم) بلکه تابع اطلاعات دقیق از آزمایش‌ها، انتقال، شیوع، جایگزینی تایپ و رابطه علت و معلولی این ویروس است. از این رو در این فصل که به شدت علمی است، اطلاعات کنونی درباره این ابعاد این ویروس و این واکسن را بازبینی می‌کنیم. این اطلاعات نشان می‌دهند زیست‌بوم انسانی چقدر پیچیده است و منافع و مضرات واکسن HPV چقدر نامشخص هستند.

خط‌مشی‌های جدید غربالگری: دفعات کمتر غربالگری و برچیده شدن تست‌های پاپ؟

در فصل چهارم درباره غربالگری دهانه رحم به صورت کلی بحث کردیم و به دغدغه‌هایی پرداختیم که می‌گفتند آیا زنان پس از

واکسیناسیون HPV به غربالگری ادامه می‌دهند؟ حالا به تغییر در خط‌مشی‌هایی می‌پردازیم که می‌توانند روی سلامتی اثر بگذارند. خط‌مشی‌های فعلی غربالگری دهانه رحم روی موج تغییر هستند. برخی از خوانندگان شاید روزهایی را به خاطر بیاورند که استفاده از تست‌های پاپ رایج بود. هیچ کس از این تست‌ها خوشش نمی‌آمد ولی بخش پذیرفته‌شده مراقبت‌های سالانه زنان و زایمان به شمار می‌رفتند. آن روزها گذشته‌اند. برای یک زن معمولی به تناسب سن و دیگر مولفه‌ها، این تست‌ها جای خود را به تست‌هایی در بازه‌های زمانی بین ۳ تا ۵ سال داده‌اند. سن آغاز غربالگری هم فارغ از فعالیت جنسی، ۲۱ سال است. {۱} امروزه، تست‌های جدیدتر RNA و DNA متعلق به HPV دارند جایگزین یا به همراه تست‌های پاپ استفاده می‌شوند. {۲} این تست‌های جدیدتر که در آن‌ها نیز مثل تست‌های پاپ از سواب برای نمونه‌برداری از رحم استفاده می‌شود، ویروس پاپیلومای انسانی را تشخیص می‌دهند. تست‌های پاپ، رشد غیرعادی سلول‌های دهانه رحم را فارغ از اینکه به HPV مربوط باشند یا خیر، تشخیص می‌دهند.

بعضی کارشناسان، طرفدار دفعات کمتر استفاده از تست‌های پاپ هستند زیرا این خطر هست که مثلاً با نمونه‌برداری یا برطرف کردن رشد غیرعادی سلول در حالی که به احتمال زیاد، مشکل خود به خود برطرف می‌شود، درمان تهاجمی‌تر شود. استدلال آنان این است که نه تنها تشخیص بیش از حد و درمان بیش از حد از نظر عاطفی دشوار است بلکه درمان‌های تهاجمی ممکن است باعث آسیب غیرضروری به دهانه رحم و مشکلات مربوط به خطر بارداری در آینده نیز بشوند. {۳}

این کارشناسان می‌گویند غربالگری هر سه تا پنج سال برای تشخیص و درمان هر مشکل جدی کفایت می‌کند. در مقابل، عده‌ای از پزشکان و بیماران مخالف این ادعا هستند و مرتب دست به غربالگری می‌زنند چرا که معتقدند منطق صحیح پشت این تغییرات در سیاست‌گذاری، کاستن از هزینه‌هاست نه سلامتی. {۴}

در مورد تست‌های جدیدتر RNA و DNA این ویروس، اختلاف نظر هست. یک تحقیق مروری که اخیراً به وسیله همیاری کاکرین انجام گرفت هرچند مضرات و منافع تست‌های پاپ و تست HPV DNA را پذیرفته است اما به صورت کلی طرفدار تست HPV DNA است. با این حال این گزارش می‌گوید: «به شواهد به دست آمده از مطالعات دارای چشم‌انداز بلندمدت نیاز است تا پیامدهای بالینی نسبی این تست‌ها مشخص شوند.» {۵} منتقدین تست‌های جدید HPV اعتقاد دارند این تست‌ها به اندازه کافی حساس نیستند و ممکن است به نتایج منفی غلط ختم شوند. با پیشرفت رشد غیرعادی سلول‌های دهانه رحم، ممکن است مقدار ویروس موجود در این تست، کمتر و کمتر شود. این یعنی تست HPV باید بسیار حساس باشد تا بتواند فقط تعداد اندکی رونوشت DNA متعلق به HPV را در یک سلول خصوصاً در ضایعات مرحله آخر شناسایی نماید. {۶} مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۵ منتشر شد به تجزیه و تحلیل نتایج غربالگری روی بیش از ۲۵ هزار زن پرداخته و نتیجه گرفته بود که حدود ۲۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم، اگر فقط تست HPV DNA بدهند ممکن است به نتایج منفی غلط برسند. از نظر آنان استفاده همزمان از تست پاپ و تست HPV بسیار موثر است. {۷}

به نظر می‌رسد کنار گذاشتن تست‌های پاپ، خطر عدم تشخیص برخی وضعیت‌های پیشاسرطانی و سرطانی را به همراه داشته باشد؛ خصوصاً آن مواردی که ربطی به HPV ندارند. در مقاله سال ۲۰۱۴ ژائو^۱ و همکاران آمده که مطالعات نشان داده‌اند سرطان‌های دهانه رحم HPV منفی وجود دارند. {۸} این یافته‌ها از این ایده پشتیبانی می‌کنند که باید به استفاده همزمان از هر دو تست پاپ و HPV ادامه داد چرا که وقتی فقط یکی از این تست‌ها انجام شوند، ممکن است برخی موارد بیماری دهانه رحم تشخیص داده نشوند. از آنجا که ظاهراً فقط عفونت‌های مستمر HPV هستند که منجر به رشد غیر عادی سلول و احتمال بروز سرطان دهانه رحم می‌شوند، تست‌های HPV DNA می‌توانند در ارزیابی نتایج دقیق و مختص یک تایپ خاص این ویروس برای ردیابی استمرار عفونت، ایده‌آل باشند. این تست‌های HPV DNA معمولاً نتایج مختص HPV ۱۶ و HPV ۱۸ را به دست می‌دهند ولی نتایج دیگر تایپ‌های ویروس، نتایجی مخلوط از دیگر تایپ‌های پرخطر HPV هستند که بعضی از آن‌ها در گارداسیل ۹ وجود دارند و بعضی وجود ندارند. {۹} این می‌تواند بدان معنی باشد که اگر یک پزشک، بیماری را که واکسن HPV زده و نتیجه تست HPV DNA او در نتایج مخلوط، مثبت شده است معاینه کند، نمی‌تواند بفهمد که آیا این بیمار به شکست احتمالی واکسن دچار شده است (یعنی با تایپی از ویروس آلوده شده که در این واکسن یافت می‌شود) و همچنین آیا تکرار نتیجه

۱. Zhao

مثبت در تست‌های HPV بعدی برای تایپ‌های مخلوط، به معنی عفونت‌های متوالی با تایپ‌های مختلف این ویروس است یا یک عفونت مستمر با یک تایپ ویروس؟ با توجه به اینکه برخی از این تایپ‌ها در نتایج مخلوط، در زنان آفریقایی‌تبار آمریکا بیشتر به چشم می‌خورند و برخی از این تایپ‌ها حتی در واکسن‌های HPV هم وجود ندارند، این خاص نبودن می‌تواند موجب خطراتی جدی شود.

با این حال و علیرغم نبود داده‌های درازمدت در مورد استفاده از تست‌های جدید DNA و RNA و محدودیت‌هایشان، بسیاری از نهادهای ملی تنظیم مقررات از جمله در ایالات متحده، کانادا، استرالیا و ایرلند تلاش دارند یا تست‌های پاپ را به صورت کامل با تست HPV جایگزین کنند و یا لاقول، تست HPV را به ابزار اصلی غربالگری دهانه رحم تبدیل کنند.^{۱۰}

در سپتامبر ۲۰۱۷ «نیروی ویژه خدمات پیشگیرانه ایالات متحده»^۱ پیش‌نویس توصیه‌هایی را برای زنان بین ۳۰ تا ۶۴ سال صادر کرد. آنان توصیه‌های مربوط به زنان جوان‌تر و مسن‌تر از این بازه سنی را تغییر نداده بودند. توصیه این بود که تست همزمان پنج ساله، کنار گذاشته شود و زنان ۳۰ تا ۶۴ ساله یا هر سه سال یک بار تست پاپ بدهند یا هر پنج سال یک بار تحت آزمایش HPV DNA قرار بگیرند. {۱۱} تعدادی از این سازمان‌ها از موضع خود عقب نشستند و گفتند تست همزمان اهمیت دارد و زنانی که از خدمات پزشکی کافی برخوردار نیستند خصوصا زنان لاتین‌تبار و آفریقایی‌تبار

آمریکا اگر بیمه، هزینه‌ها را بر عهده نگیرد شاید تست کافی دریافت نکنند. {۱۲} منتقدین می‌گفتند توصیه‌های این نیروی ویژه، سوگیری نژادی دارند و بر اطلاعات کشورهای بنا شده‌اند که بخش عمده جمعیتشان سفیدپوست است. این توصیه‌ها ممکن است زنان اقلیت‌ها را به صورت خاص در معرض خطر قرار دهد. {۱۳}

استرالیا با اتخاذ یک موضع قوی در طرفداری از تست‌های DNA در دسامبر ۲۰۱۷ در قالب بخشی از فرآیند غربالگری خط اول خود، تست‌های پاپ را کنار گذاشت. در عوض قرار شد زنان استرالیایی ۲۵ تا ۷۴ ساله هر پنج سال یک بار فقط آزمایش HPV DNA بدهند. {۱۴} فقط وقتی که تست DNA نتیجه مثبت بدهد، آزمایشگاه برای یافتن سلول‌های غیرعادی، روی همان نمونه گرفته‌شده، تست پاپ انجام خواهد داد. {۱۵}

غربالگری در کشورهای فقیر

در مورد غربالگری و درمان در کشورهای فقیری که حتی به مراقبت‌های اولیه زنان هم دسترسی ندارند چطور؟ با اینکه زنان در این کشورها با موانع زیادی روبرو هستند، گزینه‌های خلاقانه‌ای رواج یافته‌اند که چندان نیاز به فناوری ندارند. تست‌های پاپ گران نیستند ولی زیرساخت پزشکی در بعضی مناطق چنان ضعیف است که رساندن نمونه‌ها به یک آزمایشگاه امکان‌پذیر نیست. در بسیاری از کشورها پاتولوژیست‌های دارای صلاحیت برای تفسیر نمونه‌ها به تعداد کافی وجود ندارند. یکی از امیدوارکننده‌ترین گزینه‌ها در کشورهای فقیر، بررسی

چشمی با استیک اسید یا همان سرکه است که از آن با عنوان VIA یاد می‌شود. سازمان بهداشت جهانی از سال ۲۰۰۵ تا سال ۲۰۰۹ یک طرح تبیین VIA را در چندین کشور فقیر به اجرا گذاشت. تعدادی از کشورها نیز در حال حاضر برنامه‌های VIA را تصویب کرده‌اند. {۱۶} VIA ارزان و آسان است و به پزشکان عمومی، پرستاران، ماماها و دیگران اجازه می‌دهد غربالگری دهانه رحم انجام دهند. {۱۷} حتی برنامه‌های نصب‌شده روی تلفن‌های همراه هم به پزشکان کلینیکی این اجازه را می‌دهند که تصاویر با کیفیت بالایی از ضایعات دهانه رحم تهیه کرده و از کارشناسان مشورت بگیرند. {۱۸}

اگر در یک درمانگاه، امکان کرایوتراپی^۱ (سرمدارمانی) وجود داشته باشد، متخصصین درمان می‌توانند این ضایعات را همان روز منجمد کنند. سرمدارمانی نیازمند تجهیزات گران‌قیمت نیست و برخلاف بسیاری از روش‌های درمانی تخصصی در کشورهای ثروتمند، پزشکان عمومی هم می‌توانند آن را انجام دهند. {۱۹} دیگر روش‌های غربالگری، این امکان را برای زنان به وجود می‌آورند که در خانه با استفاده از یک کیت سواب از رحم خود برای تست DNA نمونه‌برداری کنند. {۲۰} این گزینه شاید به غلبه بر موانع پیش رو از قبیل دوری مسافت تا درمانگاه، کمبود کادر درمان و همچنین موانع فرهنگی کمک کند. {۲۱} در استرالیا، در برخی از جمعیت‌ها که هرگز غربالگری انجام نمی‌شود یا میزان غربالگری، کم است نمونه‌برداری به وسیله خود فرد به عنوان یک گزینه استفاده می‌شود. با این حال، اطلاعات این برنامه

۱. cryotherapy

غریبالگری جدید می‌گویند نمونه‌برداری به وسیله خود فرد به اندازه ۷۰ درصد نمونه‌برداری پزشکی، اثربخش است. {۲۲} در حال حاضر، نوآوری‌های کم‌هزینه، این امکان را به وجود آورده‌اند که در مقایسه با قبل، زنان بیشتری غریبالگری شوند. در کشورهای فقیر، تشخیص سرطان در مرحله آخر، یک مشکل جدی است و باعث بالا رفتن نرخ مرگ و میر می‌شود. درمان حتی وقتی در دسترس قرار داشته باشد، در سرطان‌هایی که در مرحله آخر خود هستند، شاید چندان اثربخش نباشد. برنامه‌هایی مانند آنچه در تانزانیا برای آموزش دستیاران مردمی بهداشتی برای ثبت سوابق پزشکی و شناخت علایم و نشانه‌های سرطان‌های مختلف از جمله سرطان دهانه رحم در حال اجراست، اهمیت دارند. یک برنامه آزمایشی در روستاهای تانزانیا نشان داد با یک سرمایه‌گذاری مالی نسبتاً کم و اندکی آموزش، این دستیاران می‌توانند مرحله سرطان را تنزل دهند؛ به این معنی که سرطان را در مراحل زودتری شناسایی کنند و از این رو حتی با وجود منابع درمانی فعلی، احتمال رسیدن به نتایج مثبت را افزایش دهند. {۲۳} در این برنامه آزمایشی، سرطان دهانه رحم و سرطان پستان، بالاترین نرخ تنزل مرحله را داشتند و احتمال ابتلا به سرطان دهانه رحم قبل از آنکه بر اساس آزمایش تشخیص داده شود بر اساس سوابق پزشکی تشخیص داده شد. {۲۴}

راه‌حلی‌هایی طبیعی نیز برای سرعت گرفتن بهبودی از عفونت‌های HPV و درمان سرطان دهانه رحم وجود دارند.

چندین مطالعه نشان داده‌اند کورکومین^۱ اثر مفیدی روی سلول‌های سرطانی دهانه رحم دارد و آنکوپروتئین‌های E۶ و E۷ در خطوط سلولی سرطان HPV را فروتنظیم^۲ می‌کند. {۲۵} دانشمندان مشغول بررسی این نکته هستند که چگونه دوزهای کافی کورکومین را به روشی مناسب وارد بدن نمایند. یک ترکیب موجود در قارچ شیتاکه^۳ هم امیدوارکننده است. محققین «مرکز دانش بهداشتی دانشگاه تگزاس»^۴ مشغول مطالعات پیشابالینی و کارآزمایی‌های بالینی {۲۶} روی این ماده طبیعی بوده‌اند. در مطالعه کوچکی که روی زنان HPV مثبت انجام گرفت مشخص شد این ترکیب، عفونت‌های HPV را پس از سه تا شش ماه درمان کاهش داده یا از بین می‌برد. {۲۷} علاوه بر این، پژوهشگران دارند ترکیبی را در سیاهدانه برای درمان سرطان دهانه رحم مطالعه می‌کنند. {۲۸} نکته پایانی هم اینکه همانطور که در فصل چهارم اشاره کردیم، تغذیه ضعیف، عامل خطر برای ابتلا به سرطان دهانه رحم است همان طور که بعضی تغییرات ژنتیکی از قبیل پلی‌مورفیسم‌های ۵ MTHFR که روی نحوه سوخت‌وساز بعضی مواد مغذی در بدن اثر می‌گذارند چنین عامل خطری هستند. {۲۹} دانشمندان مشغول بررسی این نکته هستند که آیا برخی مواد مغذی کلیدی از جمله فولات یا اسید فولیک، ویتامین بی

۱. Curcumin: ماده رنگی زردچوبه (م)

۲. Downregulate: کاهش حساسیت به یک دارو یا دیگر مواد شیمیایی با کاستن تعداد یا چگالی

(گیرنده‌های روی سطح سلول (م)

۳. shiitake mushrooms

۴. University of Texas Health Science Center

۵. polymorphisms

۱۲ و سلنیوم می‌توانند کاری فراتر از کاهش ریسک انجام دهند و آیا با پسرقت انواع CIN در ارتباط هستند؟ {۳۰} دانشمندان برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم یا معکوس کردن روند ابتلا به آن باید به تحقیق بر روی این گزینه‌های کم‌هزینه که وابستگی کمتری به فناوری دارند ادامه دهند.

اگر گارداسیل زده‌اید باید گارداسیل ۹ هم بزنید؟

در ایالات متحده، گارداسیل ۹ جایگزین گارداسیل شده و احتمالاً در سال‌های آینده در بسیاری از کشورهای دیگر هم استفاده شود. آیا کسانی که گارداسیل زده‌اند باید گارداسیل ۹ هم بزنند تا در برابر ۵ تایپ پرخطر دیگر HPV که در این واکسن جدید وجود دارند نیز مراقبت شوند؟ این کار شاید از نظر عده‌ای سطحی به نظر برسد ولی انجام آن از توصیه‌های CDC هم فراتر رفته است. علاوه بر این در کارآزمایی‌های بالینی گارداسیل ۹ مشخص شد سطح آنتی‌بادی زنان و دخترانی که ابتدا گارداسیل و سپس گارداسیل ۹ دریافت کرده بودند در مقایسه با کسانی که فقط گارداسیل ۹ دریافت کرده بودند، کمتر بوده است. {۳۲} از آنجا که سطح آنتی‌بادی مرتبط با مراقبت از عفونت HPV تعیین نشده است {۳۳} نمی‌توان ادعا کرد کسانی که هر دو سری واکسن را زده‌اند در مقابل تایپ‌های جدید مراقبت می‌شوند. کسانی که می‌خواهند گارداسیل ۹ هم بزنند باید بدانند ۲ یا ۳ دوز گارداسیل ۹ دریافت خواهند کرد که AAHS موجود در آن بیش از دو برابر گارداسیل است. شواهد نشان می‌دهند واکسیناسیون گارداسیل ۹ برای دختران و پسرای که گارداسیل زده‌اند منفعت کمی دارد و می‌تواند خطراتی هم برایشان داشته باشد.

آیا HPV فقط از طریق جنسی منتقل می‌شود؟

بسیاری از پزشکان و مقامات بهداشت عمومی توصیه می‌کنند کودکان در سنین ۱۱ و ۱۲ سالگی و حتی در ۹ سالگی این واکسن را دریافت کنند چون کودکان در این سن، فعالیت جنسی ندارند. اما همه افراد از جمله کودکان ممکن است از روش‌های دیگری به عفونت HPV مبتلا شوند. اگر بسیاری از کودکان که فعالیت جنسی ندارند در زمان واکسیناسیون، عفونت HPV داشته باشند چه؟ انتقال جنسی را شاید محتمل‌ترین مسیر عفونت HPV دانست که از اواسط قرن نوزدهم در کانون توجه تحقیقات قرار داشته است. {۳۴} ولی این تمام ماجرا نیست. {۳۵}

انتقال غیرجنسی HPV یک دغدغه مهم است. در فصل نهم دیدیم برخی از زنان اگر در زمان واکسیناسیون، آنتی‌بادی HPV یا عفونت HPV داشته باشند ممکن است از نظر ابتلا به ضایعات CIN۲ یا CIN۳ یا ضایعات بدتر از آن پس از واکسیناسیون، در معرض خطر بیشتری قرار داشته باشند. مرک و FDA فرض گرفته‌اند که چون جمعیت هدف ۹ تا ۱۲ ساله معمولاً از نظر فعالیت جنسی، خنثی هستند، پس از نظر HPV هم خنثی هستند. فرض این نهادها این است که مساله اثربخشی منفی در افراد ۱۶ تا ۲۳ ساله که در کارآزمایی‌های بالینی دیده شد، بی‌ربط است. اما این فرض، معیوب است.

برای تعداد اندک دختران ۹ تا ۱۲ ساله‌ای که در کارآزمایی‌های بالینی گارداسیل شرکت کرده بودند، داده‌های تست پاپ یا تست DNA به عنوان مبنا وجود نداشتند و از این دختران فقط آزمایش خون برای آنتی‌بادی گرفته شده بود. این کار، معنی‌دار

است چون این دختران، خردسال‌تر از آن بودند که بتوانند آزمایش‌های مربوط به زنان را بدهند. با این حال، آزمایش خون نشان می‌داد بعضی از این کودکان در کارآزمایی بالینی، همان موقع یعنی قبل از واکسیناسیون هم آنتی‌بادی HPV داشتند. {۳۶} هیچ کس در مرک یا FDA در زمان بحث‌های پیش از صدور مجوز، نگران این نتایج مثبت آنتی‌بادی نبود. ما نمی‌دانیم آیا کودکانی که در زمان واکسیناسیون، HPV مثبت بودند یا عفونت قبلی داشتند، اکنون با خطر بیشتری برای پیشرفت این بیماری جدی روبرو هستند؟ به ویژه اینکه این کودکان در معرض تغییرات هورمونی قرار دارند که اثرات آن چندان شناخته نشده‌اند. با این حال و همان طور که در فصل نهم دیدیم، FDA توصیه به پیش‌غربالگری نکرد و حتی بعضی از سازمان‌ها پا را از این هم فراتر گذاشتند و علیه غربالگری حرف زدند. حتی این امکان برای والدین وجود ندارد که بتوانند قبل از واکسیناسیون، آنتی‌بادی‌های HPV را بررسی کنند چون هیچ آزمایش خون آنتی‌بادی HPV تجاری در دسترس نیست. ما از اثرات درازمدت اثربخشی منفی HPV در کودکان اطلاع نداریم.

انتقال به نوزادان و کودکان

شاید بتوان رایج‌ترین روش غیرجنسی انتقال HPV را «انتقال عمودی»^۱ از مادران آلوده به نوزادان در زمان تولد دانست. گرچه این نوع انتقال به راحتی امکان‌پذیر است، برخی از مطالعات

1. vertical transmission

نشان داده‌اند انتقال از مادر به کودک، نادر است (بین ۱ تا ۵ درصد) ولی دیگران این نوع انتقال را شایع (بین ۴۰ تا ۸۰ درصد) می‌دانند. {۳۷} بعضی از کودکانی که از مادران آلوده متولد می‌شوند حتی عفونت‌های مستمر HPV دارند. {۳۸} دانشمندان، هم در شیرپستان و هم در مایع درون رحم در زمان بارداری، HPV را شناسایی کرده‌اند. {۳۹}

عفونت‌های HPV در واقع می‌توانند در کودکان و بزرگسالان، شایع باشند. در سال ۲۰۱۶ بوکوپولو و همکارانش نتایج مطالعه‌ای روی ۹۵ کودک و نوجوان ۲ تا ۲۱ ساله را گزارش کردند که نشان می‌داد ۳۷/۹ درصد از کودکان و بزرگسالان، عفونت HPV در مجرای تناسلی دارند که ۲۸/۶ درصد از افراد ۱۱ تا ۱۹ ساله فاقد فعالیت جنسی و ۳۴/۵ درصد از افراد ۲ تا ۱۰ ساله را در بر می‌گیرد. نویسندگان نتیجه گرفته بودند: «بالا بودن درصد زنانی که تجربه رابطه جنسی نداشته‌اند ولی در مجرای تناسلی خود عفونت HPV دارند نشان می‌دهد یک روش انتقال غیرجنسی اساسی وجود دارد زیرا عفونت‌های HPV کم‌خطر و پرخطر، در دخترانی که سابقه سوءاستفاده جنسی یا فعالیت جنسی نداشته‌اند رایج است.» {۴۰} آنان روش‌های انتقال غیرجنسی زیادی را به عنوان یک احتمال برای نحوه آلودگی این کودکان به HPV مطرح کردند که از جمله آن‌ها عبارتند از: خودتلقیحی (مثلا انتقال از دست‌ان فرد به مجرای تناسلی او) و انتقال غیرجنسی بین افراد (یعنی از فرد مراقب کودک به او). {۴۱} نویسندگان قبول دارند که این مطالعه، سوالات زیادی را درباره

اثر این عفونت‌های اوایل زندگی بر خطر ابتلا به سرطان در آینده، بی‌جواب گذاشته است. دانشمندان هنوز نمی‌دانند این عفونت‌ها چه مدت طول می‌کشند، آیا این عفونت‌های اوایل زندگی از افراد در مراحل بعدی عمر مراقبت می‌کنند و معنی این داده‌ها برای سلامت رحم چیست.

مقامات بهداشت عمومی، واکسیناسیون HPV برای نونهالان را تایید می‌کنند چون در کارآزمایی‌های بالینی، این گروه سنی در مقایسه با افراد مسن‌تر، واکنش آنتی‌بادی قوی‌تری از خود نشان دادند. به نظر می‌رسد این توصیه هم روی این باور استوار شده که رابطه جنسی، ضرورتاً تنها بردار عفونت HPV است. مطالعاتی که وجود عفونت HPV در کودکان خردسال را نشان می‌دهند، این فرض را به فرضی ناقص تبدیل می‌کنند. {۴۲}

میزان شیوع HPV

اینکه یک زن ممکن است به چه تایپ‌هایی از HPV آلوده شود تابع عوامل مختلف از جمله محل زندگی و نژاد اوست. {۴۳} از آنجا که تایپ‌های HPV هزاران سال است که با انسان همزیستی دارند، این امکان وجود دارد که در مناطق مختلف، الگوهای مختلفی شکل گرفته باشند. از آنجا که شیوع یک تایپ می‌تواند اثر بزرگی روی نحوه عملکرد واکسن داشته باشد، واکسن‌های ایده‌آل باید با جمعیتی که آن‌ها را دریافت می‌کنند تناسب داشته باشند. اما واکسن‌های HPV عملاً لباس تک‌سایزی هستند که به تن افرادی با قامت‌های مختلف دوخته شده‌اند. دانشمندان دریافته‌اند که از حداقل

دویست تایپ شناخته شده ویروس، بین دوازده تا هجده تایپ آن می‌توانند در انسان‌ها سرطان‌زا باشند. {۴۴} به ویژه باید به این نکته توجه داشت که دانشمندان برآورد می‌کنند تایپ‌های HPV ۱۶ و HPV ۱۸ با حدود ۷۰ درصد سرطان‌ها در جهان مرتبط هستند در حالی که شیوع HPV و میزان سرطان‌های مرتبط با HPV در نقاط مختلف جهان، متفاوت هستند. {۴۵} اما تمرکز روی تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ می‌تواند برخی زنان را در معرض خطر عفونت ناشی از دیگر تایپ‌ها قرار دهد.

حتی در ایالات متحده، شیوع HPV و تایپ‌هایی از آن که مرتبط با سرطان دهانه رحم هستند با نژاد، قومیت و محل زندگی تغییر می‌کنند. {۴۶} احتمال تشخیص ابتلا به سرطان دهانه رحم و مرگ ناشی از آن در زنان لاتین‌تبار بیش از همه است. زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی نیز رتبه بعد را به خود اختصاص داده‌اند. {۴۷} موارد مرگ ناشی از سرطان دهانه رحم در میان زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی، دو برابر زنان قفقازی است و این در حالی است که حتی برخی منابع گزارش کرده‌اند که هر دو گروه، نرخ غربالگری تقریباً یکسانی دارند. {۴۸}

فرضی وجود دارد که می‌گویند عوامل خطر عفونت غیر HPV (همه آن عواملی که در فصل چهارم بررسی کردیم) تفاوت نرخ ابتلا به سرطان دهانه رحم در نژادها و قومیت‌های مختلف را توضیح می‌دهند. حداقل یک مطالعه وجود دارد که این فرض را به چالش می‌کشد. {۴۹} گرچه این عوامل، بی‌تردید نقش ایفا می‌کنند، تفاوت‌های موجود در تایپ‌های HPV که در ضایعات زنان نژادهای مختلف یافت می‌شوند، می‌توانند

سرنخ‌های جدید مهمی به دست بدهند. پژوهشگران این سوال را مطرح می‌کنند که چرا این تفاوت‌ها در تایپ‌های HPV در جمعیت‌های مختلف وجود دارند و معنی آن‌ها برای واکسیناسیون HPV از یک نوع برای همه {لباس تک‌سایز} چیست؟ {۵۰}

مطالعه کوچکی که در دانشگاه دوک^۱ انجام شد نشان داد شیوع HPV ۱۶ و HPV ۱۸ در ضایعات پیشاسرطانی زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی در مقایسه با زنان قفقازی کمتر است. {۵۱} در واقع این دو گروه، تایپ‌های HPV بسیار متفاوتی در ضایعات پیشاسرطانی اولیه و در ضایعات مراحل بعدی دارند. {۵۲} این تفاوت الگوها شاید به توضیح این مطلب کمک کند که چرا زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی در معرض خطر بیشتری هستند. پژوهشگران دارند روی چند نظریه کار می‌کنند. فارغ از اینکه چه توضیحی برای این اختلافات ارائه شود، همچنان سه تایپ از شش تایپ شایع‌تر HPV در زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی دارای ضایعات پیشاسرطانی مرحله آخر یعنی تایپ‌های ۳۵، ۶۶ و ۶۸ در هیچ یک از واکسن‌های HPV وجود ندارند. {۵۳}

در سال ۲۰۰۸ محققین اسپانیایی نتایجی را منتشر کردند که پیامدهای واکسن‌های HPV از سنخ یک نوع برای همه {لباس تک‌سایز} در زندگی واقعی را نشان می‌دادند. {۵۴} آنان متوجه شدند در ۴۲/۷ درصد از زنانی که آزمایش CIN۲ و CIN۳ داده بودند، HPV ۱۶ یا HPV ۱۸ وجود دارد. با این حال HPV ۱۶ و HPV ۱۸ به تنهایی فقط در ۲۸/۲ درصد از موارد بدون عفونت

۱. Duke University

همراه با دیگر تایپ‌های پرخطر یا تایپ‌های پرخطر احتمالی، وجود داشتند. {۵۵} در ۵۵/۸ درصد از موارد، تایپ‌های پرخطر یا پرخطر احتمالی HPV غیر از HPV ۱۶ و HPV ۱۸ در در CINI۲ یا CINI۳ یافت شدند. این پژوهشگران می‌گفتند تایپ‌های پرخطر در کنار HPV ۱۶ و HPV ۱۸ بیشتر یافت می‌شوند و این تفاوت از نظر آماری، مشهود است. {۵۶} علاوه بر این، تست چندین مورد ضایعه نیز برای هر یک از تایپ‌های HPV منفی از آب درآمد. {۵۷}

این اختلافات در شیوع تایپ‌های HPV احتمالا روی اینکه واکسن‌های HPV روی زنان مختلف در سراسر جهان چقدر نتیجه بدهند موثر است و این سوال را پیش می‌کشد که آیا سازندگان باید این اختلافات را لحاظ کنند؟ زمانی که این واکسن‌ها در حال ساخت بودند، مدافعینی همچون پروفیسور مارگارت استانلی^۱ و بیروس‌شناس بریتانیایی پذیرفت که پاسخی برای مساله لحاظ کردن یا نکردن این اختلافات در دست نیست. {۵۸} گرچه تهیه واکسن‌های مختلف به تناسب گروه‌های خاص می‌تواند هزینه‌بردار باشد، اما لاقلاً باید اثربخشی متفاوت این واکسن‌ها در جمعیت‌های مختلف را مورد توجه قرار داد و پایش کرد.

دانشمندان هنوز هم باید کارهای زیادی در این رابطه انجام دهند: آنان باید بدانند چگونه تایپ‌های HPV در جمعیت‌های متنوع و در رشد سرطانی و پیشاسرطانی وجود دارند و حتی باید بفهمند سازوکار دقیق ارتباط HPV با سرطان چیست.

جایگزینی تایپ HPV

واکسن‌های HPV تعداد محدودی از تایپ‌های HPV مرتبط با سرطان دهانه رحم و دیگر سرطان‌ها را هدف قرار می‌دهند. با این حال بسیاری از افراد به اشتباه تصور می‌کنند که این واکسن‌ها از انسان در برابر همه سرطان‌های دهانه رحم و سرطان‌های مرتبط با HPV مراقبت می‌کنند.

خوب است بدانیم عفونت HPV می‌تواند از تایپ‌های HPV غیرواکسنی ناشی شود. علاوه بر این، عفونت‌های همراه با بسیاری از تایپ‌های HPV هم شایع هستند. {۵۹} برای مثال ممکن است یک زن همزمان به عفونت HPV واکسنی و غیرواکسنی مبتلا باشد. روابط بین تایپ‌ها، هم بین یک گونه HPV و هم بین گونه‌ها با همدیگر، پیچیده است. برای مثال، بعضی ترکیبات عفونت همراه با تایپ‌های HPV ممکن است قدرت سرطان‌زایی بیشتری نسبت به بقیه داشته باشند. {۶۰} علاوه بر این، روابط بین تایپ‌های و ساب‌تایپ‌های مختلف HPV باید بیشتر مطالعه شوند چرا که ریشه‌کنی یا کاهش چشمگیر انواعی که هدف واکسن هستند، می‌تواند روی تعادل بوم‌شناختی HPV اثر گذاشته و پیامدهای ناشناخته‌ای به همراه داشته باشد. {۶۱}

از آنجا که واکسن‌های HPV فقط در برابر تعداد محدودی از تایپ‌های HPV از انسان مراقبت می‌کنند، بعضی دانشمندان نگران جایگزینی تایپ هستند. این یعنی چون واکسن از انسان در برابر تایپ خاصی از این ویروس مراقبت می‌کند، ممکن است عفونت‌های ناشی از سایر تایپ‌های ویروس، شایع‌تر شوند.

این تایپ‌هایی که شیوع کمتری دارند، می‌توانند خطرناک‌تر باشند. به عبارت دیگر، شاید آن‌ها کمتر شایع باشند چرا که مهلک‌تر هستند و میزبان را سریع‌تر از بین می‌برند و از این رو انتقال محدودی دارند. وقتی مرک، گارداسیل را وارد بازار کرد، پروفیسور استانلی پذیرفت که جایگزینی تایپ، «یک پرسش بی‌پاسخ دیگر در زمان حاضر است و باید مطالعات بلندمدت روی جمعیت‌های واکسینه‌شده به آن بپردازند.» {۶۲}

در سال ۲۰۰۶ تامس بروکرا رییس وقت «جامعه بین‌المللی ویروس پاپیلوما»^۲ نگرانی خود در مورد جایگزینی تایپ HPV و سرگشتگی درباره نحوه ساخت واکسن را این گونه بیان کرد: «طبیعت از خلا نفرت دارد و زمانی که تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ و ۶ و ۱۱ این ویروس به حداقل برسند، این کنام‌های ۳ زیست‌بومی، تهی خواهند شد و من عمیقاً نگران آن هستم که این کنام‌های زیست‌بومی با تایپ‌های بسیار بسیار مشابه پر شوند. به نظر من ضروری است این پوشش در این واکسن‌ها گسترش یابد. البته ما نمی‌دانیم چون این مطالعات هرگز انجام نگرفته‌اند تا مشخص شود آیا معجونی از ۱۴ تایپ می‌تواند در برابر همه این ۱۴ تایپ به یک اندازه اثربخش باشد و آیا ممکن است آن‌ها با یکدیگر درگیر شوند. ما نمی‌دانیم. فکر نمی‌کنیم مراقبت متقاطع بیشتری از یک تایپ به هر تایپ دیگر حتی تایپ‌های مشابه، وجود داشته باشد. تا به اینجای کار، شواهد این را نشان نداده‌اند.» {۶۳}

۱. Thomas R. Broker

۲. International Papillomavirus Society

۳. niches

کاملاً مشخص بود که کارشناسان اصلی، حتی قبل از ورود اولین واکسن HPV به بازار، نگران جایگزینی تایپ بودند. گرچه شواهد محدودی از «مراقبت متقاطع»^۱ وجود دارند، اما نگرانی بزرگتر آن است که تایپ‌های نادرتر و مرگبارتر که به وسیله واکسن، هدف قرار نگرفته‌اند، شیوع بیشتری پیدا کنند. FDA قبل از صدور تاییدیه گارداسیل، درباره جایگزینی تایپ ابراز نگرانی کرد.^{۶۴} این موضوع در نشست VRBPAC در ماه مه ۲۰۰۶ مورد بررسی قرار گرفت: FDA در ارزیابی خود، آن را یک «دغدغه مهم» دانست.^{۶۵} حضار در این نشست گفتند که مواردی از بیماری ناشی از دیگر تایپ‌های HPV که در کارآزمایی‌های بالینی مشاهده شده‌اند، این امکان را دارند که نتایج اثربخشی GardasilTM را برای تایپ‌هایی از HPV که در واکسن‌ها یافت می‌شوند تضعیف نمایند.^{۶۶} مرک برای رعایت شرط صدور تاییدیه سریع FDA در نامه‌ای به آن نهاد در تاریخ ۸ ژوئن ۲۰۰۶ پذیرفت یک مطالعه پسینی چهارده ساله درباره جایگزینی تایپ را روی همان گروه داوطلبانی که در پروتکل ۰۱۵ ثبت نام کرده بودند، در کشورهای نوردیک^۲ در اروپا انجام دهد. گزارش پایانی مرک درباره پروتکل ۰۱۵ در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۸ به FDA ارسال شد.^{۶۷} بعضی از پژوهشگران می‌گویند جایگزینی تایپ، اتفاق نخواهد افتاد چون تایپ‌های HPV، پایدار هستند. چندین مطالعه نیز می‌گویند این پدیده می‌تواند رخ دهد و باید تحقیق بیشتری صورت بگیرد. تحقیقات

۱. cross-protection

۲. دانمارک، نروژ، سوئد، فنلاند و ایسلند به همراه جزایر فارو، گرینلند و آلند. (م: Nordic countries)

جدید نشان می‌دهند هزاران ژنوم HPV ۱۶ وجود دارند و تعداد اندکی از زنان مبتلا به عفونت HPV ۱۶ توالی‌های HPV ۱۶ DNA یکسانی دارند. {۶۸} این می‌تواند در تعارض با نظریه‌ای باشد که می‌گوید تغییرات تکاملی، اثری روی تایپ‌های HPV ندارند. مطالعه‌ای که فیچر آلمانی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام دادند نشان داد که «نسبت تایپ‌های {پرخطر} HPV که تحت پوشش واکسیناسیون قرار نمی‌گیرند، ممکن است در آینده نزدیک افزایش یابد». البته آنان پیش‌بینی نمی‌کنند که این افزایش، به بروز ضایعات پیشاسرطانی و سرطانی بیشتر ختم شود. {۶۹} علاوه بر این، مطالعه‌ای که سال ۲۰۱۵ با استفاده از داده‌های بازه زمانی ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۲ «پیمایش ملی بررسی بهداشت و تغذیه ایالات متحده»^۲ انجام گرفت نشان داد شیوع تایپ‌های غیرواکسنی پرخطر در زنانی که واکسینه شده‌اند، بیش از زنانی است که واکسن نزده‌اند. {۷۰} هردو مطالعه می‌گویند که واکسن‌هایی که دیگر تایپ‌های HPV را هم پوشش می‌دهند ممکن است جایگزینی تایپ را منتفی سازند {۷۱} ولی هیچ واکسنی وجود ندارد که همه تایپ‌های پرخطر HPV را پوشش دهد.

CDC در نتیجه‌گیری یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ اعلام کرد: «نشانه مشخصی مبنی بر اینکه جایگزینی تایپ در حال انجام است وجود ندارد.» {۷۲} با این حال داده‌های همان مطالعه نشان می‌دادند که جایگزینی تایپ دارد رخ می‌دهد. برای مثال،

۱. Fischer

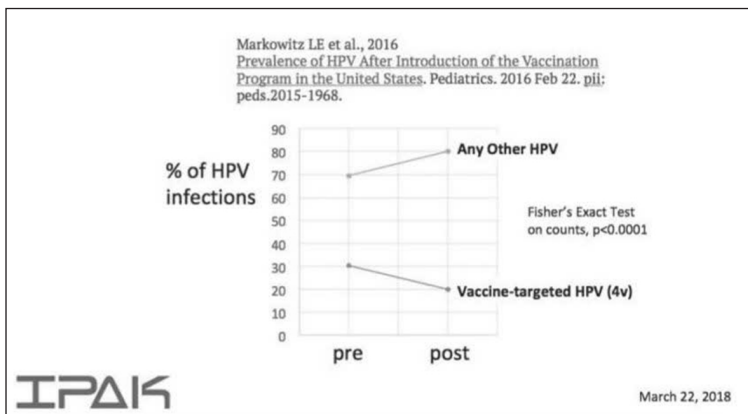
۲. US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

پژوهشگران CDC متوجه شدند شیوع کلی HPV در دوران قبل از واکسن یعنی از ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ برابر با ۵۴/۴ درصد بوده است و در دوره واکسن یعنی از ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۲ به مقدار کلی ۵۸/۱ درصد (۵۶/۷ درصد برای کسانی که واکسن زده‌اند) رسیده است. {۷۳} پژوهشگران همچنین از کاهش شدید تایپ‌های HPV مورد هدف گارداسیل از دوره پیش از واکسن تا دوره واکسن از ۱۸/۶ درصد به ۲/۱ درصد برای چهار تایپ موجود در گارداسیل اولیه خبر دادند. {۷۴} با در نظر گرفتن این نکته که کاهش مرتبطی در نرخ کلی عفونت حتی در بین افراد واکسینه‌شده وجود نداشت، حق داریم بپرسیم چه چیزی این فاصله‌ها را پر می‌کند؟ مسلماً یکی از گزینه‌ها، جایگزینی تایپ HPV است.

محققین مستقل در «موسسه دانش محض و کاربردی»^۱ IPAK اخیراً داده‌های این مطالعه CDC را که در سال ۲۰۱۶ انجام شده بود با استفاده از «تست دقیق فیشر»^۲ که تستی برای سنجش معنی‌دار بودن آماری است، تجزیه و تحلیل کردند و گفتند که این مطالعه، نشانگر جایگزینی تایپ است. نمودار این موسسه که در ادامه آورده‌ایم، نشان می‌دهد که در دوره پس از واکسن، میزان عفونت‌های ناشی از تایپ‌های HPV موجود در گارداسیل اولیه کاهش داشته است (جمع‌آوری داده، قبل از گارداسیل^۹ انجام گرفته بود) ولی عفونت‌های ناشی از دیگر تایپ‌های HPV افزایش یافته‌اند. {۷۵}

۱. Pure and Applied Knowledge (IPAK)

۲. Fisher's Exact Test



منبع: موسسه دانش محض و کاربردی، یادداشت شماره ۷۵ انتهای فصل را ببینید.

به صورت خلاصه باید گفت شواهد نشان می‌دهند که جایگزینی تایپ HPV می‌تواند اتفاق بیفتد. دانشمندان باید مطالعات بیشتری انجام دهند تا بدانند آیا واقعا این اتفاق می‌افتد و اگر چنین است، چه پیامدی برای سلامت زنان دارد؟ مطالعاتی در تایید هر یک از طرفین این ادعا وجود دارد و اختلاف نظر درباره جایگزینی تایپ HPV در اثر واکسن، روز به روز دارد بیشتر می‌شود.

دانشمندان علاوه بر جایگزینی تایپ، نگرانی‌هایی نیز درباره ترکیب مجدد HPV در هر یک از تایپ‌های خود دارند. هر تایپ HPV واریانت‌هایی درون خود دارد (یعنی همه ویروس‌های HPV ۱۶ یکسان نیستند). تغییرات پروتئین‌های مختلف از جمله آنکو پروتئین‌های E۶ و E۷ و پروتئین‌های پوشش اصلی L۱ و L۲ در واریانت‌های تایپ یکسان می‌توانند در طول زمان، اثرات

زیادی به همراه داشته باشند. آن‌ها می‌توانند روی نحوه انتشار عفونت‌ها، نحوه واکنش تایپ‌های HPV به درمان، میزان خطرناک شدن تایپ‌های HPV و اینکه واکسن‌های HPV در آینده چقدر می‌توانند اثربخش ظاهر شوند اثر بگذارند. {۷۶} اگر تفاوت‌ها به اندازه کافی برسند، ممکن است تایپ‌های جدیدی ظاهر شوند. این ترکیب مجدد، ضرورتاً تکامل این ویروس است. گرچه دانشمندان از شواهد ترکیب مجدد HPV به ویژه در HPV ۱۶ پرده برداشته‌اند اما تکامل این ویروس و اثر واریانت‌های نوترکیب HPV نیازمند مطالعه بیشتر است.

گناه اول آنتی‌ژنی

دغدغه بالقوه دیگر درباره واکسن‌های HPV از نظریه «گناه اول آنتی‌ژنی»^۱ موسوم به OAS نشات می‌گیرد. در ۱۹۶۰ دکتر توماس فرانسیس جونیور^۲ پزشک و متخصص همه‌گیرشناسی، برای اولین بار مشکل OAS را در مورد آنفلوانزا مطرح کرد ولی دیگران پیش از او این مشکل را در مورد سایر بیماری‌های عفونی مطرح کرده بودند. {۷۷} OAS می‌گوید که سیستم ایمنی، ویروس‌ها یا باکتری‌های گذشته را به یاد می‌آورد و در مواجهه مجدد با این مهاجمین یا مهاجمین مشابه، وارد نبرد می‌شود. وقتی بدن با یک باکتری یا ویروس مواجه می‌شود، آنتی‌بادی‌هایی را تولید می‌کند و سلول‌های حافظه B و T را در برابر آن می‌سازد. {۷۸} وقتی OAS اتفاق می‌افتد،

۱. Original Antigenic Sin

۲. Dr. Thomas Francis, Jr

اگر بدن با یک عامل بیماری‌زای مشابه ولی غیرهمسان مواجه شود، ممکن است طوری واکنش نشان دهد که انگار دارد با مهاجم اول مقابله می‌کند نه با مهاجم دوم. بدن ممکن است به علت اتکا به آنچه از عفونت اول، در حافظه‌اش مانده است به دفاع کامل در برابر مهاجم دوم که مهاجم جدید است اقدام نکند و از این رو پاسخ کافی به عفونت دوم نشان ندهد.

این پدیده در واکسن‌ها رخ می‌دهد؛ به ویژه در واکسن‌های آنفلوانزا (هم آنفلوانزای فصلی و هم برای مثال، آنفلوانزای H1N1) که واکسنی که ضد یک تایپ آنفلوانزا ساخته شده است نمی‌تواند از فرد در برابر تایپ‌های دیگر مراقبت نماید. این نظریه، یکی از توضیحاتی است که دانشمندان برای تبیین نرخ بالای شکست واکسن‌های آنفلوانزا ارایه کرده‌اند. در واقع، واکسنی که علیه یک تایپ از ویروس ساخته شده است ممکن است به فرد در مواجهه با یک تایپ مشابه اما متفاوت، یاری نرساند. برای مثال در سیاه‌سرفه، بهبودی از عفونت به صورت طبیعی، فرد را در برابر آلودگی به دیگر تایپ‌های این باکتری که در واکسن آن وجود نداشته‌اند بیشتر مراقبت می‌کند. {۷۹} با توجه به تعداد زیاد تایپ‌های HPV که تا به امروز شناسایی شده‌اند (بیش از ۲۰۰ تایپ که بیش از دوازده تای آن‌ها اخیراً سرطان‌زا دانسته شده‌اند) و مراقبت محدود وابسته به تایپ که واکسن‌های HPV به دست می‌دهند، گناه اول آنتی‌ژنی می‌تواند یک مشکل باشد. {۸۰}

آیا ممکن است OAS در مورد گارداسیل ۹ رخ دهد؟ در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که در آن، دخترانی که سه دوز

گارداسیل زده بودند دوباره گارداسیل ۹ هم زدند، مشخص شد این دختران در مقایسه با دخترانی که قبلاً گارداسیل زده بودند و فقط گارداسیل ۹ زده بودند، نسبت به تایپ‌های جدید HPV موجود در گارداسیل ۹ تیتیر کمتری داشتند که لزوماً مراقبت‌کننده نبود. پژوهشگران اخیراً در مطلبی درباره گارداسیل ۹ ادعا کردند: «مطالعاتی وجود ندارند که نشان دهند گناه اولیه آنتی‌ژنی می‌تواند به وسیله واکسن قبلی ایجاد شود. مشخص نیست که آیا این واکسن می‌تواند به عنوان یک تقویت‌کننده {بوستر} برای افراد جوانی که قبلاً واکسن زده‌اند عمل کند.» {۸۱}

آیا HPV عامل همه سرطان‌های دهانه رحم است؟ نظریه پذیرفته‌شده در مورد عاملیت عفونت HPV در پیشرفت سرطان دهانه رحم

سیستم ایمنی کسی که عفونت HPV دارد، سلول‌های عفونی را شناسایی و نابود می‌کند. اگر سیستم ایمنی، این سلول‌ها را نابود نکند، عفونت مستمر رخ داده و می‌تواند به بروز ضایعات پیشاسرطانی منتهی شود که یا خود به خود برطرف می‌شوند و یا در نهایت به سرطان تبدیل می‌شوند. این فرآیند، پیچیده است و دانشمندان هنوز آن را به صورت کامل نشناخته‌اند. {۸۲} وقتی عفونت مستمر وجود داشته باشد، سلول‌های عفونی HPV دست به تولید پروتئین‌های سرطانی می‌زنند و این امر، به ویروس‌ها امکان تکثیر و به سلول‌های عفونی امکان جلوگیری از مرگ سلولی را می‌دهد. {۸۳} به ویژه دو

مورد از این به اصطلاح، آنکوپروتئین‌هایی که در HPV یافت می‌شوند یعنی E۶ و E۷ با عملکردهای سلولی عادی تداخل می‌کنند و این منجر به رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. E۶ و E۷ هرکدام، پروتئین‌های سرکوبگر تومور مشخصی در سلول سالم را هدف قرار می‌دهند تا آن‌ها را غیرفعال یا نابود کنند. {۸۴} تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که یک پلی‌مورفیسم p۵۳ (پروتئین سرکوبگر توموری که E۶ علیه آن وارد عمل می‌شود) می‌تواند روی رشد سرطان دهانه رحم اثر بگذارد. بعضی جهش‌های ژنتیکی دیگر هم وجود دارند که ممکن است با آسیب‌پذیری در برابر سرطان دهانه رحم مرتبط باشند و این باز هم نشان می‌دهد که میزان خطر و میزان پیشرفت سرطان با ویژگی‌های شخصی افراد ارتباط دارد. {۸۵}

در این صورت آیا HPV عامل همه سرطان‌های دهانه رحم است؟ در ادامه بحث می‌کنیم که هرچند بحث‌هایی در مورد ارتباط بین HPV و سرطان دهانه رحم یا میزان سرطان‌های دهانه رحم غیرمرتبط با HPV وجود دارد، اما لااقل بعضی از سرطان‌های دهانه رحم، ارتباطی با HPV ندارند. {۸۶} برای مثال، CDC می‌گوید: «حدود ۹۰ درصد از سرطان‌های ... دهانه رحم را می‌توان به HPV نسبت داد.» {۸۷} حتی دکتر هارالد زور هاوسن که برای اولین بار، HPV پرخطر را در سلول‌های سرطان دهانه رحم ایزوله کرد گفته بود که هرچند در بیش از ۹۵ درصد از نمونه‌برداری‌های سرطان دهانه رحم، تایپ‌های پرخطر HPV وجود دارند اما این لزوماً بدان معنی نیست که عفونت‌های HPV باعث تومورهای دهانه رحم شده‌اند. {۸۸}

هاوسن پذیرفت که فقط تحقیقات بیشتر می‌توانند برآورد دقیق‌تری از رابطه HPV و سرطان دهانه رحم ارائه کنند. {۸۹}

نظریه دیگری، نظر غالب را به چالش می‌کشد

آیا نظریه پذیرفته‌شده عفونت HPV تنها توضیح قابل قبول برای نحوه ابتلای یک زن به سرطان دهانه رحم است؟ آیا این احتمال وجود دارد که لااقل در برخی از موارد، عوامل دیگری هم در کار باشند؟ چرا تعداد اندکی از زنان مبتلا به عفونت HPV به سرطان دهانه رحم مبتلا می‌شوند؟ چرا سرطان دهانه رحم بسیار کند و در یک بازه بین ۲۰ تا ۴۰ سال پس از عفونت، پیشروی می‌کند؟ چرا تومورهای دهانه رحم و ضایعات آن تفاوت‌های زیادی دارند که به وسیله یک خانواده مشترک از ویروس‌ها ایجاد می‌شود؟ {۹۰} مشخص شده التهاب مزمن می‌تواند به سرطان ختم شود. {۹۱} آیا التهاب مزمن ناشی از عفونت‌های مستمر درمان‌نشده می‌تواند به سرطان دهانه رحم ختم شود؟

پژوهشگران در گزارشی از مصر، رابطه بین HPV و سرطان دهانه رحم را واکاوی و ۱۰۰ «نمونه زیستی» دهانه رحم از ضایعات پیشاب‌دخیم و بدخیم را بررسی کردند. آنان متوجه شدند HPV فقط در ۳۹/۵ درصد از ضایعات پیشاسرطانی و ۳۳/۵ درصد از ضایعات سرطانی وجود دارد. {۹۲} اگر HPV عامل سرطان دهانه رحم در اکثر این زنان نبود، چه چیزی عامل آن بود؟ تحقیق اسپانیایی‌ها را که قبلاً نام بردیم به یاد بیاورید که در آن، تست HPV در بعضی از ضایعات، منفی شده بود. {۹۳}

۱. specimen

اگر به مساله تحقیقی که پاپانیکولا مخترع تست پاپ انجام داد برگردیم باید بگوییم اخیرا دانشمندان دانشگاه برکلی کالیفرنیا نظریه ویروسی پذیرفته شده درباره علت سرطان دهانه رحم را به چالش کشیده‌اند. {۹۴} آنان این مفهوم را که یک ویروس می‌تواند بیست سال (یا بیشتر) پس از عفونت به سرطان منتهی شود زیر سوال برده‌اند. {۹۵} خط تحقیقاتی جدید آنان روی سرطان‌های دهانه رحم با ویژگی‌های منحصربه‌فرد مختص سرطان یا همان کاریوتایپ‌ها تمرکز کرده است. یک کاریوتایپ، اندازه و شکل کروموزوم‌ها در یک ارگانیسم یا گونه را به تصویر می‌کشد.

این پژوهشگران معتقدند دیگر عوامل ایجادکننده سرطان، سلول‌های عادی را تحریک به جهش می‌کنند و نهایتا کاریوتایپ‌ها را می‌سازند. آنان در یک مطالعه کوچک، ۹ نمونه سرطان دهانه رحم را آزمایش کردند و در ۷ نمونه، HPV DNA (هرچند ناقص) را پیدا کردند. آنان در دو نمونه هیچ چیزی پیدا نکردند. این پژوهشگران در همه بافت‌های سرطانی که آزمایش کردند متوجه وجود کاریوتایپ‌های مختص سرطان شدند. {۹۶} از نظر دانشمندان برکلی، آرایش ژنتیکی این کاریوتایپ‌ها نشان می‌دهد سرطان‌های دهانه رحمی که آنان آزمایش کردند، ناشی از HPV نبوده‌اند بلکه ناشی از این کاریوتایپ‌ها بوده‌اند که حاصل جهش سلول‌های خود این زنان هستند. {۹۷} آنان می‌گویند هر HPV DNA یک سازه خفته ناکامل عفونت‌های قبلی است و نمی‌تواند باعث شکل‌گیری سلول‌های سرطانی شود. {۹۸} حتی مرک هم می‌پذیرد که HPV DNA به عنوان

بخشی از تبدیل عفونت HPV به سرطان، در ضایعات و تومورهای CIN مرحله آخر ادغام می‌شود. مرک از این نکته مطلع است که DNA ویروسی کوچک یا پروتئین‌های L1 و L2 در بعضی از تومورهای دهانه رحم یافت می‌شوند. آنکوپروتئین‌های E6 و E7 در تومورها شایع هستند. {۹۹} این را هم به یاد داشته باشید که در تومورهای سرطانی و ضایعات مرحله آخر، تست HPV DNA می‌تواند در اثر نبود ماده ویروسی در سلول‌ها، منجر به نتایج منفی غلط شود.

از جمله فرضیاتی که تیم تحقیقاتی برکلی مطرح کرد این بود که بازه زمانی بلندمدت بین عفونت HPV و سرطان دهانه رحم احتمالاً به این معنی است که HPV عامل سرطان دهانه رحم نیست. {۱۰۰} کاربوتایپ‌ها که به وسیله عوامل سرطان‌زای مختلف، تحریک می‌شوند، به احتمال بیشتری مقصر هستند. {۱۰۱} دود سیگار یک عامل سرطان‌زای شناخته‌شده است که با بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان دهانه رحم ارتباط دارد. وقتی نرخ مصرف سیگار در ایالات متحده افت کرد، نرخ ابتلا به سرطان دهانه رحم هم افت کرد. {۱۰۲} احتمال ابتلای سیگاری‌ها به سرطان دهانه رحم، حداقل دو برابر غیرسیگاری‌هاست. {۱۰۳} سیگار کشیدن نمی‌تواند همه سرطان‌های دهانه رحم را توضیح دهد ولی آیا ممکن است بیش از آنچه اغلب دانشمندان تصور می‌کنند در این بیماری نقش داشته باشد؟

حتی اگر نظریه کاربوتایپ با تحقیق و بررسی تایید نشود، باز این سوال به قوت خود باقی است که چرا در توصیه‌های مربوط به پیشگیری از سرطان دهانه رحم، به سیگار کشیدن

چندان توجه نمی‌شود؛ به ویژه در کشورهای فقیر که زنان اغلب روی آتش و در مکان‌هایی با تهویه ضعیف، غذا درست می‌کنند و خطر ابتلایشان به سرطان دهانه رحم بیشتر می‌شود. {۱۰۴} گرچه دیگر دانشمندان، نظریات مشابهی را مطرح کرده‌اند، جامعه علمی، اکثر آن‌ها را نادیده گرفته است. {۱۰۵} یکی از پژوهشگران اصلی تیم برکلی، دکتر پیترو دوزبرگ^۱ استاد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی است که ترسی از اختلاف نظر علمی ندارد. او با نورما اریکسون در سین وکس تماس گرفت و نظریه‌اش را توضیح داد. او فکر می‌کرد ارزشش را دارد که این اطلاعات را به دست مخاطبین سین وکس برساند. نورما هم در سال ۲۰۱۵ پس از مطالعه این مقاله، توضیحی خواندنی را به همراه خود دوزبرگ درباره این نظریه منتشر کرد. {۱۰۶} از نظر نورما این فرضیه کاریوتایپ، ارزش کاوش دارد چرا که نظریه سرطان‌زایی HPV ناقض به نظر می‌رسد.

حتی اگر درصد کمی از سرطان‌های دهانه رحم، ربطی به HPV نداشته باشند، حرکت به سمت اولویت دادن به غربالگری HPV DNA و HPV RNA مشکل‌ساز است چون ممکن است از برخی بیماری‌های دهانه رحم غفلت صورت بگیرد و احتمال ابتلای عده‌ای از زنان بیشتر شود.

نتیجه‌گیری

در یک سطح عمیق، تقریباً هر ادعایی درباره HPV و واکسن پیشگیری از آن، ادعایی دارای عدم قطعیت است: چگونه عفونت HPV را به بهترین شکل آزمایش کنیم؟ افراد چگونه و چه زمانی این عفونت را انتقال می‌دهند؟ این عفونت‌ها چقدر شایع هستند؟ و حتی این سوال: آیا عفونت‌های HPV به صورت مستقیم منجر به سرطان دهانه رحم می‌شوند؟ علیرغم این عدم قطعیت‌ها نهادهای برجسته پزشکی همه نوجوانان را تشویق و حتی اجبار به دریافت این واکسن‌ها می‌کنند. در بخش سوم کتاب به این مطلب می‌پردازیم که این ارتباط دوجانبه بین تبلیغ این واکسن و تردیدهای نسبت به آن (که ناشی از عدم قطعیت و همچنین آسیب آشکار ناشی از این محصول هستند) چگونه در پنج کشور در نقاط مختلف جهان خود را نشان داده است.

پاورقی HPV

دربازه زمانی ۲۱ ژوئن تا ۹ اوت ۲۰۱۸ همه پاورقی‌ها قابل دسترس بودند و همه لینک‌ها نیز بررسی شدند.

فصل اول

1. "2017 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award, HPV Vaccines for Cancer Prevention," Albert and Mary Lasker Foundation, www.laskerfoundation.org/awards/show/hpv-vaccinescancer-prevention/.
2. "2017 Lasker DeBakey Clinical Medical Research Award," Albert and Mary Lasker Foundation video, www.laskerfoundation.org/awards/show/hpv-vaccinescancer-prevention/#video.
3. "Dr. Douglas R. Lowy, Acceptance Remarks, 2017 Awards Ceremony," Albert and Mary Lasker Foundation, www.laskerfoundation.org/awards/show/hpv-vaccinescancer-prevention/#douglas-r-lowy.

فصل دوم

1. Frederik Joelving, "What the Gardasil Testing May Have Missed," Slate, December 17, 2017, <https://slate.com/health-and-science/201712//flaws-in-the-clinical-trials-for-gardasil-made-it-harder-to-properly-assess-safety.html>.

۲. همان

۳. بروشور ثبت نام فیوچر ۲ در دانمارک (سال ۲۰۰۲) که یک نسخه از آن در اختیار نویسندگان کتاب قرار دارد.

4. Signe Daugbjerg and Michael Bech, The Vaccinated Girls (no longer available online or archive), formerly at <https://www.youtube.com/watch?v=GO2i-r39hok>. Article in Politiken: (translation on Google) <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fpolitiken.dk%2Fkultur%2Fmedier%2Fart56055862%FCavling-nomineretfilm-kritiseres-for-d%C3%A4rligt-h%C3%A4ndv%C3%A4rkhttp%3A%2F%2F>.

۵. بروشور ثبت نام فیوچر ۲، یادداشت ۳ در بالا

6. V501 Protocol/Amendment No: 015-00, at 23, https://www.scribd.com/document/367386168/V50100--015-PRO-VD?secret_password=j4BXCUs76g4wRtDxk5cy.

۷. همان.

۸. همان، ص ۹

فصل سوم

1. J. T. Schiller and D. R. Lowy, "Developmental History of HPV Prophylactic Vaccines," in History of Vaccine Development, 265-284, at 266, ed. S. A. Plotkin (New York, Springer, 2011); J. T. Bryan, et al., "Prevention of Cervical Cancer: Journey to Develop

the First Human Papillomavirus Virus-like Particle Vaccine and the Next Generation Vaccine," *Current Opinion in Chemical Biology*, 32:34–47, at 34, 2016; H. zur Hausen, "Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers-a Brief Historical Account," *Virology*, 384:260–65, at 260, 2009.

2. Schiller and Lowy, note 1 above, at 267.

3. "Harald zur Hausen – Biographical," The Official Website of the Nobel Prize, https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/bio_graphical/.

۴. همان

5. See https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/year/index.htm?year=2008&images=yes.

6. Nobel Prize zur Hausen biography, note 3 above; zur Hausen, "Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers-a Brief Historical Account," note 1 above, at 261.

۷. HeLa مخفف نام هنریتا لاکس است؛ این زن در اثر ابتلا به سرطان دهانه رحم جان باخت. نام کتاب مشهور «زندگی جاویدان هنریتا لاکس» اثر ربکا اسکوت نیز هست. این کتاب، زندگی و مرگ لاکس به عنوان یک زن سیاه‌پوست آمریکایی را مستند کرده است. سلول‌های سرطان دهانه رحم او را بدون اطلاع یا اجازه وی یا خانواده‌اش از بدنش جدا کردند و به ویژه برای اهداف آزمایشگاهی در سراسر جهان به فروش رساندند.

8. See, e.g., Bryan 2016, note 1 above, at 35; E. M. Burd, "Human Papillomavirus and Cervical Cancer," *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1):1–17, at 4, January 2003, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/pdf/0007.pdf.

9. N. Munoz, "Human Papillomavirus and Cancer: The Epidemiological Evidence," *Journal of Clinical Virology*, 19(1–2):1–5, October 2000.

10. Donald G. McNeil, "How a Vaccine Ended in Triumph," New York Times, August 29, 2006, www.nytimes.com/200629/08/health/29hvp.html.

۱۱ . همان

۱۲ . همان

۱۳ . همان

14. C. McNeil, "Who Invented the VLP Cervical Cancer Vaccines?" Journal of the National Cancer Institute, 98(7):433, April 5, 2006, www.academic.oup.com/jnci/article/982522050/433/7/.

15. S. Padmanabhan, et al., "Intellectual Property, Technology Transfer and Manufacture of Low-cost HPV Vaccines in India," Nature Biotechnology, 28(7): 671–678, at 673, July 2010.

16. Ibid. See also Georgetown University, "Richard Schlegel, Biographical Information," <http://explore.georgetown.edu/people/schlegel/>.

17. McNeil, "Who Invented the VLP Cervical Cancer Vaccines?" note 14 above.

18. Schiller and Lowy, "Developmental History of HPV Prophylactic Vaccines," note 1 above, at 270.

19. Padmanabhan, "Intellectual Property, Technology Transfer and Manufacture of Low-cost HPV Vaccines in India," note 15 above, at 673; Corydon Ireland, "A Cancer Vaccine Is Born," Rochester Review, Vol. 68(3), Spring 2006, www.rochester.edu/pr/Review/V68N3/feature1.html.

20. McNeil, "Who Invented the VLP Cervical Cancer Vaccines?" note 14 above.

21. "Dr. Nubia Muñoz," International Epidemiological Association: <http://ieaweb.org/biographies/dr-nubia-munoz/>.
22. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 64, Human Papillomaviruses, International Agency for Research on Cancer (IARC), at 24: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/mono64.p df>.
23. J. M. Walboomers, et al., "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide." *Journal of Pathology*, 189(1):12–9, September 1999.

۲۴. همان

25. Ruth Beran, "Ian Frazer's Patent Problem," *Lab+Life Scientist*, July 2006, www.labonline.com.au/content/lifescientist/news/ian-frazer-s-patent-problem-1263005711.
26. *Frazer v. Schlegel*, 498 F.3d 1283 (Fed. Cir. 2007).
27. Schiller and Lowy, "Developmental History of HPV Prophylactic Vaccines," note 1 above, at 270.
28. National Archives and Records Administration, Office of Government Information Services, "In Re: Case No. 2011–0059," November 24, 2010, www.vietnamcervicalcancer.org/dmdocuments/ogis%20suba%202420%november%202010.pdf.
29. "Top 20 Commercially Successful Inventions," National Institutes of Health (NIH), www.ott.nih.gov/top-20-commercially-successful-inventions.

۳۰. همان

31. Mark Blaxill and Dan Olmsted, "A License to Kill," *Vaccine Epidemic*, 175–205, at 184–185 (Skyhorse Pub. 2012).

32. Ibid., 185.

33. "Harald zur Hausen - Banquet Speech," Official Website of the Nobel Prize www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/h_ausen-speech_en.html.

34. "From Lab to Market: The HPV Vaccine," NIH Record, Vol. LIX(4), at 5, February 23, 2007, https://nihrecord.nih.gov/newsletters/20072007_23_02//story2.htm.

35. "HPV Vaccines for Cancer Prevention," Albert and Mary Lasker Foundation, www.laskerfoundation.org/awards/show/hpv-vaccinescancer-prevention/.

36. For example, see discussion of various HPV vaccine studies in A. Hildesheim, et al., "Efficacy of the HPV-1618/ vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-1618/ vaccine trial," Vaccine, 32(39):5087–5097, at 5088, September 3, 2014, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14008275?via%3Dihub.

۳۷ . همان

۳۸ . همان

39. Caroline Chen, "FDA Repays Industry by Rushing Risking Drugs to Market," Pro Publica, June 26, 2018, <https://www.propublica.org/article/fda-repays-industry-by-rushing-risky-drugs-to-market>.

40. US Food and Drug Administration (FDA), PDUFA User Fee Rates Archive, www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm152775.htm.

41. G. DeLong, "Conflicts of Interest in Vaccine Safety Research," Accountability in Research, 19:65–88, at 68, February 29, 2012.

42. Chen, "FDA Repays Industry by Rushing Risking Drugs to Market." note 39 above. 43. M. Angell, "Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption," New York Review of Books, January 15, 2009, www.nybooks.com/articles/200915/01//drug-companiesdoctorsa-story-of-corruption/.
44. L. Tomljenovic and C.A. Shaw, "Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil," Journal of Law, Medicine and Ethics, 673–681, at 677, Fall 2012, quoting M. Angell, "Industry-Sponsored Clinical Research: A Broken System," JAMA, 300(9):10691–1071, 2008.
45. DeLong, "Conflicts of Interest in Vaccine Safety Research," note 41 above, at 67.

۴۶. همان

۴۷. همان

۴۸. همان

فصل چهارم

1. M. Angell, "Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption," New York Review of Books, January 15, 2009, <http://www.nybooks.com/articles/200915/01//drugcompanies-doctorsa-story-of-corruption/>.
2. "Harald zur Hausen - Banquet Speech," Official Website of the Nobel Prize, https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen-speech_en.html.
3. "Genital HPV Infection - Fact Sheet," US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm.

4. "Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer," World Health Organization (WHO), <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>; A. C. de Freitas, et al., "Susceptibility to cervical cancer: An overview," *Gynecologic Oncology*, 126:304–311, at 306, 2012.
 5. B. W. Stewart and C. P. Wild, *World Cancer Report 2014*, at 468, 471 (IARC 2014), <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/WorldCancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
 6. See, e.g., M. Komiyama and K. Hasegawa, "Comparison of Preventive Care for Cervical Cancer Between Japan and Western Countries: A Review," *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems*, 4(4), 2017, www.omicsonline.org/open-access/comparison-ofpreventive-care-for-cervical-cancer-between-japan-andwestern-countries-a-review-23761000185-0419-.pdf ; see also Shimuraomiya Hospital, www.hakujinkai.com/hospital_cervical.php (in Japanese); V. Kesic, "Cervical Cancer – State of Art," *HealthMED*, November 30, 2011, www.slideshare.net/ESOSLIDES/3-kesicstate-of-the-art; <http://allwomen.jp/factor/hpv.html> (in Japanese).
 7. "Cancer Stat Facts: Cervical Cancer," National Cancer Institute (NCI), <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
۸. همان

۹. همان

۱۰. همان
11. de Freitas, et al., "Susceptibility to cervical cancer: An overview," note 4 above; at 305; IARC, "Cervical Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012," <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervixnew.asp>.

12. IARC Cervical Cancer Incidence, note 11 above.

۱۳. همان

14. V. Kumar, et al., Robbins Basic Pathology (8th ed.), at 718–21 (Elsevier Health Sciences 2007); D. W. Kufe, et al., Holland Frei Cancer Medicine (8th ed.), at 1299 (PMPHU.S.A. 2009); "Inside Knowledge: Get the Facts about Gynecologic Cancer," CDC, www.cdc.gov/cancer/knowledge/providereducation/cervical/risk-factors.htm.

15. See, e.g., "Inside Knowledge: Get the Facts about Gynecologic Cancer," CDC, note 14 above; "What are Risk Factors for Cervical Cancer?" American Cancer Society www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-risk-factors; J. McKay, et al., "Immuno-Related Polymorphisms and Cervical Cancer Risk: The IARC Multicentric Case-Control Study," PLOS One, 12(7): e0181285, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177775>; A. W. Batieha, et al., "Serum Micronutrients and the Subsequent Risk of Cervical Cancer in a Population-based Nested Case-Control Study," Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2:335–339, July/August, 1993; R. L. Sedjo, et al., "Human Papillomavirus Persistence and Nutrients Involved in the Methylation Pathway among a Cohort of Young Women," Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 11:353–359, 2002; D. Huo, et al., "Incidence Rates and Risks of Diethylstilbestrol-Related Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix: Update After 40-year Follow-Up," Gynecologic Oncology, 146:566–571, 2017. Risk factors for other HPV-associated cancers often overlap with cervical cancer risk factors. See <https://www.cancer.org/> for more comprehensive risk factors for vaginal, vulvar, anal and other cancers.

16. See, e.g., M. Plummer, et al., "Smoking and Cervical Cancer: Pooled Analysis of the IARC Multi-Centric CaseControl Study," *Cancer Causes & Control*, 14:805–814, at 812, 2003; "Global Smoking," CDC, www.cdc.gov/healthcommunication/toolstemplates/entertainedtips/globalsmoking.html; Larisa Brown and Michelle Nichols, "Home Fires: the World's Most Lethal Pollution," *Independent*, January 23, 2011, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/home-fires-the-worlds-most-lethal-pollution-2192000.html>.

17. See, e.g., J. A. den Boon, et al., "Molecular Transitions from Papillomavirus Infection to Cervical Cancer and Cancer: Role of Stromal Estrogen Receptor Signaling," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112 (25):E3255–E3264, June 8, 2015, www.pnas.org/content/11225/E3255; S.-H. Chung, et al., "Estrogen and ER α : Culprits in Cervical Cancer?" *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(8): 504–511, August, 2010; L. Fickman, "Estrogen Suspected, Examined as Cause of Cervical Cancer", University of Houston, March 1, 2018, <http://www.uh.edu/nsm/news-events/stories/20180301-/cervical-cancer.php>; A. Mitra, et. al., "The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: What Do We Know and Where Are We Going Next?" *Microbiome*, 4:58, 2016; Christine Kent "The Role of Glycogen in Vulvovaginal Health," *Whole Woman Blog*, February 1, 2012, <https://wholewoman.com/blog/?p=1041>.

18. A. Audirac-Chalifour, et al., "Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study," *PLOS One*, 11(4): e0153274, April 26, 2016, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal>.

pone.0153274; Mitra, "The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia", note 17 above; Kent "The Role of Glycogen in Vulvovaginal Health," note 17 above; J. W. Sellors and R. Sankaranarayanan, "An Introduction to the Anatomy of the Uterine Cervix," Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Beginners' Manual (IARC 20034/), screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1 and <https://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>.

19. Mitra, "The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia," note 17 above; M. Kyrgiou, et al., "Does the Vaginal Microbiota Play a Role in the Development of Cervical Cancer?" Translational Research, 168–182, January 2017.

20. Gardasil package insert, at 1, <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>; Gardasil 9 package insert, at 1, <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>; Cervarix package insert, at 1, <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM240436.pdf>.

21. Gardasil package insert, note 20 above, at 7–8 (Sec. 6.1).

22. IARC Cervical Cancer Incidence, note 11 above.

23. D. M. Harper, et al., "Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination," *Lancet Infectious Diseases*, 10(9):594–595, September 2010.

24. T. P. Canavan and N. R. Doshi, "Cervical Cancer," *American Family Physician*, 61(5):1369–1376, March 1, 2000.

25. de Freitas, et al., "Susceptibility to cervical cancer: An overview," note 4 above, at 305.
26. "Cervical Cancer is Preventable," CDC, November 2014, <https://www.cdc.gov/vitalsigns/cervicalcancer/index.html>.
27. "What's an HPV test?" Planned Parenthood, www.plannedparenthood.org/learn/cancer/cervicalcancer/whats-hpv-test.
28. D. M. Harper and K. B. Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," *Discovery Medicine*, July 3, 2010, www.discoverymedicine.com/Diane-MHarper/201003/07//prophylactic-hpv-vaccines-currentknowledge-of-impact-on-gynecologic-premalignancies/; "HPV and Cancer," NCI, www.cancer.gov/aboutcancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-factsheet#q7; Stewart and Wild, *World Cancer Report 2014*, note 5 above, at 470.
29. Harper and Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," note 28 above.
30. "What are the Symptoms of HPV?" Planned Parenthood, www.plannedparenthood.org/learn/stds-hiv-safer-sex/hpv/what-are-symptoms-hpv.
31. Harper and Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," note 28 above.
32. Harper and Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," note 28 above; see also Harper, et al., "Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination," note 23 above.

33. D. M. Harper and L. R. DeMars, "HPV vaccines—A review of the First Decade," *Gynecologic Oncology*, 146(1):196–204, at 202, July 2017.

یک مطالعه در مانیتوبای کانادا این نگرانی‌ها را برجسته کرد. پژوهشگران با بررسی زنانی که واکسن زده‌اند و واکسن نزده‌اند، دریافتند که بسیاری از زنانی که واکسینه شده‌اند در برابر ضایعات جدی دهانه رحم مصونیت پیدا نکرده‌اند خصوصاً هر چه در زمان دریافت واکسن، مسن‌تر بوده‌اند یا قبلاً نتایج غربالگری آنان در گذشته، غیرعادی بوده است. نویسندگان این تحقیق به این نکته نیز اشاره کرده بودند که فارغ از اینکه یک زن واکسن زده باشد یا نه، بهتر است غربالگری دهانه رحم ادامه پیدا کند.

S. M. Mahmud, et al., "Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada," *Journal of Clinical Oncology*, 22(5):438–443, February 10, 2014, http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2013.52.4645?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&.

34. C. A. Paynter, et al., "Adherence to Cervical Cancer Screening Varies by Human Papillomavirus Vaccination Status in a High-Risk Population," *Preventative Medicine Reports*, 2:711–716, at 711, 2015; see also Harper and DeMars, "HPV vaccines—A review of the First Decade," note 33 above, at 202.

35. C. I. Fowler, et al., "Trends in Cervical Cancer Screening in Title X-Funded Health Centers—United States, 2005–2015," *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(37):981–985, September 22, 2017, www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6637a4.htm.

36. Harper and DeMars, "HPV vaccines—A review of the First Decade," note 33 above, at 202.

37. See, e.g., S. M. Garland, et al., "Impact and Effectiveness of

the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience," *Clinical Infectious Diseases*, 63(4):519–527, August 15, 2016; D. Ferris, et al., "4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years," *Pediatrics*, 140(6):1–9, at 2–3, November 2017; M. Lehtinen, et al., "Ten-Year Follow-Up of Human Papillomavirus Vaccine Efficacy Against the Most Stringent Cervical Neoplasia End-Point – Registry-Based Follow Up of Three Cohorts from Randomized Trials," *BMJ Open*, 7:e015867 (2017), <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/78//e015867.full.pdf>; Harper and DeMars, "HPV vaccines—A review of the First Decade." (also including information about protection against persistent infection discussed below), note 33 above.

38. T. Luostarinen, et al., "Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers," *International Journal of Cancer*, 142(10):2186–2187, 2018.

پژوهشگران در نامه کوتاهی به سردبیر، هشت مورد ابتلا به سرطان دهانه رحم در بازه زمانی بیش از هشت سال را گزارش کردند و فرضشان هم این بود که همه این موارد بر اثر انواع HPV مرتبط با واکسن بروز کرده‌اند. در نبود اطلاعات بیشتر درباره داده‌های کلیدی همچون ۱- پراکندگی موارد ابتلا به سرطان در بازه زمانی مورد مطالعه ۲- انواع HPV یافت‌شده (به فرض صحت این ادعا) در هر مورد سرطان، غربالگری و عدم غربالگری و ۳- هر درمان برخاسته از CINها در هر دو گروه به نظر می‌رسد این ادعا بسیار خام باشد. علاوه بر این، زنان شرکت‌کننده همچنان جوان هستند و فارغ از اینکه واکسن دریافت کرده باشند یا خیر، با ورود به رده‌های سنی که در آنها غالباً سرطان دهانه رحم تشخیص داده می‌شود، باید از نظر CINها و همچنین سرطان، بررسی شوند. اخیراً پژوهشی بر روی داده‌های ایالات متحده با مقایسه بین دوره قبل از واکسن HPV و بعد از آن نشان از کاهش ابتلا به سرطان دهانه رحم در زنان بسیار جوان داشت.

محکمه HPV: مایجاری واکسنی که زنان و دختران را می‌کشد

F. Guo, et al., "Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction," *American Journal of Preventive Medicine*, 55(2):197204-, at 202, 2018.

نه تنها سرطان دهانه رحم در این گروه، کاملاً نادر است بلکه این مطالعه، وضعیت واکسیناسیون HPV و همچنین انواع این ویروس را لحاظ نکرده بود و از این رو نتایج آن ممکن است با تغییر پروتکل‌های غربالگری و رفتارهای افراد از این هم گنج‌کننده‌تر شوند. در نتیجه باید کاهش مشاهده‌شده در سرطان دهانه رحم در این گروه‌های سنی جوان‌تر را نمی‌توان به صورت قطعی به واکسیناسیون نسبت داد. نویسندگان احتمال می‌دهند در درازمدت به علت تغییرات پروتکل‌های غربالگری، ابتلا به سرطان دهانه رحم افزایش یافته باشد. همان

39. I. Frazer, "God's Gift to Women: The Human Papillomavirus Vaccine," *Immunity*, 25:179–184, August 2006; see also T. R. Broker, then President of the International Papillomavirus Society, speaking at a Center for American Progress Special Presentation: "Preventing HPV, Easy as 1, 2, 3 Shots? Ensuring Access to the New AntiCancer Vaccines," January 27, 2006, https://www.americanprogress.org/kf/hpv_event_transcript.pdf.

فصل پنجم

1. P. A. Offit, in "The Greater Good," a film by Leslie Manookian, et al., 2011, <http://www.greatergoodmovie.org/TGG/wpcontent/uploads/201206//TheGreaterGoodMoviePressKit.pdf>.

2. L. Jørgensen, et al., "Index of the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Industry Clinical Study Programmers and Non-Industry Funded Studies: a Necessary Basis to Address Reporting Bias in a Systematic Review," *Systematic Reviews*, 7:8, January 18, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774129/pdf/13643_2018_Article_675.pdf.

3. Ibid.; see also T. Jefferson and L. Jørgensen, "Redefining the 'E' in EBM," *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(2):46–47, April 2018, <https://ebm.bmj.com/content/2346/2/>.

4. M. Arbyn, et al., "Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue

5. Art. No.: CD009069.DOI: 10.1002/14651858/CD009069.pub3, at 2 (2018), www.cochranelibrary.com. 5. D. Healy, "In the Name of the BMJ," August 7, 2018, <https://davidhealy.org/in-the-name-of-the-bmj/>.

6. L. Jørgensen, et al., "The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias," *BMJ Evidence-Based Medicine*, July 27, 2018, at 1, <https://ebm.bmj.com/content/early/201827/07/bmjebm2018111012>.

۷. همان

۸. همان، ۳

9. N. Hawkes, "HPV vaccine safety: Cochrane launches urgent investigation into review after criticisms," *BMJ*, August 9, 2018, <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3472>.

۱۰. همان

11. 21 C.F.R. § 314.126(a).

12. 42 U.S.C. § 262(a)(2)(C)(i)(I).

13. "Vaccine Product Approval Process," FDA, www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicsLicenseApplicationsBLAProcess/ucm133096.htm.

۱۴. برای مثال، گارداسیل از نظر ایمنی‌زایی روی میمون‌های سبز آفریقایی آزمایش شد. ببینید:

L. Shi, et al., "Gardasil®: Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine Development— From Bench Top to Bed-side, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 81(2):259–264, at 259, February 2007.

۱۵. «فرآیند تایید محصول واکسن» FDA، پاورقی ۱۳ در بالا

16. "Step 3: Clinical Research," FDA, www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm# Clinical_Research_Phase_Studies; "What Are the Different Types of Clinical Research?" FDA, www.fda.gov/ForPatients/ClinicalTrials/Types/ucm20041762.htm; "Vaccine Product Approval Process," FDA, see note 13 above; V. Marshall and N. W. Baylor, "Food and Drug Administration Regulation and Evaluation of Vaccines," *Pediatrics*, 127(S1):S23-S30, May 2011, http://pediatrics.aappublications.org/content/127/Supplement_1/S23.long.

17. "Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee," FDA, www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/default.htm.

18. M. Marquardsen, et al., "Redactions in Protocols for Drug Trials: What Industry Sponsors Concealed," *JRSM*, 111(4):136–141, <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0554014107681775/>.

19. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 44–45, June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027/http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

21. See, e.g., *ibid.*, 45, 50, 127, 265, 301; ClinicalTrials.gov, "Dose-Related Study of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L-1 VirusLike Particle (VLP) Vaccine (V 501-007) (Completed)," <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00365716?term=v501007-&rank=1>; "Cervical Intraepithelial Neoplasm (CIN)-Warts Efficacy Trial in Women Gardasil (V501013-) (Completed)," ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00092521?term=v501013-&rank=1>; "Cervical Intraepithelial Neoplasm (CIN) in Women (Gardasil) (V501015-)," ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00092534?term=v501015-&rank=1>; "Study of an Investigational Vaccine in Pre-Adolescents and Adolescents (Gardasil) (V501016-)," ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00092495?term=v501016-&rank=1>; "A Study of Gardasil (V501) in Preadolescents and Adolescents (Gardasil) (V501-018)," ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00092547?term=v501018-&rank=1>.

مرک دو مطالعه جانبی تحت پروتکل ۰۱۳ انجام داد. پروتکل ۰۱۱ یک مطالعه روی تجویز همزمان واکسن هپاتیت B یا همان HBV برای مقایسه موارد زیر است: الف: زنانی که هم واکسن HPV و هم واکسن HBV دریافت می‌کنند. ب: کسانی که واکسن HPV و کنترل هپاتیت B را دریافت کردند (۴۲۰ میکروگرم ماده کمکی آلومینیوم) ج: کسانی که کنترل HPV (۲۲۵ میکروگرم AAHS) و HBV دریافت کردند. د: کسانی که هم کنترل HPV و هم کنترل HBV دریافت کردند. در پروتکل ۰۱۲، یک گروه، واکسن HPV ۱۶ L1 VLP تک‌ظرفیتی (۴۲۰ میکروگرم) به همراه ۲۲۵ میکروگرم AAHS به علاوه گروه فرمولاسیون استاندارد گارداسیل و گروه دارونمای AAHS دریافت کردند. مرور گارداسیل، میلر ۲۰۰۶، پاورقی ۱۹ بالا در صفحات ۱۲۷ و ۱۳۷ و ۱۳۸

22. V501 Protocol/Amendment No: 015-00, at 30-32, https://www.scribd.com/document/367386168/V50100--015-PRO-VD?secret_password=j4BXCUs76g4wRtDxk5cy.

23. See, e.g., R. E. Chandler, "Safety Concerns with HPV Vaccines Continue to Linger: Are Current Vaccine Pharmacovigilance Practices Sufficient?" *Drug Safety*, 40(12):1167-70, August 30, 2017, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-017-30593-3>; J. L. Cervantes and A. H. Doan, "Discrepancies in the Evaluation of the Safety of the Human Papillomavirus Vaccine," *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(8), May 28, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967601/pdf/00740276--mioc-11308--e180063.pdf>.

۲۴. مرور گارداسیل، میلر ۲۰۰۶، پاورقی ۱۹ بالا در صفحات ۴۴ و ۴۵

۲۵. پروتکل / اصلاحیه ۷۵۰۱ شماره ۰۰۰-۰۱۵، پاورقی ۲۲ بالا صفحه ۳۲

۲۶. همان

27. Nuremburg Code, <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>.

۲۸. همان

29. Danish Cancer Society, https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/06565_145019/5170//samtykkeerklaering-hpv-forsoeg.pdf.

فصل ششم

۱. متن پیاده شده نشست VRBPAC مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی FDA در مورخه ۱۴ مه ۲۰۰۶، صفحات ۱۳ و ۱۴ بایگانی شده در:

<https://wayback.archiveit.org/799320170404052136//https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/20064222-t1.pdf>.

2. J. T. Schiller, et al., "A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines," *Vaccine*, 30(5): F123–F138, at F124, November 20, 2012, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12009516?via%3Dihub.
3. "Accelerated Approval," FDA, <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405447.htm>; A. Gerhardus and O. Razum, "A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results," *Journal of Epidemiology and Community Health*, 64(5):377–378, at 378, May 2010.
4. Gerhardus and Razum, note 3 above, at 377; see also "Surrogate markers may not tell the whole story," *HealthNewsReview*, www.healthnewsreview.org/toolkit/tips-for-understanding-studies/surrogate-markers-may-not-tell-the-whole-story/.
5. "Gardasil (Human Papillomavirus Vaccine) Questions and Answers-Gardasil, June 8, 2006," FDA, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320170722025101/> <https://www.fda.gov/Biologics/BloodVaccines/Vaccines/QuestionsaboutVaccines/ucm096052.htm>.
۶. ببینید: سند سخنرانی نهایی به مورخه ۱۹ آوریل ۲۰۰۶ در ص ۱۶ الصاقی به نامه ۱۹ آوریل ۲۰۰۶ از طرف پاتریک بریل ادواردز (پزشک) مدیر امور قانون گذاری جهانی مرک در امور واکسن و مواد زیستی به کریستین والش از CBER وابسته به FDA پایگانی شده در: <http://wayback.archiveit.org/799320180126170209/> <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064222-B1.pdf>.
۷. همان ص ۱۶
8. See, e.g., *Manual for the Surveillance of Vaccine Preventable Diseases*, "Chapter 5: Human Papillomavirus (HPV)," CDC,

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/survmanual/chpt05-hpv.html>; "HPV and Cancer," NCI, www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet#q7; see also J. Yingji, et al., "Use of autoantibodies against tumorassociated antigens as serum biomarkers for primary screening of cervical cancer," *Oncotarget*, 8(62): 105425–105439, December 1, 2017, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739648; P. E. Castle, et al., "Impact of Improved Classification on the Association of Human Papillomavirus With Cervical Precancer," *American Journal of Epidemiology*, 171(2):155– 163, at 161, 2009; K. Tainio, et al., "Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis," *BMJ Open*, 360:k499, 2018, <https://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k499.full.pdf>.

9. See, e.g., B. W. Stewart and C. P. Wild, "World Cancer Report 2014," at 472 (IARC 2014), <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/WorldCancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.

10. M. Schiffman, et al., "Carcinogenic Human Papillomavirus Infection," *Nature Reviews Disease Primers*, 2:1–20, at 3–4, December 2016.

۱۱. همان ص ۳۳

12. Castle, et al., "Impact of Improved Classification on the Association of Human Papillomavirus With Cervical Precancer," note 8 above, at 161.

13. Tainio, et al., "Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis," note 8 above.

14. "HPV and Cancer," NCI, note 8 above; Yingji, et al., "Use of autoantibodies against tumor-associated antigens as serum biomarkers for primary screening of cervical cancer," note 8 above; Castle et al., "Impact of Improved Classification on the Association of Human Papillomavirus With Cervical Precancer," note 8 above, at 161.
15. M. Arbyn, et al., "Prophylactic Vaccination Against Human Papillomaviruses to Prevent Cervical Cancer and its Precursors," Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5, Art. No.: CD009069, at 9, May 9, 2018, <http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858/CD009069.pub3/abstract>.
16. Castle, et al., "Impact of Improved Classification on the Association of Human Papillomavirus With Cervical Precancer," note 8 above, at 156; see also "HPV & Cancer," NCI, note 8 above; see also Yingji, et al., "Use of autoantibodies against tumor-associated antigens as serum biomarkers for primary screening of cervical cancer," note 8 above.
17. Castle, et al., "Impact of Improved Classification on the Association of Human Papillomavirus With Cervical Precancer," note 8 above, at 161.
18. Rosenthal, Elisabeth, "Drug Makers' Push Leads To Cancer Vaccines' Rise," New York Times, August 19, 2008, <https://www.nytimes.com/200820/08/health/policy/20vaccine.html?mcubz=0>.
19. "Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting," VRBPAC Background Document, at 2, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320180126170205/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064222-B3.pdf>.

۲۰. همان

۲۱. ایمیل FDA به نویسندگان کتاب، ۵ آوریل ۲۰۱۷. یک رونوشت از این مکاتبه FDA با نویسندگان در اختیار نویسندگان قرار دارد.

21. FDA, email to authors, April 5, 2017. A copy of the FDA's April 5, 2017 correspondence with the authors is in their files.

22. "Fast Track," FDA, available at <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>

۲۳. همان

24. "FDA Approves Expanded Use of HPV Test," FDA News, March 31, 2003, archived at <http://web.archive.org/web/20090120122822/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/07p021007/p-0210-ccp0001-01-FDA-News-vol3.pdf>.

۲۵. ایمیل FDA به نویسندگان، ۵ آوریل ۲۰۱۷. پاورقی ۲۱ و ۲۲

26. "Fast Track," FDA, note 22 above; see also L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil," *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 673–681, at 674–75, Fall 2012.

۲۷. برای مثال ببینید: ایمیل FDA به نویسندگان کتاب، ۵ آوریل ۲۰۱۷ پاورقی ۲۱

28. D. M. Harper and K. B. Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," *Discovery Medicine*, July 3, 2010, www.discoverymedicine.com/Diane-MHarper/201003/07/prophylactic-hpv-vaccines-currentknowledge-of-impact-on-gynecologic-premalignancies/.

۲۹. همان

30. *Ibid.*; see also Tomljenovic and Shaw "Too Fast or Not Too Fast: The FDA's Approval of Merck's HPV Vaccine Gardasil," note 26 above, at 677.

31. Harper and Williams, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact of Gynecologic Premalignancies," note 28 above.

32. "Cancer Stat Facts: Cervical Cancer," NCI, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.

فصل هفتم

1. J. F. Holland, "Ethical Issues in Randomized Clinical Trials," on file with authors.

2. "Glossary," US Department of Health and Human Services, <https://www.vaccines.gov/resources/glossary/>; A. Rid, et al, "Placebo Use in Vaccine Trials: Recommendations of a WHO Expert Panel," Vaccine, 32(37):4708–4712, at 4709, 4711, 2014.

3. Rid, "Placebo Use in Vaccine Trials: Recommendations of a WHO Expert Panel," note 2 above, at 4709; "Regulatory Perspective on Development of Preventive Vaccines for Global Infectious Diseases," FDA, www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/InternationalActivities/UCM273207.pdf; "Regulatory Perspective Development of Preventive Vaccines for Global Infectious Diseases," FDA video, http://fda.yorkcast.com/webcast/Play/b2825adab5254dc5bb_c901dc5a0551541d.

4. "Expert Consultation on the Use of Placebos in Vaccine Trials," WHO, at 13, 2013, http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665241506250_9789/94056/_eng.pdf?sequence=1.

۵. همان

۶. متن پیاده شده نشست مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی FDA موسوم به VRBPAC مورخه ۱۸ مه ۲۰۰۶ ص ۹۳ (دکتر نانسی میلر) بایگانی شده در:

<https://wayback.archiveit.org/799320170404052136//https://www.fda.gov/ohrms/ockets/ac/06/transcripts/20064222-t1.pdf>.

7. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 330, June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027//http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

8. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," note 7 above, at 301 (Table 210).

9. K. S. Reisinger, et al., "Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial," *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(3):201–209, at 202, March 2007.

10. Gardasil Package Insert, at 12 (Sec. 11), <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

11. "Food Additive Status List," FDA, www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm#ftnB.

۱۲. فصل ۲۱ را ببینید.

۱۳. رونوشتی از نامه TGA استرالیا به دکتر لیتل در اختیار نویسندگان قرار دارد.

14. "Product Information: Gardasil," www.seqirus.com.au/docs/392563//Gardasil%20PI%20A160204,0.pdf.

۱۵. هر یک میلی‌لیتر دوز بزرگسالان هاوریکس، محتوی EL.U ۱۴۴۰ از آنتی‌ژن ویروسی است که روی نیم میلی‌گرم آلومینیوم به عنوان آلومینیوم هیدروکسید پخش شده است. هر نیم میلی‌لیتر دوز اطفال واکسن نیز حاوی EL.U ۷۲۰ از آنتی‌ژن ویروسی است که روی ۲۵ صدم میلی‌گرم آلومینیوم به عنوان آلومینیوم هیدروکسید پخش شده است. بسته معرفی داخل جعبه هاوریکس ص ۹ (قسمت ۱۱)

www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM224555.pdf.

در مقابل، فرمولاسیون هاوریکس به‌کاررفته در کارآزمایی‌های بالینی سرواریکس به این شکل بود: EL.U ۷۲۰ آنتی‌ژن ویروسی که روی نیم میلی‌گرم آلومینیوم به عنوان آلومینیوم هیدروکسید پخش شده و EL.U ۳۶۰ آنتی‌ژن ویروسی که روی ۲۵ صدم میلی‌گرم آلومینیوم به عنوان آلومینیوم هیدروکسید پخش شده است. بسته معرفی داخل جعبه سرواریکس، ص ۵ (جدول ۱۹)

www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM240436.pdf. See also N. B. Miller and J. Roberts, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine, AS04 Adjuvant-Adsorbed (Cervarix)," at 159, October 15, 2009, <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm237976.pdf>; C. Exley, "The Safety of Cervarix? (correspondence)," *Lancet*, 17:19–20, January 2017.

16. L. Yan, "FDA Statistical Review of Gardasil 9," at 59– 60, December 10, 2014, www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM428669.pdf.

17. See Exley, "The Safety of Cervarix? (correspondence)," see note 15; see also Chapter 20.

18. C. Exley, "Aluminium-Based Adjuvants Should Not Be Used as Placebos in Clinical Trials," *Vaccine*, 29:9829, 2011.

۱۹. به صورت کلی، فصل ۲۰ را ببینید.

20. 21 C.F.R. § 610.15(a).

۲۱. یک رونوشت از مکاتبه نویسندگان با FDA در اختیار نویسندگان قرار دارد.

22 L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," in *Vaccines & Autoimmunity*, (Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin & L. Tomljenovic, eds.), (Wiley Blackwell 2015) 43–55 at 43, 44.

۲۳. پاورقی ۲۱ بالا را ببینید.

24. Reisinger, "Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial," note 9 above, at 202.

25. S. M. Garland, et al., "Safety and Immunogenicity of a 9-Valent HPV Vaccine in Females 12–26 Years of Age Who Previously Received the Quadrivalent HPV Vaccine," *Vaccine*, 33(48):6855–6864, November 27, 2015.

۲۶. بسته معرفی داخل جعبه گارداسیل، پاورقی ۱۰ بالا (جدول ۵ در قسمت ۶/۱ را ببینید).

27. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," note 7 above, at 316 (Table 229).

در پروتکل ۰۱۸ پنج عارضه ناخواسته جدی در روزهای اول تا پانزدهم کارآزمایی در گروه کودکان دریافت‌کننده گارداسیل ثبت شده بود ولی در گروه محلول

حامل، هیچ عارضه‌ای ثبت نشده بود. روی هم‌رفته تفاوت خطر بین کودکان واکسینه‌شده و کودکان گروه محلول حامل، ۱۵/۵ بود و گزارش‌ها نشان از آن داشتند که در پانزده روز اول کارآزمایی، کودکان واکسینه‌شده، در برآیند بیش از کودکان گروه دیگر، عوارض ناخواسته از خود بروز داده‌اند. همان، ص ۳۱۶ و ۳۱۷ (جدول ۲۲۹، ۲۳۰ و ۲۳۱)

۲۸. همان، ص ۳۱۶ (جدول ۲۲۹)

۲۹. همان، ص ۳۷۷ (جدول ۲۹۵)

۳۰. همان، ص ۳۱۶ (جدول ۲۲۹)

۳۱. همان، ص ۳۷۷ (جدول ۲۹۵)

۳۲. همان، ص ۳۱۶ (جدول ۲۲۹)

فصل هشتم

1. NB Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 301 (Table 210), June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027//http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

۲. همان

۳. همان

۴. همان، ص ۵۰ (جدول ۲۶)

۵. برای مثال ببینید: همان، ص ۴۴ و ۴۵ و ۲۰۳ تا ۲۰۵

۶. برای مثال ببینید: همان، ص ۳۰۱ (جدول ۲۱۰)

۷. همان، ص ۳۰۱ (جدول ۲۱۰)

۸. همان ص ۲۷۷ (جدول ۱۸۸) (پروتکل ۰۱۶ در ماه هفتم) ص ۳۱۲ (جدول ۲۲۱) (پروتکل ۰۱۸ در ماه هفتم)

۹. برای مثال بینید: همان، ص ۱۱۷ (جدول ۷۶)، ص ۱۷۹ (جدول ۲۲)، ص ۲۷۷ (جدول ۱۸۸)، ص ۳۱۲ (جدول ۲۲۱)

۱۰. همان ص ۲۹۳ (نشان می‌دهد که FDA داده در اختیار داشته است).

۱۱. همان. ص ۳۲۹ (جدول ۲۴۵) و ص ۳۹۳ (جدول ۳۰۲)

۱۲. همان. ص ۳۲۹ (جدول ۲۴۵)

۱۳. همان ص ۳۹۳ (جدول ۳۰۲)

14. K. S. Reisinger, et al., "Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial," *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(3):201–209, March 2007; Ferris D, et al., "Long-Term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine," *Pediatrics*, 134(3):e657-e665, at e659 and e664, September 2014, <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/201412/08/peds.2013-4144.full.pdf>; D. Ferris, et al., "4- Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years," *Pediatrics*, 140(6):1–9, at 8, November 2017, e20163947; DOI: 10.1542/peds.2016-3947, <http://pediatrics.aappublications.org/content/peds.2016-3947>, <http://pediatrics.aappublications.org/content/peds.2016-3947>.

15. Reisinger, et al., "Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial," note 14 above.

16. See, e.g., Bradley Schlegel, "Merck & Co. employees honored for Gardasil creation, *The Times Herald*, April 23, 2009,

<http://www.timesherald.com/article/JR/20090423/NEWS013/04239982>; Sino-American Pharmaceutical Professionals Assoc. – Greater Philadelphia, Dr. Eliav Barr biography, <https://sapa-gp.org/sapagp/eliav-barr-md-vice-presidentinfectious-diseases-therapeutic-area-head-global-clinicaldevelopment-merck-co-inc/>.

۱۷. برای مثال ببینید: متن پیاده‌شده نشست VRBPAC مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی FDA در مورخه ۱۸ مه ۲۰۰۶ صفحات ۱۱ و ۱۶ تا ۲۴، بایگانی‌شده در:

[https://wayback.archiveit.org/799320170404052136//https://www.fda.gov/ohrms/do ckets/ac/06/transcripts/20064222-t1.pdf](https://wayback.archiveit.org/799320170404052136//https://www.fda.gov/ohrms/do%20ckets/ac/06/transcripts/20064222-t1.pdf).

18. Ferris, et al., "4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years," note 14 above, at 8.

۱۹. رونوشت مستندات در اختیار نویسندگان کتاب قرار دارد.

فصل نهم

1. "Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting," VRBPAC Background Document, at 13 (Table 17, Study 013), archived at [http://wayback.archiveit.org/799320180126170205//https://www.fda.gov/ohrms/do ckets/ac/06/briefing/20064222-B3.pdf](http://wayback.archiveit.org/799320180126170205//https://www.fda.gov/ohrms/do%20ckets/ac/06/briefing/20064222-B3.pdf).

۲. همان

۳. همان. ص ۱۴ (جدول ۱۹، مطالعه ۰۱۳)

۴. همان.

5. "Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting," VRBPAC Background Document, note 1 above,

at 14, 15; N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 15, June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027//http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

6. N. B. Miller and J. Roberts, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine, AS04 Adjuvant-Adsorbed (Cervarix)," at 218 (Table 136), October 15, 2009, <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm237976.pdf>.

۷. همان

8. See "Study to Evaluate the Efficacy of the Human Papillomavirus Vaccine in Healthy Adult Women of 26 Years of Age and Older, Serious Adverse Events," <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294047?sect=X30156&view=results#evnt>; see also L. Jørgensen, et al., "The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias," *BMJ Evidence-Based Medicine*, July 27, 2018, <https://ebm.bmj.com/content/early/201827/07//bmjebm2018111012->.

9. "Committee Opinion" on Human Papillomavirus Vaccination, The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Adolescent Health Care Immunization Expert Work Group, Number 704, June 2017, <https://www.acog.org/-/media/CommitteeOpinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co704.pdf?dmc=1&ts=20170328T0157298695>.

10. "FDA Grants Priority Review to Merck's Supplemental Biologics License Application (sBLA) for GARDASIL® 9 in Women and Men Ages 27 to 45 for the Prevention of Certain HPV-Related Cancers and Diseases," Merck, June 13, 2018, <http://investors.merck.com/news/press-releasedetails/2018/FDA-Grants-Priority-Review-to-MercksSupplemental-Biologics-License-Application-sBLA-forGARDASIL9-in-Women-and-Men-Ages-27-to-45-for-thePrevention-of-Certain-HPV-Related-Cancers-andDiseases/default.aspx>

فصل دهم

1. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 195 (Table 132), June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027//http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

۲. همان، ص ۱۰۵ (جدول ۷۳)

3. "Miscarriage: Signs, Symptoms, Treatment, and Prevention," American Pregnancy Association, <http://americanpregnancy.org/pregnancycomplications/miscarriage/> (15% of women under 35 suffer miscarriage).

4. A.-M. Nybo Andersen, et al., "Maternal age and fetal loss: population based register linkage study," *BMJ*, 320:1708–1712, June 24, 2000, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27416/pdf/1708.pdf>.

5. Gardasil 9 package insert, at 10 (Sec. 5.1), <https://www>.

fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/
ApprovedProducts/UCM426457.pdf.

۶. ببینید:

Nybo Andersen, et al., "Maternal age and fetal loss: population based register linkage study,"

برای مشاهده نرخ پس‌زمینه دانمارک، پاورقی شماره ۴ بالا را ببینید؛

"Miscarriage: Signs, Symptoms, Treatment, and Prevention,"
American Pregnancy Assoc.,

برای مشاهده نرخ پس‌زمینه ایالات متحده، پاورقی شماره ۳ بالا را ببینید؛

Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for
Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle
Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured
by Merck, Inc.,"

پاورقی شماره ۱ بالا، ص ۱۴؛ معرفی داخل بسته گارداسیل ۹، پاورقی شماره ۵ بالا، ص
۱۰ (بخش ۸/۱)

7. N.B. Miller and J. Roberts, "Clinical Review of Biologics
License Application for Human Papillomavirus 16, 18 L1 Virus
Like Particle Vaccine, AS04 Adjuvant-Adsorbed (Cervarix),"
at 14, October 15, 2009, [https://www.fda.gov/downloads/
biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/
ucm237976.pdf](https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm237976.pdf).

۸. همان

9. S. Wacholder, et al., "Risk of miscarriage with bivalent vaccine
against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled
analysis of two randomised controlled trials," *BMJ Open*, March
2, 2010, at Table 3, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/
PMC2831171/?report=printable](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831171/?report=printable).

۱۰. همان

11. L. Yan, "FDA Statistical Review of Gardasil 9," at 44 (Table 24), December 10, 2014, www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM428669.pdf.

۱۲. همان

۱۳. همان ص ۸۸

۱۴. همان

15. EMA Gardasil 9 DRAFT CHMP day 120 list of questions, at 46, https://www.scribd.com/document/367386167/Draft-Day120-LoQ-Gardasil-9-Bortredigerad?secret_password=jl2zc1pWv03T02ddeLmi.

16. Gardasil 9 Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report, at "Question 70" in SCRIBD Slate: https://www.scribd.com/document/367386169/Day-150-JRAR-Clinical-Bortredigerad?secret_password=xeOaPPldg5yEMz4SK7x0.

17. EMA Gardasil 9 assessment at 113, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EP_AR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.p df.

18. "Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting," VRBPAC Background Document, at 24, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320180126170205//https://www.fda.gov/ohrms/doctype/ckets/ac/06/briefing/20064222-B3.pdf>.

۱۹. همان ص ۲۵

۲۰. همان ص ۲۴ (جدول ۳۵)

۲۱. معرفی داخل بسته گارداسیل ۹، پاورقی شماره ۵ بالا، ص ۱۰ (بخش ۸/۱)

۲۲. معرفی داخل بسته گارداسیل ۹ در کانادا ص ۶۰:

https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL-CI_E.pdf.

23. D. T. Little and H. R. Ward, "Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice," *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, Oct.- Dec. 2014:1-12, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880/pdf/10.1177_2324709614556129.pdf.

۲۴: همان

۲۵: همان

26. D. T. Little and H. R. Ward, "Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination," *BMJ Case Reports*, September 30, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543769/pdf/bcr-2012006879-.pdf>.

27. Little and Ward, "Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice," note 23 above.

28. B. Komorowska, "Autoimmune Primary Ovarian Failure," *Przegląd Menopauzalny*, 15(4), February 8, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327623/>.

29. S. Colafrancesco, et al., "Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants," *American Journal of Reproductive Immunology*, 70(4):309-16, October 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902317>.

30. J. Pederson, "Primary ovarian insufficiency in adolescents: a case series," *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2015(1):13, March 6, 2015, <https://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s136330009--015-z>.

31. "The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)," CDC Wonder, <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.
32. "New Concerns About the Human Papillomavirus Vaccine," American College of Pediatricians, January 2016, <https://www.acpeds.org/the-college-speaks/positionstatements/health-issues/new-concerns-about-the-humanpapillomavirus-vaccine>.
33. "Safety Update of HPV Vaccines," WHO, July 2017, http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/.
34. G. DeLong, "A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection," *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 81(14):661–674, 2018, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10.10808.1477640_15287394.201/.
35. "Statistical Bulletin: Conception in England and Wales: 2016," Office of National Statistics (ONS), <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/conceptionstatistics/2016>.
36. Katie Forster, "Teenage Pregnancy Rates Hit All-Time Low After Nearly Halving In Last Eight Years," *The Independent*, March 22, 2017, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-andfamilies/health-news/teenage-pregnancy-rates-record-lowengland-wales-fall-halve-last-seven-years-a7643416.html>.
37. "Statistical Bulletin: Conception in England and Wales: 2016," note 35 above.

۳۸. همان

39. "Publication Report: Teenage Pregnancy, Year of Conception

Ending 31 December 2015," National Services Scotland, Information Services Division, at 4 (Chart 1), July 4, 2017, <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/SexualHealth/Publications/201704--07-2017/04-07-TeenPregReport.pdf>.

40. "Statistical Bulletin: Conception in England and Wales: 2016," note 35 above.

41. B. E. Hamilton and T. J. Mathews, "Continued Declines in Teen Births in the United States, 2015," NCHS Data Brief, No. 259, September 2016, <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db259.htm>.

42. B. E. Hamilton, et al., "Births: Provisional Data for 2016," Vital Statistics Rapid Release, Report No. 002, June 2017, <https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/report002.pdf>.

43. Susan Scutti, "U.S. teen birth rate drops to all-time low," CNN, June 30, 2017, <https://www.cnn.com/201730/06/health/teen-birth-rateprenatal-care-2016/index.html>.

Hamilton and Mathews, "Continued Declines in .۴۴ above, ۴۱ note "،۲۰۱۵ ,Teen Births in the United States at ۱.

فصل یازدهم

1. V501 Protocol/Amendment No: 015--00, at 7, https://www.scribd.com/document/367386168/V50100--015-PROVD?secret_password=j4BXCUs76g4wRtDxk5cy.

۲. همان. ص ۸۱ تا ۸۶

۳. همان. ص ۸۶

4. Frederik Joelving, "What the Gardasil Testing May Have Missed," Slate, December 17, 2017, <https://slate.com/health-and-science/201712//flaws-in-theclinical-trials-for-gardasil-made-it-harder-to-properly-assesssafety.html>.

۵. اصلاحیه پروتکل ۷۵۰۱ شماره: ۰۰ تا ۰۱۵ پاورقی شماره ۱ بالا، ص ۱۰۴

۶. همان، ص ۹ و ۱۰۴

7. A. Corneli, et al., "One and Done: Reasons Principal Investigators Conduct Only One FDA-Regulated Drug Trial," Contemporary Clinical Trials Communications, 6:31–38, 2017.

8. Joelving, "What the Gardasil Testing May Have Missed," note 4 above.

9. S. M. Garland, "Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases," NEJM, 356:1928–1943, May 10, 2007, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061760>.

۱۰. بحث علمی EMA درباره گارداسیل در سال ۲۰۰۶

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf.

11. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 393–94 (Tables 302 & 303), June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027/http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

۱۲. همان، ص ۳۹۵ و ۳۹۶ (جدول ۳۰۲)

۱۳. همان ص ۳۹۵ و ۳۹۶ (جدول ۳۰۳)

۱۴. همان

۱۵. همان، ص ۳۲۹ (جدول ۲۴۵)

16. Gardasil package insert, at 8 (Sec. 6.1): <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

۱۷. همان

18. "NMCs one of EMA's major objections to approval" at 7: EMA Assessment July 2014 Gardasil 9 "not approvable," www.scribd.com/document/367386167/Draft-Day-120-LoQGardasil-9-Bortredigerad?secret_password=jl2zc1pWv03T02ddeLmi.

19. Gardasil 9 Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report at "Question 68 Conclusion" in SCRIBD Slate, https://www.scribd.com/document/367386169/Day150-JRAR-Clinical-Bortredigerad?secret_password=xeOaPPldg5yEMz4SK7x0.

۲۰. همان، سوال ۶۱ نتیجه‌گیری

۲۱. همان، سوال ۶۸

۲۲. همان

۲۳. همان

۲۴. همان

۲۵. گزارش ارزیابی نهایی EMA برای عموم مردم بدون آنکه ذکر از NMC به میان آورد:

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf.

۲۶. پاورقی ۱۹ بالا سوال ۶۹

27. Joelving, "What the Gardasil Testing May Have Missed," note 4 above.

۲۸. پاورقی ۱۹ بالا سوال ۶۹

۲۹. همان، سوال ۶۷

۳۰. گزارش ارزیابی نهایی EMA برای عموم مردم، پاورقی شماره ۲۵ بالا

31. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," note 11 above, at 379 (Table 297).

۳۲. همان

33. S. Yang, et al., "Gardasil 9 Statistical Review," at 40 (Sec. 6.1.12.3), <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM428669.pdf>.

34. K. D. Kochanek, et al., "Deaths: Final Data 2002," National Vital Statistics Report, 53(5):1-116, at 24, October 12, 2004 (Table 5), https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr53/nvsr53_05.pdf.

35. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," note 11 above, at 379 (Table 297).

۳۶. همان

37. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126419/ GARDASIL) to extend indication for prevention of vaginal and vulva cancers..."

at 77–78 (Table 43), September 11, 2008: <https://www.fda.gov/downloads/Biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/UCM111274.pdf>

38. Kochanek, et al., “Deaths: Final Data 2002,” note 34 above.

39. Miller, “Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.,” note 11 above, at 379 (Table 297).

40. “Cancer Stat Facts: Cervical Cancer,” NCI, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.

41. J. N. Roberts, “Clinical Review of Biologics License Application Supplement STN# 125126773/ – mid-adult women indication for GARDASIL” at 34 (Sec. 8.1.8.6.5), archived at: <http://wayback.archiveit.org/799320170722145326//https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM251763.pdf>.

۴۲. همان، ص ۱۸

43. “Statistical Review and Evaluation,” (Protocol 020), FDA, at 5: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM190978.pdf>.

۴۴. همان

45. Gardasil package insert, at 7 (Sec. 6.1), <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>

46. Ibid. and Miller, “Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (*S. cerevisiae*) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.,” note 11 above, at 379 (Table 297).

47. Gardasil 9 Package Insert, at 8 (Sec. 6.1): <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>.

فصل دوازدهم

1. S. Gupta, et al., "Is human papillomavirus vaccination likely to be a useful strategy in India?" South Asian Journal of Cancer, 2(4):193–97, at 194, October-December 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889025/>.

2. S. LaMontagne, et al., "Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries," Article ID: BLT.11.089862, September 1, 2011, http://www.who.int/bulletin/online_first/11-089862.pdf.

۳. گزارش هفتاد و دوم درباره بی‌قاعدگی‌های ادعایی در انجام مطالعات استفاده از واکسن HPV به وسیله PATH در هند، پاراگراف شماره ۱ مورخه یازده آگوست ۲۰۱۳

<http://164.100.47.5/newcommittee/reports/EnglishCommittees/Committee%20on%20Health%20and%20Family%20Welfare/72.pdf>.

۴. همان، عموماً

۵. همان، پاراگراف ۱/۱۲ و پاراگراف ۳/۴

۶. همان، پاراگراف ۲/۱

۷. همان، پاراگراف ۱/۱

۸. همان، پاراگراف ۲/۵

۹. همان

۱۰. همان، پاراگراف ۳/۱۸ و پاراگراف ۶/۱۰

۱۱. همان، پاراگراف ۶/۱۱

۱۲. همان، پاراگراف ۶/۱۶

13. Anand Rai, et al., "Fact Finding into HPV Vaccine Trial in Indore, M.P. India," at 27–30, June 25, 2014. Submitted before the Hon'ble Supreme Court of India via an affidavit as an addendum in combined W.P. (C) No. 332004/91, 2012/ and 792012/, <http://sanevax.org/wpcontent/uploads/201407//Additional-Affidavit-on-V-503.doc>.

۱۴. همان

۱۵. همان

۱۶. همان

۱۷. گزارش هفتاد و دوم، پاورقی شماره ۳ بالا پاراگراف ۶/۱۹

۱۸. همان

۱۹. همان، پاراگراف ۶/۲۶

۲۰. همان، پاراگراف ۶/۳۷

۲۱. همان، پاراگراف ۷/۱۲ و ۷/۱۳

۲۲. همان، پاراگراف ۷/۱۳

23. "Supreme Court admits writ petition against licensing and trials with 'cervical cancer' vaccine implicating the Drugs Controller of India, PATH, ICMR and others ordering Government of India to immediately respond," Human Rights Law Network, January 7, 2013, <http://www.hrln.org/hrln/peoples-health-rights/pils-acases/1171-supreme-court-admits-writ-petition-againstlicensing-and-trials-with-cervical-cancer-vaccinesimplicating-the-drugs-controller-of-india-path-icmr-andothers-ordering-government-of-india-to-; complaint>

available at <http://www.hrln.org/hrln/images/stories/pdf/HRLN-HPVSYNOP.pdf>.

24. Christina England, "Serious Allegations Against HPV Vaccine Trials Affecting Thousands of Girls Accepted by Supreme Court of India," Vactruth.com, January 8, 2013, <https://vactruth.com/201308/01//vaccine-trials-supremecourt/>.

۲۵. همان

26. I. Mattheij, et al., "Do cervical cancer data justify HPV vaccination in India? Epidemiological data sources and comprehensiveness," JRSMB, 105: 250–262, 2012, <http://jrs.sagepub.com/content/105250/6/.full>. Royal Society of Medicine, 2012, "Controversial vaccine trial should never have been run in India, researchers say," press release at <https://www.rsm.ac.uk/about-us/media-information/2012-media-releases/controversial-vaccine-trial-should-neverhave-been-run-in-india,-researchers-say.aspx>.

27. Royal Society of Medicine, "Controversial vaccine trial should never have been run in India, researchers say," note 26 above.

28. Gupta, "Is human papillomavirus vaccination likely to be a useful strategy in India?" note 1 above.

29. Royal Society of Medicine, "Controversial vaccine trial should never have been run in India, researchers say," note 26 above.

30. Mattheij, "Do cervical cancer data justify HPV vaccination in India? Epidemiological data sources and comprehensiveness," note 26 above.

31. Ibid. Royal Society of Medicine, "Controversial vaccine trial

should never have been run in India, researchers say." note 26 above.

32. Gupta, "Is human papillomavirus vaccination likely to be a useful strategy in India?" note 1 above.

۳۳. همان

۳۴. همان

۳۵. همان

۳۶. همان

۳۷. همان

۳۸. همان، ص ۱۹۶

39. P. Chatterjee, "India tightens regulation of clinical trials to safeguard participants," BMJ, 346:f1275, 2013, <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f1275.long>.

40. Pooja Agarwal, "Indian Supreme Court Demands Regulation of Clinical Trials," Regulatory Review, Oct. 23, 2013, <https://www.theregreview.org/201324-/24/10/agarwalindian-trials/>.

۴۱. DGCI پیش‌نویس خط‌مشی‌های ناظر به ثبت و ضبط صوتی-تصویری فرآیند رضایت مبتنی بر اطلاع در کارآزمایی بالینی را صادر کرد:

Pharmabiz.com, January 15, 2014,

<http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=79794&sid=1>.

42. Chirag Shah and Param Dave, "Regulatory Approval in India: An Updated Review," Applied Clinical Trials, May 4, 2016, <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/regulatoryapproval-india-updated-review>.

43. M. Feinberg, "HPV vaccine suspension in India," Lancet,

376:1644–65, Nov. 13, 2010, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)62094-6/fulltext?elsca1=TL121110&elsca2=email&elsca3=segment](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)62094-6/fulltext?elsca1=TL121110&elsca2=email&elsca3=segment).

۴۴. همان

45. PATH, "Statement from PATH: cervical cancer demonstration project in India," updated Sept. 3, 2013, <https://path.org/media-center/statement-from-path-cervicalcancer-demonstration-project-in-india/>

۴۶. همان

۴۷. همان

۴۸. همان

49. GAVI, "GAVI's historical relationship with the Indian government with regard to vaccine policy in India," <http://www.gavi.org/library/news/pressreleases/2016/historic-partnership-between-gavi-and-india-to-save-millions-of-lives/>; Gavi Board Members: <https://www.gavi.org/about/governance/gaviboard/members/#>.

50. Nida Najar, "India's Ban on Foreign Money for Health Group Hits Gates Foundation," New York Times, April 20, 2017, https://www.nytimes.com/2017/20/04/world/asia/indiahealth-nonprofit-gates-foundation.html?_r=0.

51. See Tabassum Barnagarwala, "Why the Vaccine against Cervical Cancer Is Not Such a Simple Shot," Indian Express, January 10, 2018 <http://indianexpress.com/article/explained/why-the-vaccineagainst-cervical-cancer-is-not-such-a-simple-shot-4980018/>.

فصل سیزدهم

1. Merck 2017 Annual Report 10-K at 40, <http://d18rn0p25nwr6d.cloudfront.net/CIK0000310158357/ac382-9a564879--bce66-a4b7fb87e58.pdf>.
2. GSK 2017 annual report, at 47, <https://www.gsk.com/media/4629/fy-2017-results-announcement.pdf>.
3. WHO, "Safety Update of HPV Vaccines," July 14, 2017, http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/.

۴. گزارش ده هزار صفحه‌ای مرک در سال ۲۰۱۷، پاورقی شماره بالا ص ۲۰

۵. گزارش سالانه GSK در سال ۲۰۱۷، پاورقی شماره ۲ بالا، ص ۹.

۶. مرک در فهرست پانصد شرکت برتر جهان در مجله فورچن، رتبه هفتاد و دوم را به خود اختصاص داد. ببینید:

<http://www.rankingthebrands.com/The-BrandRankings.aspx?rankingID=131&>.

7. "Merck Sees Slightly Higher 2007 Earnings," New York Times, December 7, 2006, <https://www.nytimes.com/2006/07/12/business/07drug.html>

8. "Congress Questions Vioxx, FDA," PBS NewsHour, November 18, 2004, <http://archive.is/M6f1e>.

9. P. Gøtzsche, *Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Healthcare* (CRC Press; 1st ed., August 30, 2013), at 161–62.

۱۰. همان، ص ۱۵۵

۱۱. همان

۱۲. همان ص ۱۵۶

۱۳. همان ص ۱۵۷

۱۴. همان

15. Alex Berenson, "Evidence in Vioxx Suits Shows Intervention by Merck Officials," New York Times, April 24, 2005, <https://www.nytimes.com/200524/04/business/evidence-invioxx-suits-shows-intervention-by-merck-officials.html>.

۱۶. همان

17. Gøtzsche, Deadly Medicines and Organised Crime, note 9 above, at 158.

18. Jim Edwards, "Merck Created Hit List to 'Destroy,' 'Neutralize' or 'Discredit' Dissenting Doctors," CBS Moneywatch, May 6, 2009, <https://www.cbsnews.com/news/merck-created-hit-list-to-destroy-neutralize-or-discredit-dissenting-doctors/>.

19. Gøtzsche, Deadly Medicines and Organised Crime, note 9 above, at 158.

۲۰. همان، ص ۱۵۸ و ۱۵۹

21. J. Lenzer, "FDA is Incapable of Protecting Us Against Another Vioxx," BMJ, 329(7477):1253, November 27, 2004, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC534432/pdf/bmj32901253.pdf>.

۲۲. همان

23. H. M. Krumholz, et al., "What Have We Learnt From Vioxx?" BMJ, 334(7585):120–123, at 120, January 29, 2007.

۲۴. همان ص ۱۶۲

25. Lenzer, note 21 above, 1253.

۲۶. همان

27. FDA Science and Mission at Risk: Report of the Subcommittee on Science and Technology, November 2007, archived at http://wayback.archiveit.org/799320180126164015/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4329b_02_01_FDA%20Report%20on%20Science%20and%20Technology.pdf.

28. Alex Berenson, "Merck Agrees to Settle Vioxx Suits for \$4.85 Billion," New York Times, November 9, 2007, <http://www.nytimes.com/2007/09/11/business/09merck.html>.

۲۹. همان

30. Department of Justice, Office of Public Affairs, 2012. "U.S. Pharmaceutical Company Merck Sharp & Dohme Sentenced in Connection with Unlawful Promotion of Vioxx," April 19, 2012, <https://www.justice.gov/opa/pr/us-pharmaceutical-company-merck-sharp-dohme-sentenced-connection-unlawful-promotion-vioxx>.

۳۱. همان

۳۲. همان

33. Gøtzsche, Deadly Medicines and Organised Crime, note 9 above, at 122.

۳۴. رهبری ارشد مرک در کمیته اجرایی آن عبارتند از چندین نفری که بیش از یک دهه همراه این شرکت بوده‌اند از جمله کیت فریزر رییس کنونی هیات مدیره و مدیر اجرایی که قبلاً رایزن کل بود، سانات چاتوپادهاپا، میریام گرادیک وایر، راجر پرلماتر ۴ و آدام اسکچتر ۵

۱. Kenneth C. Frazier

۲. Sanat Chattopadhyay

۳. Miriam M. Graddick-Weir

۴. Roger M. Perlmutter

۵. Adam H. Schechter

35. Carl Elliott, *White Coat, Black Hat: Adventures on the Dark Side of Medicine*, (Boston: Beacon Press, 2010), Chapter 5, n. 25.

۳۶. همان، فصل ۵

۳۷. همان، فصل ۳

38. "Direct to Consumer Advertising under Fire," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 87, 2009, 565–644, <http://www.who.int/bulletin/volumes/87040809-09/8/en/>.

39. American Medical Association, 2015. "AMA Calls for Ban on Direct to Consumer Advertising of Prescription Drugs and Medical Devices," <http://www.ama-assn.org/ama/pub/news/news/201517--11-2015/banconsumer-prescription-drug-advertising.page>.

۴۰. همان

41. Judith Siers-Poisson, "Research, Develop, and Sell, Sell, Sell: Part Two in a Series on the Politics and PR of Cervical Cancer," *Alternet.org*, July 16, 2007, http://www.alternet.org/story/56677/research_develop_and_sell_sell_sell%3A_part_two_in_a_series_on_the_politics_and_proof_cervical_cancer.

۴۲. همان

43. CDC Vaccine Price List, <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html>.

۴۴. همان

45. Carolina Fernandez Branson, "I Want to be One Less: The Rhetoric of Choice in Gardasil Ads," *The Communication Review*, 15:144–158, 2012.

46. Elisabeth Rosenthal, "Drug Makers' Push Leads to Cancer

Vaccines' Rise," New York Times, August 19, 2008, <http://www.nytimes.com/200820/08//health/policy/20vaccine.html?pagewanted=all>.

47. S. Grantham, et al., "Merck's One Less Campaign: Using RiskMessage Frames to Promote the Use of Gardasil in HPV Prevention," Communication Research Reports, 28(4):318–326, 2011.

۴۸. همان

49. "Adequate Provision," FDA, Drug Advertising Glossary, http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/PrescriptionDrugAdvertising/ucm072025.htm#brief_summary.

50. Rosenthal, "Drug Makers' Push Leads to Cancer Vaccines' Rise," note 46 above.

51. Edelman website, <https://www.edelman.com/>.

52. Beth Herskovits, "Brand of the Year," PharmExec.com, February 1, 2007, <http://www.pharmexec.com/brand-year-0>.

53. CDC, "Vaccines Included in the VFC Program," Resolution No. 61–06/, effective June 29, 2006, <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/0606-vaccines.pdf>.

54. House of Representatives Committee on Government Reform Majority Staff Report, "Conflicts of Interest in Vaccine Policy Making," June 15, 2000, <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CHRG106hhrg73042/html/CHRG-106hhrg73042.htm>.

55. M. Holland and R. Krakow, "The Right to Legal Redress," chapter 5 in Vaccine Epidemic (Habakus and Holland, Eds.) (Pub. 2012).

56. N. F. Engstrom, "A Dose of Reality for Specialized Courts: Lessons from the VICP," 163 University of Pennsylvania Law Review, 1631, 1673 (2014).

57. Herskovits, "Brand of the Year," note 52 above.

58. Deborah Dick-Rath, "DDR on DTC: Merck's Gardasil," Medical Marketing and Media, March 15, 2009, <http://www.mmm-online.com/pharmaceutical/ddr-on-dtcmercks-gardasil/article/129890/>.

59. S. M. Rothman and D. Rothman, "Marketing HPV Vaccine: Implications for Adolescent Health and Medical Professionalism," JAMA, 302(7):781-786, at 783, 2009, <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184429>.

۶۰. همان

61. American Cancer Society, "FDA Approves Gardasil 9 HPV Vaccine," January 8, 2015, <https://www.cancer.org/latest-news/fda-approves-gardasil-9-hpv-vaccine.html> ("Gardasil 9 will protect against 90% of cervical cancers").

۶۲. دکتر دایان هارپر، مصاحبه تلفنی با نویسندگان، ۹ آوریل ۲۰۱۵

63. D. M. Harper, "Prophylactic HPV Vaccines: Current Knowledge of Impact on Gynecologic Premalignancies," DiscoveryMedicine.com, July 3, 2010, <http://www.discoverymedicine.com/Diane-MHarper/201003/07//prophylactic-hpv-vaccines-currentknowledge-of-impact-on-gynecologic-premalignancies/>.

64. "Be One Less" slogan on Gardasil 9 website: <https://www.gardasil9.com/about-gardasil9/what-isgardasil9/>.

65. D. M. Harper, et al., "Cervical cancer incidence can increase despite HPV vaccination," Lancet Infectious Disease, 10(9):594-595, September 2010.

66. Melissa Haussman, *Reproductive Rights and the State* (Santa Barbara, CA: Praeger, 2013), at 145.

67. Gardasil package insert, at 13 (Sec.13.1): "GARDASIL has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity or genotoxicity." <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>.

68. "FDA approves HPV vaccine for males ages 16–26," AAP News, December 16, 2015, <http://www.aappublications.org/news/201516/12/HPV12161> 5.

69. Information about Gardasil 9, <https://www.gardasil9.com/hpv-facts/related-cancerdiseases/>.

70. Charlie Cooper and Gloria Nakajubi, "Professor Harald zur Hausen: Nobel scientist calls for HPV vaccination for boys," *Independent*, July 12, 2015, <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/professor-harald-zur-hausen-nobel-scientist-calls-for-hpv-vaccination-for-boys-10382796.html>.

۷۱. استرالیا اعلام کرد گارداسیل ۹ را از سال ۲۰۱۸ در برنامه ملی واکسیناسیون مدارس قرار خواهد داد:

<http://www.hpvvaccine.org.au/about-the-vaccine/vaccinebackground.aspx>. European Centre for Disease Prevention and Control, vaccine schedule page, <http://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

۷۲. «اقدام همیاری جدید یکپارچه اروپا در زمینه واکسن» ۱ موسوم به VENICE، گزارش مربوط به ارزیابی‌های فناوری بهداشتی در مورد واکسیناسیون‌های HPV و روتاویروس در اروپا، سپتامبر ۲۰۱۱، ص ۲۴

http://venice.cineca.org/Venice2_HTA_HPV_rota_Report_v9.pdf.

۱. Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE)

73. "Italy adopts gender-neutral HPV vaccination programme, citing study by health economics expert from Kingston Business School," Jan. 28, 2017, <http://www.kingston.ac.uk/news/article/178528-/jan-2017-italy-adopts-genderneutral-hpv-vaccination-programmeciting-study-by-health-economics-expert-from-kingstonbusiness/>.

74. Kimberly Leonard, "HPV Vaccine in Men Would Save Costs of Treating Throat Cancer," U.S. News & World Report, April 13, 2015, <https://www.usnews.com/news/articles/201513/04//hpvvaccine-in-men-would-save-costs-of-treating-throat-cancer>.

75. "Throat cancer," Mayo Clinic, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/throatcancer/symptoms-causes/syc-20366462>.

76. "Anal Cancer: Statistics," Cancer.net, <https://www.cancer.net/cancer-types/anal-cancer/statistics>.

77. FUTURE II Study Group, "Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions," NEJM, May 10, 2007, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061741>. See also Jeanne Lenzer, "Should Boys Be Given the HPV Vaccine? The Science Is Weaker than the Marketing," November 14, 2011, <http://blogs.discovermagazine.com/crux/201114/11//shouldboys-be-given-the-hpv-vaccine-the-science-is-weaker-thanthe-marketing/#.WzaYXaknaqA>.

۷۸. همان

79. Rosenthal, "Drug Makers' Push Leads to Cancer Vaccines' Rise," note 46 above.

80. HPV vaccine commercial Merck, <https://www.youtube.com/watch?v=sLB0MaY7luE>.

فصل چهاردهم

1. Ellen Goodman, "A dose of reality on HPV vaccine," Boston Globe, March 2, 2007, http://archive.boston.com/news/globe/editorial_opinion/oped/articles/200702/03//a_dose_of_reality_on_hpv_vaccine/.
2. R. Seither, et al., "Vaccination Coverage Among Children in Kindergarten—United States, 2014–15 School Year," Morbidity and Mortality Weekly Report, 64(33); 897– 904, August 28, 2015, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6433a2.htm>.
3. "How much does the HPV vaccine cost?" American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/cancercauses.html>; <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/>.
4. "About ACIP Members," CDC, <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/about.html>.

۵. محتوای نشست کمیته مشورتی CDC درباره اقدامات مربوط به واکسیناسیون، ۲۱ و ۲۲ فوریه ۲۰۰۶ ص ۱۶
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/minarchive/min-2006508-02-.pdf>.

۶. همان ص ۱۶

۷. همان. ص ۳۲

۸. همان، ص ۳۳

۹. محتوای ثبت شده نشست کمیته مشورتی CDC درباره اقدامات مربوط به واکسیناسیون، ۲۹ و ۳۰ ژوئن ۲۰۰۶، ص ۱۹ و ۲۲

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/minarchive/min-2006508-06-.pdf>.

۱۰. همان، ص ۱۹

۱۱. همان، ص ۲۰ و ۲۱

12. CDC, "FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices," Morbidity and Mortality Weekly Report, 59(20):626–629, at 626, May 28, 2010, <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5920.pdf>

ACIP در انتظار برای کسب صدور مجوز HPV۲ از طرف FDA، داده‌های مربوط به ایمنی‌زایی، اثربخشی و ایمنی HPV۲ و همچنین اطلاعات HPV۴ را بازبینی کرد. این نهاد در نشست ۲۱ اکتبر ۲۰۰۹ خود، توصیه‌های به‌روزشده برای استفاده از واکسن‌های HPV در زنان را تایید کرد.)

۱۳. خلاصه گزارش نشست کمیته مشورتی CDC درباره اقدامات مربوط به واکسیناسیون، ۲۵ و ۲۶ اکتبر ۲۰۱۱، ص ۴۲ و ۵۰

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/minarchive/min-oct11.pdf>.

۱۴. خلاصه گزارش نشست کمیته مشورتی CDC درباره اقدامات مربوط به واکسیناسیون، ۲۶ فوریه ۲۰۱۵، ص ۵۴-۵۶

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/minarchive/min-201502-.pdf>.

15. HHS, Healthy People.gov, IID.11.4, <https://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives/topic/immunization-and-infectiousdiseases/objectives>.

۱۶. همان

۱۷. همان

۱۸. خلاصه گزارش نشست کمیته مشورتی CDC درباره اقدامات مربوط به واکسیناسیون، ۲۳ و ۲۴ اکتبر ۲۰۱۳، ص ۱۱۵

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/minarchive/min-oct13.pdf>.

۱۹. همان، ص ۱۱۳

۲۰. همان، ص ۱۱۵

۲۱. همان، ص ۱۱۹

22. "CDC doctor opposes law for vaccine," Washington Times, Feb. 26, 2007, <https://www.washingtontimes.com/news/2007/feb/262031-115014-226 20070/r/>.

23. E. F. Fowler and S. E. Gollust, "The Content and Effect of Politicized Health Controversies," ANNALS AAPSS, 658(1):155–171, at 160, March 2015.

۲۴. همان

25. Adam Martin, "Vaccine Maker Gave Rick Perry \$30,00 Plus a Whole Lot More," The Wire, Sept. 14, 2011 <http://www.thewire.com/politics/201109//vaccine-maker-gave-rick-perry-30000-plus-whole-lot-more/42463/>.

26. Texas Legislature Online Actions, <http://www.legis.state.tx.us/BillLookup/Actions.aspx? LegSess=80R&Bill=HB1098>.

27. Andrew Pollack and Stephanie Saul, "Merck to Halt Lobbying for Vaccine for Girls," New York Times, Feb. 21, 2007, http://www.nytimes.com/200721/02//business/21merck.html?_r=0.

۲۸. همان

۲۰. در پروتکل ۰۱۶، تعداد ۵۰۶ دختر ۱۰ تا ۱۵ ساله، یک دوز کامل گارداسیل را دریافت کردند. برخی از دیگر دختران در این گروه، در یک مطالعه دوز تاریخ گذشته شرکت داده شدند ولی نرخ بندی VLP واکسن‌هایی که دریافت کردند، کمتر از ۲۰/۴۰/۴۰/۲۰ بود. در پروتکل ۰۱۸ تعداد ۳۶۴ دختر ۹ تا ۱۲ ساله

یک واکسن و تعداد ۱۹۹ دختر ۹ تا ۱۲ ساله نیز یک کنترل محلول حامل دریافت کردند. ببینید:

N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 274 (Table 184), 275 (Table 186), 301 (Table 210), 311 (Table 220), June 8, 2006, archived at <http://wayback.archive-it.org/799320161024002027/http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

30. R. A. Whidden and T. Tuscherer, "Good Parents Vaccinate: An Analysis of Merck's Gardasil Campaign," Conference Proceedings—National Communication Association/American Forensic Association (Alta Conference on Argumentation), 761–767 at 760, 2007.

31. "Flogging Gardasil," *Nature Biotechnology*, 25(3):261 (2007).

32. G. McGee and S. Johnson, "Has the Spread of HPV Vaccine Marketing Conveyed Immunity to Common Sense?" *American Journal of Bioethics*, 7(7):1–2, 2007.

33. National Conference of State Legislators, <http://leg1.state.va.us/cgi-bin/legp504.exe?ses=071&typ=bil&val=sb1230>.

34. Elisabeth Rosenthal, "Drug Makers' Push Leads to Cancer Vaccines' Rise," *New York Times*, August 19, 2008, <http://www.nytimes.com/200820/08//health/policy/20vaccine.html?pagewanted=all>.

35. National Conference of State Legislators, <http://www.ncsl.org/research/health/hpv-vaccine-statelegislation-and-statutes.aspx>.

36. Malika Redmond, "A Critical Discourse Analysis of the Marketing of Merck & Co.'s Human Papillomavirus Gardasil," Thesis, Georgia State University, at 22, December 5, 2011, https://scholarworks.gsu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1028&context=wsj_theses.

37. Rhode Island Department of Public Health School Immunization Requirements, <http://www.health.ri.gov/immunization/for/schools/index.php> .

۳۸. همان

39. National Conference of State Legislators, "HPV Vaccine: State Legislation and Statutes: School Requirements," <http://www.ncsl.org/research/health/hpvpvaccine-state-legislation-and-statutes.aspx>.

40. Felice Freyer, "Parents protest R.I. mandating HPV vaccine for teens," Boston Globe, Sept. 8, 2015, <https://www.bostonglobe.com/metro/201507/09//rhodeisland-mandate-for-hpv-vaccine-sparks-protests-andinterest-from-massachusettsofficials/ZKmTZNPVTVKibPgqsUAgYK/story.html>.

41. Rhode Island Department of Public Health School Immunization Requirements, <http://www.health.ri.gov/immunization/for/schools/index.php> .

42. John Howell, "Vaccination Exemption Stays for Now," Johnston Sunrise, August 5, 2015, <http://johnstonsunrise.net/stories/vaccination%20exemption%20stays%20for%20now,104571>.

43. CDC, "National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2016," Morbidity and Mortality Weekly Report, 66(33):874–882, at 876, August 25, 2017, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6633a2.htm>.

۴۴. همان

45. CDC, 2015. "Many adolescents still not getting HPV vaccine." <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/p0730-hpv.html>.

46. CDC, Teen Vaccination Coverage, 2014 National Immunization Survey—Teen, <https://www.cdc.gov/vaccines/imzmanagers/coverage/nis/child/2014-released-child-teen.html>

47. "Organizations and professional societies focusing on vaccines/VPDs," Immunization Action Coalition http://www.immunize.org/resources/part_us.asp. 48. American Cancer Society, 2016. "NCI-designated Cancer Centers Urge HPV Vaccination for the Prevention of Cancer," https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/prevention-and-screening/NCI_HPV_Consensus_Statement_012716.pdf.

49. Tisch Cancer Institute, 2017. "The Tisch Cancer Institute at Mount Sinai Joins Nation's Cancer Centers in Endorsement of HPV Vaccination for Cancer Prevention." <http://www.mountsinai.org/about-us/newsroom/pressreleases/the-tisch-cancer-institute-at-mount-sinai-joins-nations-cancer-centers-in-endorsement-of-hpv-vaccination-for-cancer-prevention>.

۵۰. فصل ۴ را ببینید.

51. American Cancer Society, 2016. "NCI-designated Cancer Centers Urge HPV Vaccination for the Prevention of Cancer," see note 48 above.

۵۲. همان

53. "CA Law on Minor Consent for STD Prevention Services FAQ," California Immunization Coalition, Jan. 2013, http://www.immunizeca.org/wpcontent/uploads/201106//AB_499_FAQ.pdf.

54. See, e.g., NVIC 2011. "NVIC Calls New CA Vaccine Law a 'Violation of Parental Informed Consent Rights and Federal Law.'" <http://www.nvic.org/pressrelease/PR-CAAB499-Signed.aspx>.

۵۵. همان

56. 42 U.S.C. § 300aa-26, <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title42/pdf/USCODE-2010-title42-chap6A-subchapXIX-part2-subpartc-sec300aa-26.pdf>.

۵۷. دستورالعمل‌های CDC برای VIS برای خردسالان:

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/about/vis-faqs.html>.

58. N.C. Gen. Stat. § 90-21.5, "Minor's consent sufficient for certain medical health services," https://www.ncleg.net/EnactedLegislation/Statutes/PDF/BySection/Chapter_90/GS_9021.5-.pdf.

59. Alan Phillips,, "Stealth Vaccine Laws Allow Children to Consent to Vaccines," March 22, 2012, GreenMedinfo, <http://www.greenmedinfo.com/blog/stealth-vaccine-lawsallow-children-consent-vaccines>.

60. NY regulation adding preventative services to existing bill: https://regs.health.ny.gov/sites/default/files/pdf/recently_adopted_regulations/Expansion%20of%20Minor%20Consent%20for%20HIV%20Treatment%2020%Access%20and%20Prevention.pdf.

۶۱: فرزندپروری تنظیم‌شده از تنظیم مقررات HPV برای خردسالان حمایت می‌کند:

<https://www.plannedparenthood.org/plannedparenthood-new-york-city/our-issues/ppnycs-legislative-andpolicy-agenda>.

62. "Indoor Tanning Restrictions for Minors-a state-bystate comparison," National Conference of State Legislators, July 1, 2015, <http://www.ncsl.org/research/health/indoortanning-restrictions.aspx>.

63. "Criteria for Vaccination Requirements for U.S. Immigration Purposes," HHS, Federal Register, vol. 74, no. 218, Nov. 13, 2009, <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2009-1113-/pdf/E9-27317.pdf>.

64. K. J. Hachey, et al., "Requiring Human Papillomavirus Vaccine for Immigrant Women," *Obstetrics & Gynecology*, 114(5):1135-1139, November 2009.

۶۵. ائتلاف ملی حقوق زنان مهاجر. «بیانیه درباره واکسیناسیون HPV»
بایگانی‌شده در:

<https://web.archive.org/web/20150910145525/https://napawf.org/wp-content/uploads/2009/working/pdfs/NCIWR%20HPV%20Vaccine%20FINAL-9.29.08.pdf>.

۶۶. همان

67. "Criteria for Vaccination Requirements for U.S. Immigration Purposes," HHS, Federal Register, vol. 74, no. 218, Nov. 13, 2009, <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2009-1113-/pdf/E9-27317.pdf>.

۶۸. همان

۶۹. همان

70. R. Adm. Paul J. Higgins, Director of Health & Safety, Coast Guard, "Gardasil—Human Papillomavirus (HPV) Vaccine,"

March 7, 2007, <https://www.health.mil/ReferenceCenter/Policies/200728/03//ALCOAST-Gardasil-HumanPapillomavirus-Vaccine>.

71. Dr. Limone Collins, "Information Paper, HPV and HPV Vaccines," Milvax—VHCN, May 12, 2014, https://www.vaccines.mil/documents/1712_MIP-HPV.pdf.

72. H. Maktabi, "Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Initiation, Coverage, and Compliance Among U.S. Active Component Service Women 2006–2011," *MSMR*, 19(5), May 2012.

73. "Most States offer HPV vaccinations to girls in juvenile justice system," *Science Daily*, April 28, 2010, <https://www.sciencedaily.com/releases/201012/1004281108/04/.htm>; C. E. Henderson, et al., "HPV Vaccination Practices Among Juvenile Justice Facilities in the United States," *Journal of Adolescent Health*, 46(5):495, 2010.

74. "Most States offer HPV vaccinations to girls in juvenile justice system," *Science Daily*, note 73 above.

75. "SaneVax Discovers Vulnerable Girls in United States Targeted for HPV Vaccination," *SaneVax*, Oct. 7, 2010, <https://www.prlog.org/10982888-sanevax-discovers-vulnerable-girls-in-united-states-targeted-for-hpvpvaccination.html>.

۷۶. همان

فصل پانزدهم

1. Tracy Andrews Wolf, "Gardasil changed our dreams to nightmares," May 24, 2013, <http://sanevax.org/gardasilchanged-our-dreams-to-nightmares/>.

۲. همان

۳. همان

۴. همان

۵. همان

6. Ibid; see also Tracy Andrews-Wolf, "A Day in the Life of Alexis Wolf: Six Years After Gardasil," Aug. 11, 2013, <http://www.hormonesmatter.com/life-of-alexis-wolf-postgardasil/>; Kelly Brogan, "A Ruined Life from Gardasil," Aug. 14, 2012, <http://www.hormonesmatter.com/ruined-lifegardasil/>.

7. B. A. Slade, et al., "Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine," JAMA, 302(7):750-757 (2009).

8. "Human Papillomavirus (HPV) Quadrivalent & Bivalent Vaccines, Global Parental Concerns Regarding Safety and Efficacy of Gardasil and Cervarix," FDA Webinar, March 2010, available at <http://www.wanttoknow.nl/wpcontent/media/2823770110--06-03-FDA-PresentationFinal.pdf>. See also Christina England, "FDA Requests Meeting with Activists Exposing Gardasil Adverse Reactions," Vactruth, March 8, 2010; J. B. Handley, "The Truth about Gardasil? It's Destroying our Girls," Age of Autism, March 24, 2010, <http://www.ageofautism.com/201003//the-truth-aboutgardasil-its-destroying-our-girls.html>.

۹. وبینار FDA پاورقی ۸ بالا

۱۰. همان، اسلاید ۵۴

۱۱. همان، اسلاید ۲

۱۲. همان، اسلاید ۶

۱۳. همان، اسلاید ۲۰ تا ۳۰

۱۴. همان، اسلاید ۳۲ تا ۴۰

۱۵. همان، اسلاید ۵۲ تا ۵۴

16. "How Cecile Richards, Douglas R. Lowy and John T. Schiller Advanced Women's Health," The Leonard Lopate Show, Sept. 14, 2017, at minute 30, <http://www.wnyc.org/story/cecile-richards-douglas-r-lowyand-john-t-schiller-creating-hpv-vaccine/>.

17. Countries and dose statistics in S. M. Garland, et al., "Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Hum Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience," *Clinical Infectious Diseases*, 63(4):519–527, at 519–20, August 15, 2016; WHO, http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_e_2017/en/.

18. "HPV Vaccine is Safe—(Gardasil)," CDC, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/data-summary-hpvgardasil-vaccine-is-safe.pdf>.

۱۹. همان

۲۰. همان

۲۱. همان

۲۲. بیانیه کمیته مشورتی جهانی ایمنی واکسن WHO در زمینه واکسن HPV، ۱۷ دسامبر ۲۰۱۷

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf?ua=1.

۲۳. همان، ص ۱

۲۴. همان

۲۵. همان، ص ۳

۲۶. همان

۲۷. واکسن‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی سازمان بهداشت جهانی: گزارش وضعیت WHO، مه ۲۰۱۷

http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/.

۲۸. همان، ص ۲۶۰

۲۹. همان، ص ۲۶۱

۳۰. همان، ص ۲۶۱ و ۲۶۲

۳۱. همان، ص ۲۶۵

۳۲. برای مثال ببینید: تایید مراکز ملی سرطان، بحث‌شده در فصل هفدهم با عنوان «کنترل پیام». به تایید فرهنگستان ملی پزشکان اطفال آمریکا و فرهنگستان ملی پزشکان خانواده آمریکا بر بولتن اطلاعات CDC HPV که در بالا ذکر شد توجه کنید.

۳۳. در معرفی داخل بسته گارداسیل در ص ۱۱ می‌خوانیم: «... گارداسیل را در زمان بارداری فقط وقتی به وضوح نیاز باشد باید استفاده کرد.»

<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

۳۴. مکاتبات نویسندگان با FDA در اختیار نویسندگان قرار دارد.

35. "Systematic Review of 58 Publications of Real-World Use of Gardasil Presented at Eurogin Congress," Merck, June 16, 2016, <http://investors.merck.com/news/press-releasedetails/2016/Systematic-Review-of-58-Publications-of-RealWorld-Use-of-GARDASIL-Presented-at-EUROGINCongress/default.aspx>.

36. S.M. Garland et al, "Impact and Effectiveness," s note 17 above.

۳۷. همان، ص ۵۲۰

۳۸. همان، ص ۵۲۶

۳۹. همان

۴۰. همان

۴۱. همان، ص ۵۲۷

42. D. M. Harper and L. R. DeMars, "HPV vaccines—A review of the first decade," *Gynecology & Oncology* 146(1):196–204. July 2017.

۴۳. همان، ص ۸

44. Y. Shoenfeld, et al., "Introduction," 1–7, *Vaccines & Autoimmunity*, at 1 (Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin & L. Tomljenovic, eds.) (Wiley Blackwell 2015).

45. L. Tomljenovic and C.A. Shaw, "Adverse Reactions to Human Papillomavirus Vaccines," Chapter 17, 163–174, *Vaccines & Autoimmunity* Y Shoenfeld, N Agmon-Levin & L Tomljenovic, (Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2015).

۴۶. همان، ص ۱۶۴ (جدول ۱۷/۱)

۴۷. همان، ص ۱۶۷

۴۸. همان، ص ۱۶۴

۴۹. همان، ص ۱۶۸ و ۱۶۹

۵۰. همان، ص ۱۷۱

۵۱. همان، ص ۱۷۱ و ۱۷۲

۵۲. همان، ص ۱۷۱

53. 21 C.F.R. § 201.57, Labeling Requirement for Prescription Drugs and/or Insulin, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.

54. 42 U.S.C. § 300aa-26, <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title42/pdf/USCODE-2010-title42-chap6A-subchapXIX-part2-subpartc-sec300aa-26.pdf>.

۵۵. معرفی داخل بسته گارداسیل، پاورقی ۳۳ بالا، ص ۱۳ (بخش ۱۳/۱)

۵۶. معرفی داخل بسته سرواریکس، ص ۱۲ (بخش ۱۳/۱)

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM240436.pdf>.

۵۷. معرفی داخل بسته گارداسیل، پاورقی شماره ۳۳ بالا، ص ۸ (بخش ۶/۲)

۵۸. معرفی داخل بسته گارداسیل، پاورقی شماره ۵۸ بالا، ص ۹ (بخش ۶/۲)

59. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Centers for Disease Control (CDC) / Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990–last month, CDC WONDER Online Database, <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.

۶۰. همان

۶۱. همان

۶۲. مصاحبه با اِما و دیورا، ۱ مارس ۲۰۱۷

63. E. Laskowski, "What's a normal resting heart rate?" Mayo Clinic, <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/fitness/expertanswers/heart-rate/faq-2005797>

64. S. H. Lee, Expert Report in Gomez v. HHS, Sept. 25, 2015 at 2, available at <http://sanevax.org/wpcontent/uploads/201511//Gomez-v-USDOH-expertreport.pdf>.

۶۵. همان، ص ۵

۶۶. همان، ص ۸

67. Gomez v. HHS, Order Denying Petitioners' Motion for

Discovery on a Non-Party Vaccine Manufacturer, December 15, 2015, https://ecf.cofc.uscourts.gov/cgi-bin/show_public_doc?2015vv01600-29-.

68. Gomez v HHS, Decision Awarding Damages, September 21, 2016, https://ecf.cofc.uscourts.gov/cgi-bin/show_public_doc?2015vv01600-54-.

۶۹. همان، ص ۴

70. Norma Erickson, "Vaccine Injury Compensation Program: Fatality after Gardasil," SaneVax, November 11, 2015, <http://sanevax.org/vaccine-injury-compensationprogram-fatality-after-gardasil/>; see also E. Wehbe, "A Catastrophic Failure," American Journal of Medicine, 124(3):e7-e9, 2011.

دکتر و به در نامه‌ای به سردبیر، پرونده زن ۱۷ ساله‌ای را بررسی می‌کند که فوت کرد. این زن، مبتلا به میوکاردیت (التهاب عضله قلب) تشخیص داده شده بود. او گزارش کرد که بیماری این زن پس از دریافت واکسن HPV بروز کرده است. دکتر و به از هر گونه ارتباط بین میوکاردیت و واکسن‌های HPV بی‌اطلاع بود.

۷۱. مصاحبه با تریسی مورمان، ۹ مارس ۲۰۱۸

۷۲. مصاحبه با کاتلین برت، ۲۹ ژوئن ۲۰۱۸

فصل شانزدهم

1. James Colgrove, State of Immunity, at 188–193 (Univ. of California Press 2006); see also Davis v. Wyeth, 399 F.2d 121 (9th Cir. 1968); Reyes v. Wyeth, 498 F.2d 1264 (5th Cir. 1974).
2. N. F. Engstrom, "A Dose of Reality for Specialized Courts: Lessons from the VICP," 163 University of Pennsylvania Law Review, 1631, 2015.

۳. دکتر یوناس سالک سازنده اولین واکسن فلج اطفال با مصونیت مطلق قضایی مخالف بود و در سال ۱۹۸۴ در جلسات استماع کنگره گفت: «از بین بردن انگیزه سازندگان و جامعه علمی برای ارتقای کیفیت واکسن‌های فعلی» موجب نگرانی است. دکتر یوناس سالک، پزشک، اظهارات در مورد قانون ملی غرامت آسیب ناشی از واکسن (سوم مه ۱۹۸۴) (ص ۱۶۶) ص ۱۷۱ طبق شماره‌گذاری پیتس)، یک رونوشت از این سند در اختیار نویسندگان قرار دارد.

۴. زیرکمیته‌های دو کمیته کمیسیون مشورتی در زمینه واکسن‌های کودکی (ACCV) و کمیته مشورتی ملی واکسن (NVAC) در مورد ایمنی واکسن، ۳۱ مه ۱۹۹۵ ص ۷۵

۵. جدول زمانی واکسن در سال ۱۹۸۳ را می‌توان اینجا پیدا کرد:

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/images/schedule1983s.jpg>;

برنامه فعلی را نیز اینجا ببینید:

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescent.html>.

۶. واکنش‌های واکسن، ۸ دسامبر ۲۰۱۵

<http://www.thevaccinereaction.org/201512//u-s-vaccinemarket-forecast-at-174--billion-by-2018/>.

7. "Medicines in Development, Update 2017: Vaccines," Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Phrma.org, http://phrmadocs.phrma.org/files/dmfile/MID_Vaccines_2017.

8. National Childhood Vaccine Injury Act of 1986, 42 U.S.C. §§ 300aa-1 to 34 (2016).

9. H.R. Rep. No. 99-908, at 3 (1986) reprinted in 1986 U.S.C.C.A.N. 6344, 6344.

10. 42 U.S.C. § 300aa-11.

۱۱. بخش‌های VIII و XVI از سال ۱۹۸۶ و در ارتباط با واکسن‌های جدید وارد شده به این جدول، به جدول آسیب‌ها اضافه شده‌اند. جدول آسیب واکسن:

<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/vaccinecompensat/vaccineinjurytable.pdf>.

12. Engstrom, "A Dose of Reality for Specialized Courts: Lessons from the VICP," note 2 above, at 1703, n.328.

13. "Human papillomavirus vaccines: WHO position paper," WHO, May 2017, at 251, http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/.

این گزارش در ادامه می‌نویسد «اینکه چرا واکسن HPV موجب چنین واکنش آنتی‌بادی شدیدی می‌شود مشخص نیست» ولی در عین حال اذعان می‌کند این امکان هست که استفاده از ماده کمکی در واکسن‌های کنونی موجب این مساله شده باشد.

14. J. Sack, "'One Less' Avenue of Recovery?: The Treatment of Gardasil Under the National Vaccine Injury Compensation Program," 19 Federal Circuit Bar Journal, 663 (2010), 684–86.

15. Althen v. HHS, 418 F.3d 1274 (Fed. Cir. 2005).

16. "Vaccine Injury Compensation: Most Claims Took Years and Many Were Settled through Negotiation," US Government Accountability Office, Nov. 21, 20 <https://www.gao.gov/products/GAO-15142->.

17. "Special Masters – Biographies," US Court of Federal Claims, <http://www.uscfc.uscourts.gov/special-mastersbiographies>.

18. Under 42 U.S.C. § 300aa-12(c)(4), Special Masters serve 4-year terms. Under 28 U.S.C. § 172(a), judges at the Court of Federal Claims serve 15-year terms.

۱۹. اطلاعات مربوط به مجموع شکایات صورت گرفته از واکسن HPV به وسیله پژوهشگری به نام واین رودا نویسنده کتاب «دادگاه واکسن: واقعیت تاریک برنامه غرامت آسیب ناشی از واکسن آمریکا»^{۲۰} جمع‌آوری شده‌اند:

(New York: Skyhorse Publishing, 2014).

20. "Examining the FDA's HPV Vaccine Records," Judicial Watch, June 30, 2008, https://www.judicialwatch.org/documents/2008/JWReportFDA_hpvVaccineRecords.pdf.

21. Peter Lind, "U.S. court pays \$6 million to Gardasil victims," Washington Times, December 31, 2014, quoting Judicial Watch President Tom Fitton, <https://www.washingtontimes.com/news/2014/dec/31/uscourt-pays-6-million-gardasil-victims/>.

22. Tarsell v HHS, Special Master Moran, Decision Denying Compensation, Feb. 16, 2016, https://scholar.google.com/scholar_case?case=16503047427167983466&q=tarsell+v+secretary+of+health+and+human+services&hl=en&as_sdt=6,33.

۲۳. همان

24. Tarsell v. HHS, 2017 WL 3837363 (Fed. Cl. June 30, 2017).

۲۵. همان

۲۶. همان ص ۲۲

27. Tarsell v HHS Decision Denying Compensation, see note 22 above.

28. Tarsell v. HHS, Court of Federal Claims decision, see note 24 above.

29. Tarsell v. HHS, Decision Denying Compensation, see note 22 above.

I. Wayne Rohde

T. Vaccine Court: The Dark Truth of America's Vaccine Injury Compensation Program

۳۰. مصاحبه با تارا گرامزا، ۱۳ آوریل ۲۰۱۶، اسناد دادگاه شکایت گرامزا از وزارت بهداشت و مصاحبه در ششم و هفتم ژوئن ۲۰۱۷

31. C. Perricone, et al., "Immune Thrombocytopenic Purpura: Between Infections and Vaccinations," in *Vaccines & Autoimmunity*, chapter 28, see note 44. 271–282, eds, Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin & L. Tomljenovic, eds.) (Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2015).

32. See, e.g., *ibid.*; M. Blank and P. Cruz-Tapias, "Antiphospholipid Syndrome and Vaccines" in *Vaccines & Autoimmunity* chapter 15, 141–147, eds. Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin & L. Tomljenovic, (Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2015).

33. M. Bizjak, et al., "Vaccinations and Secondary immune Thrombocytopenia with Antiphospholipid antibodies by Human Papillomavirus Vaccine," *Seminars in Hematology*, 53(S1):S48-S50, April 2016.

34. *Gramza v. HHS*, Exhibit 66, Rebuttal Expert Report of Dr. Yehuda Shoenfeld, February 1, 2016, at 4.

35. Tarah and Patrick Gramza, "Gramza Vaccine Court Story," <http://canaryparty.org/wpcontent/uploads/201612//Gramza-Vaccine-Court-Story.pdf>.

36. *Gramza v. HHS*, 2018 WL 1581674 (Fed. Cl. Feb. 5, 2018), Decision Denying Entitlement.

37. *American Home Products Corp. v. Ferrari*, 668 S.E.2d 236 (Ga. 2008).

38. *Bruesewitz v. Wyeth Inc.*, 561 F.3d 233 (3d Cir. 2009).

۳۹. همان. دادرس کاگان از خود رفع صلاحیت کرد چون قبل از انتصاب به دادگاه عالی، به عنوان معاون دادستان درگیر این پرونده بود.

40. N.W. v. Sanofi Pasteur, European Court of Justice, Ju 21, 2017, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A62015CJ0621>.

41. Robi v. Merck, Superior Court of California, Los Angeles Central District, Case No. BC628589, complaint fil July 27, 2016. A copy of this complaint is in the authors' file

42. Robi v. HHS, U.S. Court of Federal Claims, April 15, 2015, Unpublished Decision Denying Compensation, https://ecf.cofc.uscourts.gov/cgi-bin/show_public_doc?2013vv07340-35-.

43. Robi v. Merck complaint, note 41 above, at ¶ 14; see also ¶ 28. 44. See, e.g., *ibid.*, at ¶¶ 36–38. 45. *Ibid.*, ¶ 35. 46. *Ibid.*, ¶¶ 38–42.

فصل هفدهم

1. Kelly Brownell and Kenneth Warner, "The Perils of Ignoring History: Big Tobacco Played Dirty and Millions Died. How Similar is Big Food?" *The Milbank Quarterly*, 87(1): 259–294, at 287, 2009.

۲. همان، ص ۲۷۰ و ۲۷۱

۳. همان، ص ۲۵۶

۴. همان، ص ۲۶۴ و ۲۶۵

5. David Bruser and Jesse McLean, "HPV vaccine Gardasil has a dark side, Star investigation finds," *Toronto Star*, Fe 5, 2015, archived at <https://web.archive.org/web/20150205215614/http://www.thestar.com/news/canada/201505/02/hpv-vaccine-gardasil-has-a-dark-side-star-investigation-finds.html> (retracted fr newspaper's website).

۶. همان

۷. همان

8. Juliet Guichon and Rupert Kaul, "Science shows HPV vaccine has no dark side," Toronto Star, February 11, 2015, <http://www.thestar.com/opinion/commentary/201511/02/science-shows-hpv-vaccine-has-no-dark-side.html>.

۹. همان

۱۰. همان

11. Kevin Donovan, "Toronto Star's Head of Investigations Stands by HPV Story," Canadaland, February 12, 2015, <http://canadalandshow.com/article/toronto-stars-headinvestigations-stands-hpv-story>.

۱۲. همان

13. "A Note from the Publisher," Toronto Star, Feb. 20, 2015, <http://www.thestar.com/news/201520/02/a-note-from-the-publisher.html>.

14. Sarah Kaplan, "Botched expose of HPV vaccine's 'dark side' reveals dark side of news business," Washington Post, February 25, 2015, www.washingtonpost.com/news/morningmix/wp/201525/02/botched-newspaper-expose-of-hpvvaccines-dark-side-reveals-dark-side-of-news-business/.

۱۵. همان

16. "Katie (talk show)," Wikipedia, [https://en.wikipedia.org/wiki/Katie_\(talk_show\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Katie_(talk_show)).

17. John Stone, "The Couric Incident: HPV Vaccines and Mass Bullying," SaneVax, Inc., May 24, 2015, <http://sanevax.org/the-couric-incident-hpv-vaccines-massbullying/>.

۱۸. همان

19. Alexandra Sifferlin, "Is Katie Couric the Next Jen McCarthy? A former Playboy Bunny spreading misinformation is bad enough," Time, December 4, 2013, <http://ideas.time.com/2013/04/12/is-katie-couric-the-nextjenny-mccarthy/?iid=tsmodule>.
20. Michael Hiltzik, "Katie Couric puts the antivaccination movement into the mainstream," Los Angeles Times, December 4, 2013, <http://articles.latimes.com/2013/dec/04/business/la-fi-mhkatie-couric-2013120>
21. Katie Couric, "Furthering the HPV Vaccine Conversation," Huffington Post, December 10, 20 http://www.huffingtonpost.com/katie-couric/vaccine-hpvfurthering-conversation_b_4418568.ht
22. Brian Shilhavy, "Mainstream Media Attacks Katie Couric for Publishing Truth on Gardasil Vaccine," Health Impact News, December 5, 2013, <https://healthimpactnews.com/2013/mainstream-mediaattacks-katie-couric-for-publishing-truth-on-gardasilvaccine/>.

۲۳. برنامه تلویزیونی «کیتی»، ویکی‌پدیا، پاورقی شماره ۱۶ بالا

24. R. Inbar et al., "Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil," Vaccine Papers, <http://vaccinepapers.org/wpcontent/uploads/Behavioral-abnormalities-al-adjutantgardasil.pdf> (original study from Vaccine).

۲۵. همان

۲۶. همان

27. R. Inbar, et al., "WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil," Vaccine, S0264410-X(16)00016-5, January 9, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778424>.
28. T. Blackwell., "Journal permanently spikes Canadian study critical of HPV vaccine," National Post, March 8, 2016, <http://news.nationalpost.com/news/canada/journalpermanently-spikes-canadian-study-critical-of-hpv-vaccine>.
29. "Study Linking Gardasil to Behavioral Abnormalities Pulled from Vaccine Journal," Vaccine Reaction, March 12, 2016, <http://www.thevaccinereaction.org/201603//studylinking-gardasil-to-behavioral-abnormalities-pulled-fromvaccine-journal/>.
30. Nellis B. Mayo, "Clinic Discovers African-Americans Respond Better to Rubella Vaccine," Mayo Clinic, February 26, 2014, <http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinicdiscovers-african-americans-respond-better-to-rubellavaccine/>.
31. R. Inbar, et al., "Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil," Immunologic Research, 65(1):136-149, February 2017.
32. S. H. Lee, "Allegations of Scientific Misconduct GACVS/WHO/CDC Representatives et al, An open-letter of complaint to the Director-General of the World Health Organization, Dr. Margaret Chan," January 14, 2016, <http://sanevax.org/hpv-vaccine-safety-an-illusionmaintained-by-suppression-of-science/>.

۳۴. همان، ص ۱۲، ارجاع به ایمیل دکتر هلن پتیوسیس هاریس^۱

۳۵. همان، ص ۱۵

36. European Medicines Agency, 2016. "Assessment Report, HPV vaccines," at 32 (at 2.2.4.5) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Refferrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf.

۳۷. آژانس داروهای اروپا سال ۲۰۱۶ «گزارش ارزیابی واکسن‌های HPV» پاورقی ۳۶ بالا ص ۳۵

38. Nordic Cochrane Centre, 2016. "Complaint to the EMA Over Maladministration at the EMA." https://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files_public/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-EMA-overEMA.pdf.

۳۹. همان، ص ۲

۴۰. همان، ص ۳

۴۱. همان، ص ۱

۴۲. همان، ص ۵

۴۳. همان، ص ۷

۴۴. همان، ص ۱۱ و ۱۲

۴۵. همان، ص ۱۲

۴۶. همان

۴۷. همان، ص ۱۶

۴۸. نامه مرکز نوردیک کاربین دانمارک به EMA در اول جولای ۲۰۱۶

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/07/WC500210543.pdf.

۴۹. شکایت مرکز نوردیک کاکرین به دادآور اروپایی در مورد سوءتدبیر EMA در رابطه با ایمنی واکسن‌های HPV در مورخه دهم اکتبر ۲۰۱۶

http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/complaint-to-ombudsman-overema_101016.pdf.

۵۰. جوابیه دادآور اروپایی به مرکز نوردیک کاکرین در ۲۶ ژوئن ۲۰۱۷

http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/26_june_2017_letter_from_ombudsman_to_nordic_cochrane_centre.pdf.

۵۱. ارزیابی مرکز نوردیک کاکرین از تصمیم دادآور، ۲ نوامبر ۲۰۱۷

http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/nordic_cochrane_views_on_the_ombudsmans_decision_2_nov_2017.pdf.

52. H. Larson, "The World Must Accept that the HPV vaccines is safe," Nature 528:9, December 3, 2015, <https://www.nature.com/news/the-world-must-accept-thatthe-hpv-vaccine-is-safe-1.18918>.

فصل هجدهم

۱. تا قبل از ورود این واکسن، نرخ ابتلا به سرطان دهانه رحم در استرالیا کمتر از ایالات متحده بود. برنامه ملی غربالگری دهانه رحم استرالیا، غربالگری برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم: خط مشی‌های مدیریت زنان فاقد علامتی که ناهنجاری‌هایشان با غربالگری تشخیص داده شده است (۲۰۰۵)

https://healthygc.com.au/MedicareLocal/media/Site-PagesContent/Cancer%20Screening/Screening_to_prevent_cervical_cancer_guidelines.pdf.

2. Ruth Beran, "Ian Frazer's Patent Problem," Lab & Life

Scientist, <http://www.labonline.com.au/content/lifescientist/news/ian-frazer-s-patent-problem-1263005711>.

3. "Cancer in Aboriginal and Torres Strait Islander peoples of Australia: an Overview," Australian Institute of Health and Welfare, (Canberra, 2013) <https://healthinfonet.ecu.edu.au/keyresources/publications/?id=26088&title=Cancer+in+Aboriginal+and+Torres+Strait+Islander+peoples+of+Australia%3A+an+overview>

4. Jessica van Vonderen, "Cervical Cancer Screening Rates among Indigenous Women Show No Improvement: Study," ABC, April 21, 2016, <http://www.abc.net.au/news/2016-12-04/cervical-cancerscreening-rates-among-indigenous-women-low/7320974>.

5. Matthew Stevens, "Howard Rescues Gardasil from Abbott Poison Pill," The Australian, November 10, 2006, <https://www.theaustralian.com.au/archive/business/howardrescues-gardasil-from-abbott-poison-pill/newsstory/02ca88665d4ce0d7271a5f21545c53f9>.

۶. همان

7. Leigh Dayton, "Cancer vaccine a gift to women," The Australian, June 11, 2012, <http://www.theaustralian.com.au/archive/in-depth/q-ianfrazer/news-story/326e28927d3b68e86c119322f7eb9149>.

۸. همان

۹. همان

10. "Abbott rules out cancer vaccine for his daughters," news.com.au, <http://www.news.com.au/national/abbottrules-out-cancer-vaccine-for-his-daughters/newsstory/1a2eadd3004542ffb5ce1973de5d426>

۱۱. همان

12. Marion Haas. "Government Response to PBAC Recommendations. Centre for Health, Economics Research and Evaluation. 2007. https://web.archive.org/web/20160426224413/http://hpm.org/en/Surveys/CHERE_-_Australia/09/Government_response_to_PBAC_recommendations.html.

13. See "Screening as well as vaccination is essential in the fight against cervical cancer," WH <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/fightcervical-cancer/en>

14. "HPV Vaccination Coverage 2007–2011," National HPV Vaccination Program Register, <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/hpvpvaccination-coverage-200711->.

15. Anahad O'Connor, "HPV Vaccine Showing Successes in Australia," New York Times, April 18, 2013, <https://well.blogs.nytimes.com/201318/04/hpv-vaccineshowing-successes-in-australia/?mcubz=0>.

16. "How dizzy school girls wiped \$1bn off CSL Crikey.com.au, May 25, 2007, <https://www.crikey.com.au/200725/05/how-dizzy-schoolgirls-wiped-1bn-off-csl>

17. Gavin Fang, "Abbot Plays Down Gardasil Side Effects The World Today, May 22, 2007, <http://www.abc.net.au/worldtoday/content/2007/s1929912.htm>.

۱۸. همان

19. Reko Renni, "Vaccine is safe, says creator," theage.com.au, May 22, 2017, http://www.theage.com.au/articles/2007505_1179601376/22/05/.html?from=top5.

20. "CSL to Reap Big Royalties on Vaccine," Sydney Morning Herald, October 8, 2005 <http://www.smh.com.au/news/business/csl-to-reap-bigroyalties-on-vaccine/20051128562999590/07/10/.html>.

21. Tim Binsted, "CSL's 100 year rise to the top had sickness and health, hardship and wealth," Financial Review, April 23, 2016, <http://www.afr.com/business/health/biotechnology/csls-100-year-rise-to-the-top-had-sickness-and-health-hardship-andwealth-20160421-gobscn>.

22. IVIG products are a key growth driver at CSL. CSL Ltd., ASX Full-Year Information 30 June 2017, at 2, http://member.afraccess.com/media?id=CMN://3A475252&filena me=20170816/CSL_01884073 df.

23. DAEN reporting system, <http://apps.tga.gov.au/PROD/DAEN/daen-report.aspx>.

۲۴. همان، کلمه انگلیسی گارداسیل را جستجو کنید.

۲۵. هیچ گزارشی از مرگ در ارتباط با این واکسن در استرالیا وجود ندارد. وزارت بهداشت دولت استرالیا، ۲۰۱۵

"Gardasil (quadrivalent human papillomavirus vaccine) update 2." <https://www.tga.gov.au/alert/gardasilquadrivalent-human-papillomavirus-vaccine-update-2>.

۲۶. اکثر هزینه‌های وارد شده از طرف TGA با دستمزدهای پرداختی به این صنعت پوشش داده می‌شوند:

"Funding Capital Expenditure and Anticipated Revenue," TGA, <https://www.tga.gov.au/bookpage/funding-capital-expenditure-and-anticipated-revenue>.

27. "Enhanced school-based surveillance of acute adverse events following immunisation with human papillomavirus

vaccine in males and females," TGA, 2013 (May 2015), <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicine-reviewschool-based-surveillance-immunisation-with-humanpapillomavirus-vaccine.pdf>

28. Ibid., 8 (2013: 748 AEFIs reported to DAEN).

۲۹. همان

۳۰. وزارت بهداشت استرالیا، ۲۰۱۵

"Gardasil (quadrivalent human papillomavirus vaccine) update 2." <https://www.tga.gov.au/alert/gardasilquadrivalent-human-papillomavirus-vaccine-update-2>.

۳۱. همان

۳۲. همان

۳۳. همان

34. D. T. Little and H. R. Ward, "Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavi Vaccination: A Case Series Seen in General Practice," *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, Oct.- Dec. 2014:1-12, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880/pdf/10.1177_2324709614556129.pdf; D. T. Little and H. R. Ward, "Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16- year-old girl following human papillomavirus vaccination" *BMJ Case Reports*, September 30, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543769/pdf/bcr-2012006879-.pdf>.

35. Stephen Tunley, "Herd protection from the female HPV vaccination programme," *The Lancet*, 16(12):1333- 1334, December 2016, [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30468-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30468-6/fulltext).

36. "Ian Frazer," contributor profile, The Conversation <https://theconversation.com/profiles/ian-frazer-1003>
37. "Contributing institutions," The Conversation: <https://theconversation.com/institutions>.
38. J. Wilyman, "A critical analysis of the Australian government's rationale for its vaccination policy," University of Wollongong, 2015, https://alor.org/Library/Wilyman%20%20-%20A%20critical%20analysis%20of%20the%20Australian%20government_s%20rationale%20for.pdf.
39. Change.org petition to ask Australia's department of health to issue "condemnation of this travesty," <https://www.change.org/p/simon-birmingham-stop-theuniversity-of-wollongong-s-spread-of-disease-and-death-viaanti-vaccination-phd>.
40. Kyler Loussikian, "Wollongong University accepts thesis on vaccine 'conspiracy,'" The Australian, January 13, 2016, <https://www.theaustralian.com.au/highereducation/wollongong-university-accepts-thesis-on-vaccineconspiracy/newsstory/dbd57d8909779f4d82ece7b9ab8d520a>.
۴۱. سخنگوی دانشگاه وولونگونگ در بیانیه‌ای رسمی اعلام کرد: «به عنوان یک دانشگاه محوری پژوهشی، دانشگاه وولونگونگ به باز بودن فضای اندیشه، آزادی نظر، تنوع ایده‌ها، برابری و احترام متقابل ارج می‌نهد.»
- Quoted in Andrea Boo "Wollongong Uni Accepts Anti-Vaccination Thesis Citing 'Freedom of Opinion,'" SBS News, Jan. 14, 2016 <https://www.sbs.com.au/news/wollongong-uni-accepts-antivaccination-thesis-citing-freedom-of-opinion>.
42. Brian Martin "News with a negative frame: a vaccination case study," March 4, 2016, <http://www.bmartin.cc/pubs/16Loussikian.html>.

۴۳. سخنرانی نخست وزیر، مالکوم ترنبال در مورد ریشه‌کنی ویروس HPV از طریق واکسیناسیون،

<http://www.skynews.com.au/news/national/201708/10/newhvpv-vaccine-to-be-rolled-out-in-schools.html>.

44. Malcolm Turnbull, 2017. "Announcement of the Addition of Gardasil 9 to the National Immunisation Program." <https://www.malcolmturnbull.com.au/media/announcementof-the-addition-of-gardasil-9-to-the-national-immunisationpro>.

فصل نوزدهم

1. "About Us," SaneVax, <http://sanevax.org/mediaabout/about/>.

۲. همان

3. S. H. Lee, "Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil," *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117: 85–92, 2012.

4. Norma Erickson, "SaneVax to FDA: Recombinant HPV DNA found in multiple samples of Gardasil," September 2, 2011, <http://sanevax.org/sane-vax-to-fda-recombinant-hpvdna-found-in-multiple-samples-of-gardasil/>.

5. Walter J. Gardner, Office of Communication, Outreach and Development, Center for Biologics Evaluation and Research, letter to SaneVax, Inc., Sept. 23, 2011, <http://sanevax.org/wp-content/uploads/201109.23.2011-/09/FDA-response.pdf>; see also FDA, 2011. "FDA Information on Gardasil–Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk," <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm276859.htm>.

۶. همان

7. See April 19, 2006 Final Briefing Document, at 1 appended to the April 19, 2006 letter from Patrick Brill Edwards, M.D., Merck's Director of Worldwide Regulatory Affairs for Vaccines/Biologics, to Christine Walsh, R.N. of t FDA's CBER, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320180126170209//https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064222-B1.pdf>

8. Merck patent for the "Process for Purifying Human Papillomavirus Virus-Like Particles," Ex. 3, <https://patents.google.com/patent/US6602697B1/en>.

۹. ببینید: معرفی داخل بسته گارداسیل

<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

10. "Macrophage," Dictionary.com, <http://www.dictionary.com/browse/macrophage>.

11. G. Arango Duque and A. Descoteaux, "Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases," *Frontiers in Immunology*, 5: 491, Oct. 7, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188125/>.

12. Norma Erickson, President of SaneVax, letter to Walter J. Gardner, Oct. 14, 2011, Re: Rebuttal to FDA response, <http://sanevax.org/sane-vax-to-fda-recombinanthpv-dna-found-in-multiple-samples-of-gardasil/>.

۱۳. همان

۱۴. همان

۱۵. همان

۱۶. همان

17. FDA, "FDA Information on Gardasil-Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk," note 5 above.

۱۸. همان

۱۹. همان

20. Norma Erickson and SaneVax, 2011, "FDA Information on Gardasil—Betrayal of the Public Trust?", <http://sanevax.org/fda-information-on-gardasil-betrayal-ofthe-public-trust/>.

۲۱. همان

۲۲. همان

۲۳. رونوشت اسناد قانون آزادی اطلاعات در اختیار نویسندگان

۲۴. همان

25. S. H. Lee, "Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil vaccination—A case report," *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3:1214–24, 2012.

26. S. H. Lee, "Topological conformational changes of human papillomavirus (HPV) DNA bound to an insoluble aluminum salt – A study by low temperature PCR," *Advances in Biological Chemistry*, 3:76–85, 2013.

۲۷. همان

28. L. Bélec, H. Péré, C. Fayard, "Confirmation of t Creation of a Novel Molecule in Gardasil,"

ارایه‌شده در سومین سمپوزیوم بین‌المللی واکسن‌ها در نهمین کنگره بین‌المللی خودایمنی، ۲۶ مارس ۲۰۱۴، چکیده آن قبلا در این آدرس موجود بود:

http://autoimmunity.meetingxpert.net/AUTOIMMUNITY_475/poster_87049/program.aspx/anchor87049.

یک رونوشت از این چکیده در اختیار نویسندگان است.

29. B. Baker, et al., "The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune disease," Expert Opinion on Drug Safety, 14(9):1387–1394 at 1391, 2015.

30. FDA, Summary Basis for Approval, Recombivax HB, archived at <https://wayback.archiveit.org/799320170723025131//https://www.fda.gov/download/s/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM244544.pdf>; see also CDC, "Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee Update on Hepatitis B Prevention," MMWR, 36(23):353–366, June 19, 1987, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019181.htm>.

۳۱. نامه FDA به مرک برای تایید ریکامبیواکسن اچ‌بی، ۲۷ آگوست ۱۹۹۹، بایگانی‌شده در:

<https://wayback.archiveit.org/799320170723025129//https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm110129.htm>.

32. S. Humphries, "What Biologically Plausible Mechanisms of Action are Health Agencies Ignoring?" AutismOne Media video, <https://www.youtube.com/watch?v=jsVq0jWfHbM&t=1444s>, at 35:49–36:25,

منتشرشده در ۲۸ مه ۲۰۱۷ (مرک در سال ۲۰۰۰ به مدسیف نیوزیلند توصیه کرد توضیحات مربوط به واکسن هپاتیت بی باید تغییر کند تا وجود AAHS آن ذکر شود. مرک ادعا کرده است که AAHS همواره در این واکسن وجود داشته است.)

33. Gardasil package insert, at 12 (sec. 11), <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>

34. Recombivax HB package insert, at 6–7 (Sec. 11), https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf.

36. S. R. Paludan and A. G. Bowie, "Immune sensing of DNA," *Immunity*, 38:870–80, 2013.
37. F. Steinhagen, et al., "TLR-Based Immune Adjuvants," *Vaccine*, 29(17):3341–3355, April 12, 2011.
38. S. Gnjatic, et al., "Toll-like receptor agonists: Are they good adjuvants?" *Cancer Journal*, 16(4): 382–391, JulyAugust 2010.
39. P. M. Egan, et al., "Relationship between tightness of binding and immunogenicity in an aluminum-containing adjuvant-adsorbed hepatitis B vaccine," *Vaccine*, 27(24):3175–80, May 21, 2009.
40. A. M. Didierlaurent, et al., "AS04, an aluminum salt and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity," *Journal of Immunology*, 183(10):6186–97, November 15, 2009.
41. S. R. Baratono, et al., "Toll-like receptor 9 and interferon-receptor signaling suppress the B-cell fate of uncommitted progenitors in mice," *European Journal of Immunology*, 45(5):1313–25, May 2015.
42. Merck & Co., Inc. Polynucleotide Vaccine Formulations. Patent no. CA2280839A1 filed Feb. 14, 1999 <https://patents.google.com/patent/CA2280839A1/en>

44. "Merck & Co., Inc. and Idera Pharmaceuticals Sign Collaboration Agreement Incorporating Idera's Toll-like Receptor Agonists in Merck's Vaccine Programs," *Business Wire*, December 11, 2006, <https://www.businesswire.com/news/>

home/20061211005242 /en/Merck-Idera-Pharmaceuticals-Sign-CollaborationAgreement-Incorporating.

۴۵. دکتر لی، یافته‌های خود را پیش از آنکه بخش کامنز در فوریه ۲۰۱۸ از پاب‌مد حذف شود، در آنجا بارگذاری کرد. یک رونوشت از این یافته‌ها در اختیار نویسندگان قرار دارد.

فصل بیستم

۱. متن پیاده‌شده «کارگاه مواد کمکی و واکسن‌های پیشگیرانه و درمانی حاوی مواد کمکی برای علایم بیماری‌های عفونی» مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی اداره غذا و دارو، موسسات ملی بهداشت، موسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی، ۲ دسامبر ۲۰۰۸ ص ۳۲ بایگانی‌شده در:

<https://web.archive.org/web/20170304081353/https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/worksopsmeetingsconferences/ucm095708.pdf>.

2. See, e.g., "Vaccine Adjuvants," CDC, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>; see also "Aluminum in Vaccines: What You Should Know," Q&A from The Children's Hospital of Philadelphia, Vaccine Education Center, Vol. 5, at 2, Winter 2014, <https://media.chop.edu/data/files/pdfs/vaccine-educationcenter-aluminum.pdf>

3. N. Baylor, et al., "Aluminum salts in vaccines—U.S. perspective," *Vaccine*, 20:S18–S23, at S20, 2002.

4. Bert Ehgartner, "The Age of Aluminum," film by Jans Media, 2013, <https://www.videoproject.com/The-Age-of-Aluminum.html>.

5. "Professor Chris Exley," Keele University profil <https://www.keele.ac.uk/aluminium/groupmembers/chrisexley/>.

6. Chris Exley, "Human Exposure to Aluminium," *Environmental Science: Process & Impacts*, 15(10):1807– 1816, at 1807, 2013.

۷. همان

8. P. O. Ganrot, "Metabolism and the Possible Health Effects of Aluminum," *Environmental Health Perspective* 65:363–441, at 363, 1986.

9. M. Kawahara and M. Kato-Negishi, "Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses," *International Journal Alzheimer's Disease*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056430/pdf/IJAD2011276393-.pdf>.

10. Y. Schoenfeld, et al., "Introduction," 1–7, *Vaccines & Autoimmunity*, at 2, Y. Schoenfeld, et al., eds (Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2015).

11. C. A. Janeway, "Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology," *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 54:1–13, at 6, 1989, reprinted in *Journal of Immunology*, 2013, <http://www.jimmunol.org/content/1914475/9/>.

۱۲. همان

۱۳. همان

14. G. Leroux-Roels, "Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines," *Medical Microbiology and Immunology*, 204:69–78 at 71, 2015; see also C. Exley, et al., "The immunobiology of aluminum adjuvants: how do they really work?" *Trends in Immunology*, 31(3):103–109, at 103, 2010; E. Israeli, et al., "Role of Adjuvants in Infection and Autoimmunity," Chapter 1, 11–23, *Vaccines & Autoimmunity*, at 11.

۱۵. بیمارستان کودکان فیلادلفیا، مرکز آموزش واکسن، سال ۲۰۱۳

"Vaccines and Aluminum," reviewed by Dr. Paul Offit, archived <https://web.archive.org/web/20130528091723/http://www.chop.edu:80/service/vaccineeducationcenter/vaccinesafety/vaccineingredients/aluminum.html/>.

16. C. Exley, qtd. in Marie-Ange Poyet, Injecting Aluminum, video by Cinéma Libre, at 0:40, <https://vimeo.com/214102022>.

17. Shoenfeld "Introduction," note 10 above, at 2; C. Perricone, et al., "Autoimmune/inflammatory syndro induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects," *Journal of Autoimmunity*, 47:1–16, at 1, 2013; L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," Chapter 4, 43–55, *Vaccines & Autoimmunity*, note 10 above, at 43, 44.

18. S. J. Mandriota, et al., "Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells," *International Journal of Cancer*, 139:2781–2790, 2016.

19. C. Exley, "Aluminum Should Now Be Considered a Primary Etiological Factor in Alzheimer's Disease," *Journal of Alzheimers Disease Reports*, 1:23–25, 2017.

20. I. Karakis, et al., "Association between prenatal exposure to metals and neonatal morbidity," *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 77(21):1281–4, 2014; D. Fanni, et al., "Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods," *World Journal of Pediatrics*, 10(2):101–7, May 2014.

21. "Monograph on Occupational Exposures During Aluminum Production" International Agency for Research on Cancer, at 221, <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-22.pdf>.

22. "Aluminum is toxic to all life forms," video by Suzanne Humphries, <https://www.youtube.com/watch?v=6WwKRokpEUM>; Tomljenovic and Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 17 above, at 44.

23. "Aluminum salts, Report No. 43, NTIS Accession No. PB262655," FDA, Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion, 1975, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320170607022715/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260848.htm>; see also American Frozen Food Institute, Issue Brief: "Aluminum-Containing Food Additives," <http://www.affi.org/sites/default/files/affi-issue-briefaluminum-containing-food-additives-may-2>

24. See, e.g., P. A. Offit and R. K. Jew, "Address Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals?" *Pediatrics*, 112(6):1394–1401 at 1396, 2003; see also "Vaccine Ingredients – Aluminum," The Children's Hospital of Philadelphia, Vaccine Education Center, <http://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-educationcenter/vaccine-ingredients/aluminum>; "Aluminum in Vaccines: What You Should Know," The Children's Hospital of Philadelphia, Vaccine Education Center, Q&A, Vol. 5, at 2, Winter 2014, <https://media.chop.edu/data/files/pdfs/vaccineeducation-center-aluminum.pdf>

25. P. A. Offit, "Is There a Difference Between Aluminium That Is Injected vs. Ingested?" <http://www.chop.edu/centersprograms/>

vaccine-education-center/video/there-differencebetween-aluminum-injected-vs-ingested.

۲۶. «آژانس ثبت بیماری و محصولات سمی» موسوم به ATSDR در پرونده سم‌شناسی آلومینیوم سال ۲۰۰۸ خود به این نتیجه رسید که در مطالعات حیوانی مربوط به مسمومیت دهانی آلومینیوم و اثر آن به ویژه روی سیستم اعصاب مرکزی، یافته‌های زیادی وجود دارند.

ATSDR, Toxicological Profile for Aluminum (September 2008)
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>; see also
Tomljenovic and C. A. Shaw, "Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe?" *Current Medicinal Chemistry*, 18:2630–2637, at 2630, 2011.

در سال ۲۰۱۶ نیز پژوهشگران فرانسوی، مطالعه‌ای در زمینه اثر آلومینیوم روی اعضای شکم منتشر و اعلام کردند: «اثر قرار گرفتن در معرض آلومینیوم از طریق دهان در ایجاد بیماری‌های مرتبط با قرارگیری واقعی انسان در معرض مواد مختلف، هنوز چندان مستند نیست ولی مشخص شده برای هموستاز (هم‌ایستایی) اعضای شکم، مخرب است. خوردن آلومینیوم روی نفوذپذیری، میکروفلورا و عملکرد ایمنی روده اثر می‌گذارد. این روزها چندین استدلال می‌گویند آلومینیوم را باید جزو عوامل خطر محیطی برای بیماری التهاب روده به شمار آورد:

C. Vignal, et al., "Gut: underestimated target organ for Aluminum,"
Morphologie, ۱۰۰(۳۲۹):۷۵–۸۴, at ۷۵, June ۲۰۱۶.

27. See, e.g., G. Crépeaux, et al., "Non-linear dose response of aluminum hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity," *Toxicology*, 375:48–57, at 55, 2017.

28. "ToxGuide™ for Aluminum," Agency for Toxic Substances and Disease Registry, <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-22.pdf>.

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)

29. T. Z. Movsas, et al., "Effect of Routine Vaccination Aluminum and Essential Element Levels in Preterm Infants," JAMA Pediatrics, 167(9):870–872, September 2013.

30. 21 C.F.R. § 201.323(e).

31. See, e.g., S. L. Hem and J. L. White, "Structure and Properties of Aluminum-Containing Adjuvants," in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach, 249–276, at 249, eds. M. F. Powell and M. J. Newman (New York: Plenum Press, 1995); J.-D. Masson, et al., "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants," Journal of Inorganic Biochemistry, 181:87–95, April 2018.

32. Transcript of "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presen Workshop on Aluminum in Vaccines," May 11–12, 2000, San Juan Puerto Rico, at 35–36.

یک رونوشت از این متن در اختیار نویسندگان است.

33. "Alum in Baking Powder: The Complete Text of the Trial Examiner's Report upon the Facts, including a Review of Scientific Testimony concerning Alum in Baking Powd and Its Physiological Effects," at 66 (1927).

یک رونوشت از شهادتی که اینجا از آن نقل قول شده است در اختیار نویسندگان قرار دارد.

۳۴. همان ص ۷۱

35. "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presents: Workshop on Aluminum Vaccines," note 32 above, at 35–36.

۳۶. همان، ص ۶۴

37. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications" note 1 above, at 105.
38. Masson, et al., "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants," note 31 above.
39. Tomljenovic and Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 17 above, at 48.
40. Z. Khan et al., "Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain," BMC Medicine, 11:99, at 2, 2013, <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.118699-11-7015-41> 17/.
41. Tomljenovic and Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 17 above, at 48.
42. C. A. Shaw, et al., "Aluminum-Induced Entropy in Biological Systems: Implications for Neurological Disease," Journal of Toxicology, 2014, <https://www.hindawi.com/journals/jt/2014491316/>; C. A. Shaw, et al., "Aluminum's Role in CNS-immune System Interactions leading to Neurological Disorders," Immunome Research, 2013, <https://www.omicsonline.org/openaccess/aluminums-role-in-cnsimmune-system-interactionsleading-to-neurological-disorders-14822069-9--7580-1745-.php?aid=20403>.
43. "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presents: Workshop on Aluminum Vaccines," note 32 above, at 95 (Dr. Harm HogenEsch).

دکتر هوجنشخا نقش احتمالی مواد کمکی در افزایش واکنش‌پذیری نسبت به آلرژن‌ها را دست کم گرفته و ادعا کرد «اخیرا بیماری‌های آلرژیک افزایش داشته‌اند ولی باید توجه داشت که مواد کمکی حاوی آلومینیوم از مدت‌ها قبل استفاده می‌شده‌اند.» او استفاده از مواد کمکی جدیدتری از قبیل AAHS و AS۰۴ که قدرت تحریک سیستم ایمنی بیشتری دارند و همچنین افزایش تعداد واکنش‌های موجود در برنامه واکسن (و از این رو افزایش میزان قرار گرفتن در معرض مواد کمکی) در آن دوره زمانی و همچنین سایر عوامل را لحاظ نکرد. همان، ص ۱۱۵ همچنین ببینید:

E. Bergfors, et al., "Contact allergy to aluminum induced by commonly used pediatric vaccines," *Clinical and Translational Medicine*, 6:4, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214894/pdf/40169_2016_Article_129.pdf.

44. Tomljenovic and Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 17 above, at 44–45, 48.

45. M. Mold, et al., "Aluminium in brain tissue in autism," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 46:76–82, at 81, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.012>.

۴۶. همان

۴۷. همان

48. A. Mirza, et al., "Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 40:30–36, at 35, 2017.

49. "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presents: Workshop on Aluminum Vaccines," note 32 above, at 3.

I. Dr. HogenEsch

50. C. Exley, "Aluminium adjuvants and vaccine safety," *The Hippocratic Post*, October 2, 2016, <https://www.hippocraticpost.com/pharmacydrugs/aluminium-adjuvants-vaccine-safety/>.

51. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 39, 40; "Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines," FDA, <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm187810.htm>

FDA برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی واکسن، مواد کمکی را یکی از اجزای واکسن در نظر می‌گیرد. این مواد مجوز جداگانه دریافت نمی‌کنند.)

52. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 40; "Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines," World Health Organization, at 7, 2013, http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_171_22013_WEB.pdf.

53. R. K. Gupta and B. E. Rost, "Aluminum Compounds as Vaccine Adjuvants," *Methods in Molecular Medicine*, Vol 42: Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols, 65–89, at 66 (2000), ed. D. T. O'Hagan (New York: Humana Press, Inc., 2000).

54. F. Tavares Da Silva, et al., "Safety Assessment of adjuvanted vaccines: Methodological considerations," *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(7):1814–1824, at 1816, July 2015.

سه تن از نویسندگان در زمان انتشار، کارمند GSK بودند و نفر چهارم نیز کارمند سابق این شرکت بود که حق ثبت امتیاز سیستم‌های بعدی مواد کمکی را هم در اختیار داشت.

AS01, AS03, AS04, and AS15. *Ibid.*, 1822.

55. 21 C.F.R. § 610.15.

56. 21 C.F.R. § 610.15(a)(1).

با اعمال برخی محدودیت‌های مشخص، این میزان را می‌توان تا ۱/۲۵ میلی‌گرم نیز افزایش داد. «مقدار آلومینیوم در دوز فردی توصیه‌شده یک محصول زیستی نباید فراتر برود از: ... ۱/۲۵ میلی‌گرم تعیین‌شده با سنجش چرا که داده‌ها نشان می‌دهند این مقدار آلومینیوم، ایمن بوده و برای تولید اثر مطلوب ارسالی به مدیر مرکز ارزیابی زیستی یا مدیر مرکز تحقیق و ارزیابی دارو ... ضروری است.»

(21 C.F.R. § 610.15(a)(3)); see also Baylor US perspective, note 3 above, at S20, S21; J. T. Bryan, "Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts," Vaccine, 25: 3001–3006, at 3002, 2007; "Study Reports Aluminum in Vaccines Poses Extremely Low Risk to Infants," FDA, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320171114195453/https://www.fda.gov/Biologics/BloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm>.

57. "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presents: Workshop on Aluminum Vaccines," note 32 above, at 46–47.

58. Baylor, "Aluminum salts in vaccines—U.S. perspective," note 3 above, at S18.

59. Ibid.; see also Tomljenovic and Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 17 above, at 45.

60. World Health Organization, July 16, 2004, "Weekly Epidemiological Record," 79(29):265–272, at 269, <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7929.pdf?ua=1>.

61. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above.

62. See, e.g., Ibid., 61, 65.

۶۳. همان، ص ۲۹

۶۴. همان، ص ۳۱

۶۵. همان، ص ۶۵

66. Masson, et al., "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants," note 31 above.

67. "Toxicokinetics," definition from Science Direc <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacologytoxicology-and-pharmaceutical-science/toxicokinetics>.

68. Masson, et al., "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants," note 31 above.

۶۹. همان

70. G. Crépeaux, et al., "Non-linear dose-response of aluminum hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity," Toxicology, 375:48–57, 2017.

۷۱. همان

۷۲. همان، ص ۴۹

۷۳. همان

۷۴. همان، ص ۵۵

۷۵. همان

76. J. Lyons-Weiler and R. Rickertson, "Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum," Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 48:67–73, July 2018, e-published in advance of print at <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X17300950>.

۷۷. یک رونوشت از نامه ۱۵ ژوئن ۲۰۱۷ دکتر گراردی در اختیار نویسندگان قرار دارد.

۷۸. همان

79. T. Jefferson, et al., "Adverse events aft immunisation with aluminum-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence," *Lancet Infectious Diseases*, 4:84–90, at 84, 90, February 2004.

۸۰. همان

۸۱. همان ص ۹۰

۸۲. همان، ص ۸۴

83. C. Exley, "Aluminum-containing DTP vaccines," *Lancet Infectious Diseases*, 4:324, June 2004.

84. See, e.g., Elizabeth Hart "Call for retraction of Jefferson et al's scientifically unsound review on alumi and vaccine safety," March 20, 2018 email to Tom Jefferso <https://elizabethhart.files.wordpress.com/201803//call-forretraction-of-jefferson-et-als-scientifically-unsound-reviewon-aluminium-and-vaccine-safety.pdf>; "Reque retraction of the Cochrane Vaccines Field systematic review re vaccine safety and aluminium," <https://overvaccination.net/201411/08//request-for-retraction-of-the-cochrane-vaccines-field-systematic-review-re-vaccinesafety-and-aluminium>

85. Hart, "Call for retraction of Jefferson et al scientifically unsound review on aluminium and vacci safety,"

86. See Nordic Cochrane Centre, 2016, "Complaint to the European Medicines Agency (EMA) over maladministration at the EMA," https://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files_ublic/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-EMA-overEMA.pdf.

87. S. Djurisc, et al., "Aluminum adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention (Protocol)," Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD012805, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858/CD012805/pdf>.

۸۸. همان

۸۹. در ایالات متحده فقط نمک‌های آلومینیوم و سیستم ماده کمکی AS۰۴ استفاده می‌شوند و در اتحادیه اروپا به همراه آن، MF۵۹، AS۰۳ و ویرومزا هم استفاده می‌شود. همان، ص ۳

۹۰. همان

91. Fed. Reg. Vol. 49, No. 107, at 23007 (June 1, 1984).

92. Khan, "Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain," note 40 above, at 16.

93. Exley, "Aluminum-containing DTP vaccines," note 83 above.

طبق گفته دکتر اکسلی و همکارانش، ایمونولوژیست‌ها مواد کمکی حاوی آلومینیوم را صرفاً در راستای هدف خود یعنی تحریک ایمنی مطالعه کرده‌اند بدون آنکه اثر این مواد روی دیگر مسیرها در بدن انسان پس از واکسیناسیون را لحاظ کرده باشند.

Exley, et al. "The immunobiology of aluminum adjuvants: how do they really work?" note 14 above, at 103.

در واقع، اثربخشی مواد کمکی با پایه آلومینیوم و سمی بودن آلومینیوم می‌توانند دو روی یک سکه باشند. اینکه آیا آلومینیوم، یک ماده موثر در تقویت اثر آنتی‌ژن در یک واکسن است و اینکه آیا می‌تواند سیستم عصبی را مسموم کرده و آسیب‌های دیگر خصوصاً مسمومیت عصبی به بار بیاورد، متأثر از توانایی آلومینیوم در دور شدن از محل تزریق و سفر به نقاط مختلف بدن است.

Khan, note 40 above.

94. "Department of Health and Human Services National Vaccine Program Office Presents: Workshop on Aluminum Vaccines," note 32 above, at 10.

95. See, e.g., M. J. Caulfield, et al., "Effect of Alterna Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV 16 L1 VLPs in Mice," *Human Vaccines*, 3(4):139–145, at 141–142 (2007); W. Ruiz, et al., "Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck Aluminum Adjuvant," *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*, 3:2 (2005), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1097753/pdf/14762-3-8518-.pdf>; S. L. Giannini, et al., "Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only," *Vaccine* 24(33–34):5937–5949, August 14, 2006.

مواد کمکی مورد استفاده در گارداسیل و سرواریکس، ترکیبات کاملاً متفاوتی هستند. گارداسیل حاوی AAHS یعنی یک نمک آلومینیوم است که مرک، آن را تحت مالکیت انحصاری خود به شمار می‌آورد. در سرواریکس هم شرکت GSK از یک محصول تحت انحصار خود با عنوان AS۰۴ استفاده می‌کند که در واقع، یک امولسیون آلومینیوم هیدروکسید و مونوفوسفریل لیپید آ (MPL) است: «یک شکل سم‌زدایی‌شده از لیپوپلی‌ساکارید استخراج‌شده از سویه R۵۹۵ باکتری گرم منفی سالمونلا مینسوتا» که خودش فعالیت محرک سیستم ایمنی دارد.

See N. Garçon, et al., "The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: The AS04 experience," *Vaccine*, 29:4453–4459, at 4454, 2011.

سرواریکس به دلیل ماده کمکی مورد استفاده در آن، ظاهراً ایمنی‌زاترین واکسن است و تحقیقات نشان می‌دهند اگر MPL هم داشته باشد، تحریک‌کنندگی ایمنی آن بیشتر هم می‌شود.

K. S. Kim, et al., "Current status of human papillomavirus vaccines," *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 3:168–175 (2014); M. Safaeian, et al., "Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/ Vaccine: The CVT Trial," *Journal of the National Cancer Institute*, 110(2):dix158 (2018), <https://academic.oup.com/jnci/articleabstract/1102//dix1584096545//Durability-of-ProtectionAfforded-by-Fewer-Doses?redirectedFrom=fulltext>

96. See, e.g., Tavares, et al., "Safety Assessment of adjuvanted vaccines: Methodological Considerations," *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, note 54 above, at 1816, July 2015.

97. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 40.

98. Caulfield, et al. "Effect of Alternative Alum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV 16 L1 VLPs in Mice," note 95 above, at 141–42; Gupta and Rost, "Aluminum Compounds as Vaccine Adjuvants," note 53 above, at 65.

99. See, e.g., N. Petrovsky, "Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs," *Drug Safety*, 38(11):1059–1074, Nov. 2015; Caulfield, "Aluminum Compounds as Vaccine Adjuvants note 95 above; "Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use," European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA/CHMP/VEG/1347162004/, at 5, January 20, 2005, http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/EMEA.pdf

100. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note

1 above, at 27; CHMP "Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use," note 99 above, at 5.

101. "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 433.

نمی‌توان به صورت مستقیم از مختصات یک ترکیب ماده کمکی و آنتی ژن برای اثبات ایمنی یک ترکیب دیگر استفاده کرد ولی مقایسه می‌تواند به ما کمک کند. ریکامبیواکس اچ‌بی که واکسن شرکت مرک برای هپاتیت بی است، ۰/۲۵ میلی‌گرم (۲۵۰ میکروگرم) AAHS در دوز کودکان دارد. آنچه که در معرفی داخل بسته این واکسن ذکر شده است، باید موجب نگرانی در مورد AAHS شود. بسته معرفی واکسن، ص ۶ و ۷ (بخش ۱۱)

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf.

عوارض ناخواسته‌ای که پس از دریافت ریکامبیواکس اچ‌بی گزارش شده‌اند شبیه به عوارض مرتبط با گارداسیل هستند. در معرفی داخل بسته آمده است که قطع موقت تنفس^۱ در بعضی از نوزادان نارس پس از دریافت واکسن مشاهده شده و در کارآزمایی‌های بالینی هم واکنش‌های ناخواسته مختص یک سیستم خاص بدن در ۱۰/۴ درصد از کودکان و نوزادان سالم گزارش شده است. کارآزمایی‌های بالینی که روی کودکان و نوزادان انجام گرفتند کوچک بودند و در آن‌ها فقط ۱۴۷ نوزاد و کودک بالای ۱۰ سال شرکت داشتند که پس از هر دوز فقط برای ۵ روز پایش می‌شدند. طیفی از اختلالات مربوط به یک سیستم خاص از جمله اختلالات عضلانی-اسکلتی، بافت همبند، قلبی، روان‌پزشکی، سیستم عصبی و اختلالات خونی و لنفی در کارآزمایی‌های بالینی گزارش شدند. همان. علاوه بر این، گزارش‌های پس از فروش ریکامبیواکس اچ‌بی هم نشان از اختلالات بسیار متفاوت مربوط به یک سیستم خاص بدن دارند از جمله طیفی از اختلالات سیستم ایمنی شامل لوپوس اریتماتوز سیستمیک موسوم به SLE^۲ سندروم شبه‌لوپوس، واکنش‌های پوستی

۱. apnea

۲. systemic lupus erythematosus

و غیره؛ اختلالات سیستم عصبی شامل سندروم گیلن-باره، MS، میلیتیس، تشنج و غیره؛ اختلالات پوستی؛ اختلالات عضلانی-اسکلتی و بافت همبند؛ اختلالات روان‌پزشکی و نهایتاً اختلالات قلبی شامل سنکوپ و تاکی‌کاردی. این عوارض ناخواسته گزارش شده، شبیه به همان‌هایی هستند که پس از گارداسیل دیده می‌شوند. همان. گرچه این تشابه، اثبات مستقیم این ادعا نیست که AAHS عامل هر کدام از این بیماری‌هاست ولی شباهت‌ها نشان می‌دهند باید کاوش بیشتری در زمینه نقش احتمالی AAHS در بروز عوارض ناخواسته ناشی از هر دو واکسن انجام بگیرد.

102. Caulfield, "Effect of Alternative Aluminum Adjuv on the Absorption and Immunogenicity of HPV 16 L1 VLPs in Mice," note 95 above, at 141–42.

103. Djuricic, et al., "Aluminum adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention (Protocol)," note 87 above, at 3.

۱۰۴. همان

105. CHMP "Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use," note 99 above, at 5.

106. FDA, 2009. "FDA Approves New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer," <https://web.archive.org/web/20160704055116/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187048.htm>.

107. See N. Garçon, et al., "The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: The AS04 experience," note 95 above, at 4454.

علاوه بر این، پژوهشگران GSK گفتند هیچ علامت قلبی، تنفسی، تولید مثلی یا علامت مربوط به باروری زنان در حیوانات مورد استفاده در کارآزمایی بالینی مشاهده نشده است. آنان این را هم گفتند که واکنش ایمنی درونی در محل تزریق بروز کرده است که به دلیل استفاده از MPL انتظارش را

داشته‌اند. همان. این پژوهشگران (که کارمندان GSK بودند) همچنین ادعا کردند مطالعات سمی بودن ژنتیکی، منفی بوده‌اند ولی سرطان‌زایی بررسی نشده است چون گزارش‌ها حاکی از آن بوده‌اند که خطر بروز تومور، پایین است. همان.

108. See, e.g., J. T. Bryan, et al., "Prevention of Cervical Cancer: Journey to Develop the First Human Papillomavirus Virus-like Particle Vaccine and the Next Generation Vaccine," *Current Opinion Chemical Biology*, 32:34–47, at 37, 2016; Bryan "Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts," note 56 above, at 3002; Ruiz et. al., "Kinetics and isotype profile of antibody responses rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck Aluminum Adjuvant," note 95 above, at 2.

109. Caulfield, et al., "Effect of Alternative Alum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV 16 L1 VLPs in Mice," note 95 above, at 141–42.

110. Ruiz, et al., "Kinetics and isotype profile of antibo responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck Aluminum Adjuvant," note 95 above, at 2.

۱۱. متن پیاده‌شده نشست روز ۱۸ مه ۲۰۰۶ VRBPAC مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی FDA بایگانی شده در:

<https://wayback.archiveit.org/799320170404052136//https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/20064222-t1.pdf>

112. See "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 267.

113. Drug Master Files for CBER-Regulated Products, <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/NewDrugApplicationNDAProcess/ucm211604.htm>, see also 21 C.F.R. 314.420.

۱۱۴. یک رونوشت از مکاتبات نویسندگان با FDA در اختیار نویسندگان قرار دارد.

115. "Scientific Discussion," European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), at 8, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf CHMP "Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use."

116. See S. Shirodkar, et al., "Aluminum compounds used as adjuvants in vaccines," *Pharmaceutical Research*, 7(12):1282-1288, 1990; Hem and White, "Structure and Properties of Aluminum-Containing Adjuvants," note 31 above, at 257.

در ۱۹۹۰ شیروکارا و همکارانش نتایج بررسی خود روی سه زهرواره ۲ کزاز و دیفتی که از نظر تجاری در دسترس بودند یعنی USP (D) و T از واکسن‌های (DTP) از کانات ۳، شلاوو ۴ و وایت ۵ را منتشر کردند. مشخص شد نمونه کانات (با برچسب پتاسیم سولفات) ماده‌ای شبیه به AAHS و نمونه وایت (با برچسب آلومینیوم فسفات) در واقع همان AAHS ولی فاقد سولفات است.

۱۱۷. سیاه‌سرفه تمام‌سلولی ۶ نهایتاً در ایالات متحده از این واکسن‌ها کنار گذاشته شد ولی همچنان در DTP و واکسن‌های ترکیبی در کشورهای فقیرتر به کار می‌رود.

"Vaccine Market," WHO, http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/individual_vaccine/en/.

۱. Shirodkar

۲. toxoid

۳. Connaught

۴. Schlavo

۵. Wyeth

۶. Whole-cell pertussis

مطالعه‌ای که دانمارکی‌ها در دهه ۸۰ در گینه بیسائو واقع در غرب آفریقا برای مقایسه نوزادان واکسینه‌شده با DTP با نوزادان غیرواکسینه‌نشده با آن انجام دادند و اخیراً منتشر شد، نشان داد که «DTP با نرخ ۵ برابری مرگ و میر دریافت‌کنندگان در مقایسه با افرادی که این واکسن را دریافت نکرده‌اند مرتبط است... این جای نگرانی دارد که اثر واکسیناسیون‌های رایج روی همه دلایل مرگ و میر، در کارآزمایی‌های تصادفی آزمایش نشده است. همه شواهدی که در حال حاضر در دسترس قرار دارند نشان می‌دهند واکسن DTP ممکن است در مقایسه با دیگر عوامل، بیش از آنکه جان کودکان را از دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه نجات دهد، جانشان را بگیرد.» این مطالعه نشان می‌دهد حتی اگر DTP از کودک در برابر دیفتی، کزاز و سیاه‌سرفه مراقبت نماید، کودکان واکسینه‌شده با آن، در برابر سایر عفونت‌ها آسیب‌پذیرتر هستند.

S. W. Mogensen, et al., "The Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Oral Polio Vaccine Among Young Infants in an Urban African Community: A Natural Experiment," EBioMedicine, 17:192–198, at 197, 2017, [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30046-4/pdf](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30046-4/pdf).

یک مطالعه پسینی که مقاله‌اش بعداً منتشر شد نشان می‌داد که به ویژه افزایش مرگ و میر زنان از نظر آماری، مشهود است {نرخ خطرناک مرگ و میر ۲/۶۰ که در پسران به ۱/۷۱ رسید ولی از ۲ فراتر نرفت.}

P. Aaby, et al., "Evidence of Increase in Mortality After Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6–35 Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection?" *Frontiers In Public Health*, 6:79, March 19, 2018 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00079/full>.

این پژوهشگران گفتند «مطالعات به‌دست‌آمده از کشورهای فقیر، همگی نشان از اثر زیانبار DTP دارند... از این رو به نظر می‌رسد وقت آن رسیده که بررسی شود آیا DTP اثر منفی روی سلامت کلی کودک دارد و اگر چنین است، چه جدول برنامه‌ریزی واکسیناسیونی باید جایگزین آن شده و مشکل را برطرف نماید.» همان

118. S. Humphries, video: <https://www.youtube.com/watch?v=jsVq0jWfHbM&t=1444s>, at 30:20–35:40, published May 28, 2017.

۱۱۹. همان.

120. See, e.g., WHO, "Weekly Epidemiological Record," July 16, 2004, note 60 above, at 270; "Workshop on Adjuvants and Adjuvanted Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications," note 1 above, at 398–99 (Dr. Deborah Novicki, Novartis, discussing animal models); E. Y. Liu, et al., "Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study," *CMAJ*, 190(21):E648–E655, May 28, 2018; C. Chao, et al., "Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine," *Journal of Internal Medicine*, 271(2):193–203, February 2012, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x>. Both Liu et al. and Chao et al. are discussed at Chapter 22, note 14.

121. Masson et al., "Critical analysis of reference studies on the toxicokinetics of aluminum-based adjuvants," note 31 above.

۱۲۲. همان. (اشاره به نبود هیچ گونه بررسی تجربی رسمی روی مواد کمکی حاوی آلومینیوم)

123. Tomljenovic and Shaw, "Aluminum Vaccine Adjuvants: Are They Safe?," note 26 above, at 2635.

۱۲۴. همان.

فصل بیست و یکم

1. 21 C.F.R. § 610.15.
2. "Draft CHMP day 180 list of outstanding issues: Gardasil 9," European Medicines Agency, Dec. 12, 2014, at 23, https://www.scribd.com/document/367386166/Gardasil9-Draft-Day-180-LoOI-Bortredigerad?secret_password=0JoPgqAzBrofjNI3hisU.

۳. همان

4. "Safety Data Sheet Polysorbate 80," Sigma Aldrich, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w291706?lang=en®ion=U.S>.
5. 21 C.F.R. § 172.840(c).
6. *Ibid.*, (c)(12) and (d)(1).
7. See, e.g., P. Ramge, et al., "Polysorbate-80 coating enhances uptake of polybutylcyanoacrylate (PBCA)- nanoparticles by human and bovine primary brain capillary endothelial cells," *European Journal of Neuroscience*, 12:1931–1940, 2000.

۸. همان

9. L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental?" *Pharmaceutical Regulatory Affairs* 12:1–11, at 9, 2012.
10. See, e.g., R. K. Gherardi, and F. J. Authier, "Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology," *Lupus*, 21:184–189, 2012.
11. M.-R. Choi, et al., "Delivery of nanoparticles to brain metastases of breast cancer using a cellular Trojan horse," *Cancer Nanotechnology*, 3:47–54, 2012.

12. "Safety Data Sheet Polysorbate 80," Sigma Aldrich, <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=U.S.&language=en&productNumber=W291706&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2Fw2917063%2Feng%3Den>.

۱۳. همان

14. E. Torres-Arraut, et al., "Electrophysiologic effects Tween 80 in the myocardium and specialized conduction system of the canine heart," *Journal of Electrocardiology*, 17(2):145–151, April 1984; R. E. Cober, et al., "Adverse Effects of Intravenous Amiodarone in 5 Dogs," *Journal Veterinary Internal Medicine*, 23:657–661. 2009.

15. Torres-Arraut et al., "Electrophysiologic effects Tween 80 in the myocardium and specialized conduction system of the canine heart," note 14 above.

۱۶. همان

17. M. Gajdová, et al., "Delayed effects of neonat exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats," *Food and Chemical Toxicology*, 31(3):183–190, 1993, (delayed toxicity in rat ovaries); see also B. L. Oser and M. Oser, "Nutritional studies on rats of diets containing high levels of partial ester emulsifiers. II. Reproduction a lactation," *Journal of Nutrition*, 31:183–190, 1956 (ovarian toxicity in rats at high doses).

18. See, e.g., D. T. Little and H. R. Ward, "Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination" *BMJ Case Reports*, September 30, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543769/pdf/bcr-2012006879-.pdf>; S.

Colofrancesco, et al., "Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants," American Journal of Reproductive Immunology, 70:309–316, 2013; D. T. Little and H. R. Ward, "Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Follow Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice," Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, Oct.-Dec. 2014:1–12, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880/pdf/10.1177_2324709614556129.pdf.

19. E. Viennois, et al., "Dietary emulsifier-induced lowgrade inflammation promotes colon carcinogenesis," Ca Research, November 7, 2016, <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/5472-008/0/05/11/CAN-161359.full-text.pdf>; B. Chassaing, et al., "Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome," Nature, 5(7541):92–96, March 5, 2015.

20. I. Badiu, et al., "Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80," BMJ Case Reports, May 8, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351639/pdf/bcr.02.2012.5797.pdf>.

۲۱. همان

۲۲. همان

۲۳. همان

۲۴. همان

25. J. M. Brotherton, et al., "Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination," CMAJ, 179(6):525–533, at 525, September 9, 2008.

26. Gardasil package insert, at 3 (Sec. 5.2), <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>; Gardasil 9 package insert, at 4 (Sec. 5.2), <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>.
27. N. A. Halsey, "The human papillomavirus vaccine and risk of anaphylaxis," *CMAJ*, 179(6):509–510, at 509, September 9, 2008.
28. L. W. Kang, et al., "Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study," *BMJ*, 337:a2642, 2008, <http://www.bmj.com/content/bmj/337/bmj.a2642.full.pdf>.

۲۹. همان

30. K. S. Özcan, et al., "Anaphylactic shock associated with intravenous amiodarone," *Journal of Cardiology Cases*, 9:61–62, 2014, https://ac.elscdn.com/S18785409130013331-/s2.0-S1878540913001333-main.pdf?_tid=d733180d-0a32-47ec-9f4e181877a19154&acdnat=1531058841_12176203ebdc647b008e5e06a9fdaf94.

۳۱. کامواکس^۱ که ترکیبی از واکسن‌های هموفیلوس بی با هپاتیت بی بود، به وسیله مرک ساخته می‌شد و تولید آن در سال ۲۰۱۴ متوقف شد. در این واکسن هم سدیم بورات به کار می‌رفت.

32. "Vaccine Ingredients," The Immunisation Advisory Centre (New Zealand), August 2017, <http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/ConcernVaccineIngredients20170825V01Final.pdf>.
33. "Borax (B₄Na₂O₇·10H₂O)"

1. Comvax

اطلاعات محصول، آژانس مواد شیمیایی اروپا: «خطرا بنا به طبقه‌بندی که شرکت‌ها در هشدارهای CLP به این آژانس ارائه کرده‌اند، این محصول می‌تواند موجب آسیب به باروری یا کودک متولد نشده گردیده و سوزش چشم را به همراه داشته باشد.»

<https://echa.europa.eu/substanceinformation/-/substanceinfo/100.129.152>.

34. "Borax 99% pure," Unguentarium sales page, <https://www.unguentarium.eu/products/borax>.

35. "Food Additive Status List," FDA, <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm091048.htm#ftnB>.

36. "Re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (E 285) as food additives," European Food Safety Authority (EFSA), Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), EFSA Journal, 11(10):3407, 2013, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3407/e.pdf>.

37. Dana C. Leavitt, "Borax could be in your caviar depending on where you get it from," CaviarStar.com, November 15, 2017, <http://www.caviarstar.com/caviartruffles-and-specialty-products-blog/borax-could-be-in-yourcaviar-depending-on-where-you-get-it-fro>

38. See, e.g., "Borax," National Library of Medicine, ToxNet Toxicology Data Network, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+328>.

39. "Material Safety Data Sheet Sodium borate MSDS," ScienceLab.com, <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924968>.

40. "Re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate

(E 285) as food additives," European Food Safety Authority (EFSA), note 36 above, at 1.

41. "Human Health and Ecological Risk Assessment for Borax Final Report," US Forest Service, February 24, 2006, archived at https://web.archive.org/web/20090513232444/https://www.fs.fed.us/foresthealth/pesticide/pdfs/022406_borax.pdf.

42 Andrea Cespedes, "Does Corn on the Cob Provide All of the Essential Amino Acids?" LiveStrong.com, March 27, 2018, <https://www.livestrong.com/article/427417-does-corn-on-the-cob-provide-all-of-the-essential-amino-acids/>.

۴۳. همان

44. F. Vesunu and V. Raman, "Histamine: A Potential Therapeutic Agent for Breast Cancer Treatment?" *Cancer Biology & Therapy*, 5(11):1472–1473, November 2006.

45. Heidi Stevenson, "Gardasil Destroys Girl's Ovaries: It Should Have Been Predicted," Gaia-Health.com, <http://gaiahealth.com/conventional-medicine/vaccines/gardasildestroys-girls-ovaries-it-should-have-been-predicted/>.

46. Cespedes, "Does Corn on the Cob Provide All of the Essential Amino Acids?" note 42 above.

47. L. Maintz and N. Novak, "Histamine and histamine intolerance," *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5):1185–1196, May 2007, <https://academic.oup.com/ajcn/article/85/5/1185/5>; A. Myers, "Everything You Need To Know About Histamine Intolerance," <https://www.amymyersmd.com/201710/everything-youneed-to-know-about-histamine-intolerance/>.

48. See, e.g., Maintz and Novak, "Histamine and histamine intolerance," note 47 above; Myers, "Everything You Need To Know About Histamine Intolerance," note 47 above; Healthline, "Histamine Intolerance," <https://www.healthline.com/health/histamine-intolerance>.

49. V501 Protocol/Amendment No: 015-00, at 32, https://www.scribd.com/document/367386168/V50100--015-PRO-VD?secret_password=j4BXCUs76g4wRtDxk5cy.

50. M. Rinaldi, et al., "Anti-Saccharomyces cerevisiae Autoantibodies in Autoimmune Diseases: from Bread Baking to Autoimmunity," *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 45:152-161, at 152, 2013.

۵۱. همان

52. V501 Protocol/Amendment No: 015-00, note 49 above, at 32.

53. Merck Sharpe & Dohme Corp. (assignee), "Process for Purifying Human Papillomavirus-Like Particles," US Patent 6,602,697 B1, at 3 and 5, August 5, 2003, https://www.lens.org/images/patent/US/6602697/B1/US_660_2697_B1.pdf.

54. The Benzonase brochure can be found at www.emdmillipore.com.

۵۵. همان، ص ۴

56. Philip Boffey, "U.S. Approves a Genetically Alter Vaccine," *New York Times*, July 24, 1986, <http://www.nytimes.com/198624/07/us/us-approves-agenetically-altered-vaccine.html>.

57. See, e.g., C. M. Gallagher and M. S. Goodwin, "Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997-2002," *Journal of Toxicology and Environmental Health*,

Part A, 73(24):1665–77, 2010; C. M. Gallagher and M. S. Goodwin, "Hepatitis B Triple Series Vaccine and Developmental Disability in U.S. Children Aged 1–9 Years," *Toxicology and Environmental Chemistry*, 90(5): 997–1008, 2008.

58. "Medicines in Development: Vaccines, 2016 Vaccines in Development," Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Phrma.org, 2016, <http://phrmadocs.phrma.org/files/dmfile/medicines-in-development-druglist-vaccines4.pdf>; "Medicines in Development, Up 2017: Vaccines," Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Phrma.org, http://phrmadocs.phrma.org/files/dmfile/MID_Vaccines_2017.

59. P. A. Offit, Pandora's Lab: Seven Stories of Scie Gone Wrong, at Ch. 8.3 (Washington, DC: Nat'l Geographic, 2017).

60. See, e.g., "Are You Concerned Over Genetically Modified Vaccines?" National Vaccine Information Cente NVIC.org, October 2, 2012, <https://www.nvic.org/NVICVaccine-News/October-2012/Are-You-Concerned-OverGenetically-Modified-Vaccin.aspx#comment>

فصل بیست و دوم

1. D. Kanduc, "Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine," *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 8:65–76, at 65, 2009.

2. L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," Chapter 4, 43–55, *Vaccines & Autoimmunity*, at 46, eds.: Y. Shoenfeld et. al., (Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2015).

3. See, e.g., M. J. Caulfield, et al., "Effect of Alterna Aluminum

Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV 16 L1 VLPs in Mice," *Human Vaccines*, 3(4):139–145, at 143, 2007.

4. Tomljenovic and Shaw "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 2 above, at 46; see also R. K. Gherardi, et al., "Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines," *Frontiers in Neurology*, 6:art. 4, at 4, February 5, 2015, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2015.00004/full>.

5. S. Humphries, "What Biologically Plausible Mechanisms of Action are Health Agencies Ignoring?" video from AutismOne Media, <https://www.youtube.com/watch?v=jsVq0jWfHbM&t=1444s>, at 24:23, published May 28, 2017.

6. R. K. Gherardi, et al., "Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease," *Morphologie*, 100:85–94, at 86, 2016; Gherardi et al. "Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines," note 4 above, at 1; Tomljenovic and Shaw "Answers to Common Misconceptions Regarding the Toxicity of Aluminum Adjuvants in Vaccines," note 2 above, at 47; L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe?" *Current Medicinal Chemistry*, 18:2630–2637, at 2633, 2011.

در یک تحقیق مرتبط با این که در سال ۲۰۱۲ با استفاده از یک واکسن هپاتیت بی چینی انجام گرفت مشخص شد این واکسن که یک ماده کمکی حاوی آلومینیوم هیدروکسید در آن به کار رفته بود، در سلول‌های کبد موش «منجر به از بین رفتن یکپارچگی میتوکندری، آغاز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول به روش‌های پیچیده بیوشیمیایی و ژنتیکی و در نهایت، مرگ سلول شده است.»

H. Hamza, et al., "Hepatitis B vaccine induces apoptotic death in Hepa16- cells," *Apoptosis*, 17:516–27, at 516, 2012.

نویسندگان این تحقیق ادعا کردند که مواد کمکی حاوی آلومینیوم هیدروکسید با MMF مرتبط بوده‌اند. آنان همچنین متوجه شدند آلومینیوم می‌تواند انبار شده و به سیستم اعصاب مرکزی آسیب برساند. کشف مرگ برنامه‌ریزی شده سلول به این علت اهمیت دارد که با بیماری‌های مختلف از جمله التهاب، بیماری‌های خودایمنی و تحلیل رفتن اعصاب مرتبط است. همان، ص ۵۱۶ و ۵۱۷

7. Y. Shoenfeld, et al., "Introduction," 1-7, *Vaccines & Autoimmunity*, at 2 eds.: Y. Schoenfeld, et al. (Hoboken, NJ:Wiley Blackwell, 2015); C. Perricone, et al., "Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvan (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects," *Journal of Autoimmunity*, 47:1-16, at 1, 2013.

8. Shoenfeld, et al., "Introduction" to *Vaccines & Autoimmunity*, note 7 above, at 3.

9. Perricone, et al., "ASIA 2013," note 7 above, at 1.

۱۰. همان، ص ۲

11. T. Verstraeten, et al., "Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines," *Vaccine*, 26:6630- 6638, at 6633, 6637, 2008.

۱۲. همان، ص ۶۶۳۱

۱۳. همان، ص ۶۶۳۷

۱۴. مطالعه‌ای که اخیراً منتشر شد این مساله را برجسته کرده است. نویسندگان مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ در آنتاریو کانادا منتشر شد، ادعا کرده بودند که شاهد افزایش خطر اختلالات خودایمنی پس از واکسیناسیون HPV نبوده‌اند ولی مشخص شد در این مطالعه، فقط دخترانی که بین ۷ تا ۶۰ روز پس از واکسن دچار اختلال خودایمنی بوده‌اند، تحت عنوان «در معرض» لحاظ شده‌اند.

E. Y. Liu, et al., "Quadrivalent human papillomavirus vaccination

in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study," CMAJ, 190(21):E648-E655, May 28, 2018; see also C. Chao, et al., "Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine," Journal of Internal Medicine, 271(2):193–203, February 2012, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x>.

در مطالعه چائو، شرکت‌کنندگان فقط برای ۱۸۰ روز پس از هر دوز واکسن تحت مطالعه بودند و فقط ۱۶ بیماری از پیش تعیین‌شده ردیابی شده بود.

15. Perricone, et al., "ASIA 2013," note 7 above, at 1 and generally; M. Gatto, et al., "Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus," Clinical Rheumatology, 32:21301–1307, at 1304–05, 2013.

16. Perricone et al., "ASIA 2013," note 7 above, generally.

17. J. R. Schofield and J. E. Hendrickson, "Autoimmunit Autonomic Neuropathy, and the HPV Vaccination: A Vulnerable Subpopulation," Clinical Pediatrics, 57(5):603– 606, May 2018 (first published September 4, 2017

۱۸. همان

19 M. Martínez-Lavín, "HPV Vaccination Syndrome: A Clinical Mirage, or a New Tragic Fibromyalgia Model," Reumatología Clínica, 14(4):211–214, July 27, 2018.

20. Schofield and Hendrickson, "Autoimmunit Autonomic Neuropathy, and the HPV Vaccination: A Vulnerable Subpopulation," note 17 above.

21. B. Baker, et al., "The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune disease," Expert Opinion on Drug Safety, 14(9):1387–1394 at 1390, 2015.

۲۲. همان

۲۳. همان

24. I. Frazer, "Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination," *Gynecologic Oncology*, 118(1 Suppl):S811-, at 9, June 2010; see also I. Frazer, "God's Gift to Women: The Human Papillomavirus Vaccine," *Immunity*, 25:179–184, at 183, 2006 (1050--fold higher response from the vaccine).

25. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 277 (Table 188) (Protocol 016 at Month 7), 312 (Table 221) (Protocol 018 at Month 7); 117 (Table 76) (Protocol 015, incl. data at Month 7), 179 (Table 122) (Protocol 013, including data at Month 7), June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027//http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

26. See, e.g., R. S. Fujinami, et al., "Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmune Disease," *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1):80–94, at 81, January 2006.

27. Baker, note 21 above, at 1390–91.

۲۸. همان

29. L. Tomljenovic and C. A. Shaw, "Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental?" *Pharmaceutical Regulatory Affairs* 12:1–11, at 2–3, 9, 2012.

۳۰. همان، ص ۲ و ۳ و ۸ و ۹

۳۱. همان، ص ۳

۳۲. همان

33. "Talking About Vaccines with Dr. Paul Offit: N Briefs – August 2017 – HPV Vaccine and Chronic Diseases," Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), video and transcript, <http://www.chop.edu/video/talking-aboutvaccines-dr-paul-offit-news-briefs-august-2017-hpv-vaccineand-chronic-diseases>.

۳۴. همان

۳۵. همان

۳۶. همان

37. Y. Segal, et al., "Human Papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease," *Current Opinion in Rheumatology*, 29:331–342, at Table 1, 2017; D. Kanduc and Y. Shoenfeld, "From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide," *Autoimmunity Reviews*, 15:1054–1061, 2016; Kanduc, "Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine," note 1 above.

38. Kanduc, "Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine," note 1 above; Y. Segal and Y. Shoenfeld, "Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction," *Cellular & Molecular Immunology*, 14:1–9, 2018.

39. D. Kanduc, "Potential cross-reactivity between HPV 16 L1 protein and sudden death-associated antigens," *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, 9:159– 165, 2011.

40. Segal, "Human Papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease," note 37 above, at 339 and Table 1.

۴۱. همان

۴۲. همان

43. "Talking About Vaccines with Dr. Paul Offit: N Briefs—August 2017—HPV Vaccine and Chronic Diseases," CHOP, note 33 above.

۴۴. همان

45. Segal, "Human Papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease," note 37 above, at 339.

46. Baker, note 21 above, at 1390–91.

۴۷. متن پیاده‌شده «کارگاه مواد کمکی و واکسن‌های پیشگیرانه و درمانی برای علایم بیماری‌های عفونی» برگزارشده از طرف مرکز تحقیق و ارزیابی زیستی اداره غذا و دارو، موسسات ملی بهداشت و موسسه ملی آلرژی و بیماری‌های عفونی، ۲ دسامبر ۲۰۰۸، ص ۳۴ بایگانی‌شده در:

<https://web.archive.org/web/20170304081353/https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/worksopsmeetingsconferences/ucm095708.pdf>.

48. Kanduc and Shoenfeld, "From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide," note 37 above; Segal, "Human Papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease," note 37 above, at 339.

49. Koh, "A vaccine against cervical cancer for poor countries," No. 55, October 11, 2017, <https://www.dkfz.de/en/presse/pressemitteilungen/2017/dkfz-pm-17-55-A-vaccine-against-cervical-cancer-for-poorcountries>.

php; "HPV: Neue Vakzine soll Impfquote steigern," April 12, 2018, <https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/hpvneue-vakzine-soll-impfquote-steigern-12240/>, translated at "HPV: New vaccine to increase vaccination rate," https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=en&ie=UTF8&prev=_t&rurl=translate.google.com&sl=de&sp=nmt4&tl=en&u=https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/hpv-neue-vakzine-soll-impfquote-steigern12240/print/&xid=17259,15700022,15700124,15700149,15700168,15700186,15700190,15700201,15700208&usg=ALkJrhgr7mQDwNk5KA_IHKu5iAY52kb-_Q.

فصل بیست و سوم

1. "Pap and HPV Testing," NCI, www.cancer.gov/types/cervical/pap-hpv-testing-factsheet#q4; "Cervical Cancer Screening," The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2017, www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening; Tara Parker-Pope, "New Guidelines Advise Less Frequent Pap Smears," New York Times, March 14, 2012, <https://well.blogs.nytimes.com/201214/03/new-guidelinesadvise-less-frequent-pap-smears>.
2. ACOG, "Cervical Cancer Screening," note 1 above.
3. G. F. Sawaya and M. J. Huchko, "Cervical Cancer Screening," Medical Clinics of North America, 101:743–753, at 744, 2017.
4. W. K. Kinney and W. K. Huh, "Protection against cervical cancer versus decreasing harms from screening—What would u.s. patients and clinicians prefer and do their preferences matter?" Preventative Medicine, 98:31–32, may 2017.

5. G. Koliopoulos, et al., "Cytology versus HPV Testing for Cervical Cancer Screening in the General Population," Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8, 2017, [http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858/CD008587.pub2/abstract;j sessionid=EDBFB3F3687C37D9E3342C6C42DA8505.f01t03](http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858/CD008587.pub2/abstract;j%20sessionid=EDBFB3F3687C37D9E3342C6C42DA8505.f01t03); see also M. Schiffman, et al., "Carcinogenic hum papillomavirus infection," Nature Reviews Disease Primers, 2:1–20, at 11, December 2016; Health Information and Quality Authority (HIQA), 2017 "HIQA advises a change to HPV testing as the primary cervical screening method for same benefits in fewer screenings," www.hiqa.ie/hiqa-newsupdates/hiqa-advises-change-hpv-testing-primary-cervicalscreening-method-same-benefits; Davis, Lauren, "So I Pap Smears — HPV Screening Found to Be Better at Cancer Detection," Lab+Life Scientists, www.labonline.com.au/content/life-scientist/article/so-longpap-smears-hpv-screening-found-to-be-better-at-cancerdetection-1299747981; McNeil, Donald, "DNA Test Outperforms Pap Smear," New York Times, April 6, 2009, [www.nytimes.com/2009/07/04/health/07virus.html? mcubz=0](http://www.nytimes.com/2009/07/04/health/07virus.html?mcubz=0).

۶. مصاحبه نویسندگان با دکتر سین هانگ لی، ۳۰ آوریل ۲۰۱۷

7. A. J. Blatt, et al., "Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices," Cancer Cytopathology, 282–288, at 286– 87, May 2015.
8. C. Zhao, et al., "Cytopathology and More: Evidence emerging for HPV-negative cervical cancer," January 2014, <http://www.captodayonline.com/cytopathology-and-moreevidence-emerging-for-hpv-negative-cervical-cancer/>.
9. See, e.g., "FDA-Approved HPV Tests," LabCE, www.labce.com/spg761630_fda_approved_hpv_tests.aspx; "cobas® HPV Test," www.hpv16and18.com/index.html; Roche Molecular

Diagnostics, "cobas® HPV Test," <https://molecular.roche.com/assays/cobas-hpv-test/>.

10. Schiffman, et al., "Carcinogenic hum papillomavirus infection," note 5 above; Tara Haelle, "Could Making Cancer Screening Simpler Increase Women's Risk?" NPR.org, www.npr.org/sections/healthshots/2017556895389/11/10//could-making-cancerscreening-simpler-increase-womens-risk; HIQA, "HIQA advises a change to HPV testing as the primary cervical screening method for same benefits in fewer screenings note 5 above; Christina Finn, "Explainer: Here's what you need to know about the new HPV test for cervical cancer," TheJournal.ie, May 3, 2018, <http://www.thejournal.ie/explainer-hpv-test-3989627-May2018/>; Davis, "So Long, Pap Smears," note 5 above; "The National Cervical Screening Program," Australian Clinical Labs, <http://www.clinicallabs.com.au/doctor/testingguide/hpv-screening-program/>; Department of Health and Social Care (UK), "Changes to cervical cancer screening," July 6, 2016, <https://www.gov.uk/government/news/changesto-cervical-cancer-screening>; Locke, Tim, "England Changes Cervical Cancer Screening: HPV Test First," Medscape, July 7, 2016, <https://www.medscape.com/viewarticle/865837>.

11. Haelle, "Could Making Cancer Screening Simpler Increase Women's Risk?" note 10 above.

۱۲. همان

۱۳. همان

14. Australian Clinical Labs, "The National Cervical Screening Program," note 10 above.

۱۵. همان

16. "Prevention of Cervical Cancer through Screening Using Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Treatment with Cryotherapy," WHO, http://apps.who.int/iris/bitstream/106653860_978924150/1/75250/_eng.pdf?ua=1; "Screening still the 'best buy' for tackling cervical cancer," WHO, www.who.int/bulletin/volumes/89030911-11/9/en/.

17. Jason Beaubein, "Botswana Doctors Stop Cervical Cancer With A Vinegar Swab," NPR.org, www.npr.org/sections/healthshots/2012161264247/18/09//botswana-doctors-stopcervical-cancer-with-a-vinegar-swab; C. Gallay, et al., "Cervical cancer screening in low-resource settings: A smartphone image application as an alternative to colposcopy," *International Journal of Women's Health*, 9:455-461, June 22, 2017, www.dovepress.com/cervicalcancer-screening-in-low-resource-settings-a-smartphoneimage-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH; Amelia MartynHemphill, "How 'cervical selfies' can help save lives," B News film, www.bbc.com/news/av/magazine-41553186/howcervical-selfies-can-help-save-lives; see also M. Arbyn, et "Low Cost versus Other Screening Tests to Detect Cervical Cancer or Precancer in Developing Countries (Protocol)," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 22: Art. No. CD010186, 2012, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858/CD010186/full>.

18. Gallay, "Cervical cancer screening in low-resource settings: A smartphone image application as an alternative to colposcopy," note 17 above.

19. "Prevention of Cervical Cancer through Screening Using Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Treatment with Cryotherapy," WHO, note 16 above.

20. P. Vassilakos, et al., "Use of swabs for dry collection of

self-samples to detect human papillomavirus among Malagasy women," *Infectious Agents and Cancer*, 11:13, March 17, 2016, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794859/pdf/13027_2016_Article_59.pdf. These kits also are available in higher resource countries. See, e.g., "Kit Questions," MyLab, www.mylabbox.com/resources/faq/; "Collecting Your Sample," uBiome, <https://ubiome.com/smartjaneinstructions/>.

21. M. Kunckler, et al., "Cervical cancer screening in a low-resource setting: A pilot study on an HPV-based screen-and-treat approach," *Cancer Medicine*, 6(7):1752–1761, 2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.1089>; M. R. Zimmermann, et al., "Cost-effectiveness of cervix cancer screening and preventative cryotherapy at an HIV treatment clinic in Kenya," *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2017, <https://resourceallocation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12962-0176-0075-?site=resource-allocation.biomedcentral.com>.

22. Australian Clinical Labs, "The National Cervical Screening Program," note 10 above.

23. T. Ngoma, et al., "Downstaging cancer in rural Africa," *International Journal of Cancer*, 136:2875–2879, at 2875, 2879, 2015.

۲۴. همان، ص ۲۸۷۷–۲۸

25. L. Gattoc, et al., "Phase I dose-escalation trial of intravaginal curcumin in women for cervical dysplasia," *Open Access Journal of Clinical Trials*, 9:1–10, at 2–3, 2017, www.dovepress.com/phase-i-dose-escalation-trial-of-intravaginal-curcumin-in-women-for-peer-reviewed-fulltext-article-OAJCT; P. Basu, et al., "Clearance of cervical human papillomavirus

infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study," *Asian Pacific Journ of Cancer Prevention*, 14(10):5753–5759, 2013, https://pdfs.semanticscholar.org/84614/b5eba6dbdf034d35a6ed0ea5e2ff93b6682.pdf_ga=2.46708263.1873140030.1529846340-1702088048.1529846340.

26. "Phase II Evaluation of AHCC for the Eradication of HPV Infections (AHCC4HPV)," *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02405533?term=AHCC&rank=1>.

27. Kristen Fischer, "In First Human Trial, Mushroom Extract Cures HPV Infections," *HealthLine.com*, November 6, 2014, www.healthline.com/health-news/mushroom-extractcures-hpv-infections-110614; "Women's Health Integrative Medicine Research Program," University of Texas Health, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, <https://med.uth.edu/obgyn/research/womenshealth-integrative-medicine-research-program/>; "Phase II Evaluation of AHCC for the Eradication of HPV Infections (AHCC4HPV)," *ClinicalTrials.gov*, note 26 above.

28. G. Shafi, et al., "Induction of apoptosis in HeLa cel by chloroform fraction of seed extracts of *Nigella sativa*," *Cancer Cell International*, 9:29, November 27, 2009, <https://cancerbiomedcentral.com/track/pdf/10.118629-9-28671475-/>; S. J. Ichwan, et al., "Apoptotic Activities of Thymoquinone, an Active Ingredient of Black Seed (*Nigella sativa*), in Cervical Cancer Cell Lines," *Chinese Journal of Physiology*, 57(5):249–255, October 31, 2014; M. Imran, et al., "Thymoquinone: A novel strategy to combat cancer: A review," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106:390–402, June 29, 2018.

29. See, e.g., J.-M. Gong, et al., "The association between

MTHFR polymorphism and cervical cancer," *Scientific Reports*, 8(1):7224, May 8, 2018, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5940696/pdf/41598_2018_Article_25726.pdf; H. Cunzhi, et al., "Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma," *Biological Trace Element Research*, 94(2):113–22, August 2003; L. Guo, et al., "Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: A case-control study," *Scientific Reports*, 5:1360 September 4, 2015, <https://www.nature.com/articles/srep13607.pdf>.

30. See, e.g., "Folic Acid Clinical Trial for the Prevention of Cervical Cancer," *ClinicalTrials.gov*, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00703196>; W. Zhao, "Association between folate status and cervical intraepithelial neoplasia," *European Journal of Clinical Nutrition*, 70:837–842, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940925/pdf/ejcn201635a.pdf>; C. J. Piyathilake, et al., "Lower Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with High Plasma Folate and Sufficient Vitamin B12 in the Post-Fo Acid Fortification Era," *Cancer Prevention Research (Phila)* 2(7):658–664, July 2009, <http://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/2/7/658>/. long; M. Karamali, et al., "The favourable effects long-term selenium supplementation on regression of cervical tissues and metabolic profiles of patients with cervical intraepithelial neoplasia: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial," *British Journal of Nutrition*, 114(12):2039–2045, December 28, 2015, https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridgecore/content/view/579B9F528040CA1CB94F0B61E59F46A4/S0007114515003852a.pdf/favourable_effects_of_longterm_selenium_supplementation_

on_regression_of_cervical_tissues_and_metabolic_profiles_of_patients_with_cervical_intraepithelial_neoplasia_a_randomised_doubleblind_placebocontrolled_trial.pdf.

31. "If I Already Had the HPV Vaccine, Do I Need the HPV9 Vaccine?" Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), video and transcript (featuring P. A. Offit) <http://www.chop.edu/video/if-i-already-had-hpv-vaccine-do-i-need-hpv-9-vaccine>.

32. H. W. Chesson, et al., "Impact and Cost-effectiveness of 3 Doses of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among US Females Previously Vaccinated with 4-Valent HPV Vaccine," *Journal of Infectious Diseases*, 213:1694–1700, at 1698–99 (2016); D. M. Harper and L. R. DeMars, "HPV Vaccines—A Review of the First Decade," *Gynecologic Oncology*, 146(1):196–204, at 198, July 2017, [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(17\)30774-6/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(17)30774-6/fulltext).

33. N. B. Miller, "Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 GARDASIL), manufactured by Merck, Inc.," at 12, June 8, 2006, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320161024002027/http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111287.pdf>.

34. J. T. Schiller and D. R. Lowy, "Developmental History of HPV Prophylactic Vaccines," in *History of Vaccine Development*, 265–284, at 266, ed.: S. A. Plotkin (Springer 2011) (referencing work of Rigoni-Stern); R. Gasparini and D. Panatto, "Cervical Cancer: From Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen," *Vaccine*, 27:A4-A5, 2009, at A4, May 29, 2009.

35. M. Griffiths, "'Nuns, Virgins, and Spinsters'. Rigoni-Stern

and Cervical Cancer Revisited," September 23, 20 www.physicianspractice.com/gynecological-oncology/nunsvirgins-and-spinsters-rigoni-stern-and-cervical-cancerrevisited; originally published in British Journal of Obstetrics & Gynaecology, 98:797–802, August 1991; Z. Liu, et al., "Penises not Required: a Systemic Review of the Potential for Human Papillomavirus Horizontal Transmission that is Non-Sexual or Does not Include Penile Penetration," Sexual Health, 13:10–21, February 2016, <http://www.publish.csiro.au/sh/SH15089>.

36. D. Ferris, et al., "Long-Term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine," Pediatrics, 134(3):e657- e665, at e660, September 2014, <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/201412/08/peds.2013-4144.full.pdf>.

37. E. M. Smith, et al., "Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants," Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology, Vol. 2010, at 1, 5–6, Article ID 326369, doi:10.1155326369/2010/; F. Bacopoulou, et al., "Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference?" Journal of Pediatric Adolescent Gynecology, 29(3):228–33, at 232, June 2016, <http://daneshyari.com/article/preview/3961173.pdf>.

38. See M. A. Rintala, et al., "High-Risk Types of Human Papillomavirus (HPV) DNA in Oral and Genital Mucosa of Infants during Their First 3 Years of Life: Experience from the Finnish HPV Family Study," Clinical Infectious Diseases, 41:1728–1733, at 1731–32, 2005, <https://academic.oup.com/cid/article/41344685/1728/12/>.

رینتالا و همکارانش گزارش کردند که جواب آزمایش HPV پرخطر در پوست مخاط تناسلی در ۱۵ درصد از نوزادان در زمان تولد، مثبت شد و ۱/۵ درصد هم در پایان دوره سه ساله مطالعه پسینی، عفونت‌های مستمر HPV داشتند.

همان. مطالعات دیگر روی HPV DNA مستمر، تطابق بالا (از ۳۷ درصد تا ۸۳ درصد) پس از تولد تا شش ماهگی را گزارش کرده‌اند ولی یک مطالعه دیگر، نشان داد میزان شیوع در کودکان در ۲۴ ماهگی فقط ۱۰ درصد است: Smith, "Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants," note 37 above, at 1.

علاوه بر این، HPV پرخطر در ۴ تا ۱۵ درصد از نمونه‌های تناسلی نوزادانی که هیچ علامتی نداشته‌اند، شناسایی شده است.

Bacopoulou, "Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference?", note 37 above, at 23

39. Bacopoulou, "Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference?", no 37 above, at 232.

۴۰. همان

۴۱. همان

42. See, e.g., D. J. Marais, et al., "The Seroprevalence of IgG Antibodies to Human Papillomavirus (HPV) Types HPV16, HPV-18, and HPV-11 Capsid-Antigens in Mothers and Their Children," *Journal of Medical Virology*, 79:1370-1374, 2007

(این نشان می‌دهد که منشا عفونت در کودکان، چندانکه است و عفونت در کودک، «عاملی است که در ارزیابی راهبردهای پیشنه‌ای آتی واکسیناسیون HPV اهمیت دارد.»)

43. See, e.g., E. Petrosky, et al., "Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices," *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(11):300-304, at 300, March 27, 2015, <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>; "Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer," WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>; "African American Women May Benefit Less from Curre HPV Vaccines for Cervical Cancer Prevention," American

Association for Cancer Research (AACR), October 28, 2013, <http://www.aacr.org/Newsroom/Pages/News-ReleaseDetail.aspx?ItemID=403#.WbFYVlqQyqA> and <http://mb.cision.com/Public/30699485752//be01030e2fc25ef5.pdf>

(مقایسه زیرنوع‌های یافت‌شده در زنان آفریقایی‌تبار آمریکایی و زنان سفیدپوست غیرهیسپانیک که تست پاپ غیرعادی دارند).

44. "Basic Information about HPV and Cancer," CDC, https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/index.htm; WHO HPV and Cervical Cancer, note 43 above; "HPV Type detect," Medical Diagnostic Laboratories L.L.C., 2007, archived at https://web.archive.org/web/20070927092931/http://www.mdlab.com/html/testing/hpv_typedetect.html; N. Munoz, et al., "Epidemiological Classification of Human Papillomavir Types Associated with Cervical Cancer," *NEJM*, 348:518–527, 2003; International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph on Human Papillomaviruses, 255–313, at 259, http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono10_0B-11.pdf; "2013 Sexually Transmitted Diseases Surveillance," CDC, <https://www.cdc.gov/std/stats13/default.htm>; E. GonzálezBosquet, et al., "Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2–3)," *Gynecologic Oncology*, 111:9–12, 2008.

45. See, e.g., IARC Monograph on Human Papillomaviruses, note 44 above, at 259; see also S. Huang, et al., "Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women," *International Journal of Cancer*, 70:408–11, 1997; G. M. Clifford, 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*, 366:991–998, September 17, 2005; see note 44 above generally.

46. E. A. Burger, et al., "Racial and Ethnic Disparities in Human Papillomavirus-Associated Cancer Burden With First-Generation and Second-Generation Human Papillomavirus Vaccines," *Cancer*, 122(13):2057–2066, July 1, 2016.

47. "Rate of New Cancers, Cervix, United States, 2015," CDC, <https://gis.cdc.gov/cancer/USCS/DataViz.html>; "Examples of Cancer Health Disparities," NIH, <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/crchd/aboutthehealth-disparities/examples>.

48. A. C. Vidal, et al., "What are the Implications of Distinct HPV Genotypes in Women of Different Ethnic/Raci Ancestry?" *Journal of Vaccines & Vaccination*, 5(3), 2014; but see NIH "Examples of Cancer Health Disparities," (noting that "[t]he disproportionate burden of cervical cancer in Hispanic/Latino and African American women is primarily due to a lack of screening.").

49. "African American Women May Benefit Less fr Current HPV Vaccines for Cervical Cancer Prevention," AACR, note 43 above.

50. See, e.g., Vidal, et al. "What are the Implications of Distinct HPV Genotypes in Women of Different Ethnic/Raci Ancestry?," note 48 above.

51. "African American Women May Benefit Less fr Current HPV Vaccines for Cervical Cancer Prevention," AACR, note 43 above.

۵۲. همان

۵۳. همان

54. González-Bosquet et al., "Identification of vacci human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2–3)," note 44 above, at 9.

۵۵. همان

۵۶. همان

۵۷. همان

58. M. Stanley, "HPV vaccines," *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 20(2):279–293, at 287, 2006.

آنچه این مساله را پیچیده‌تر می‌کند، آن است که درون هر نوع HPV واریانتهای ژنومیک وجود دارند و برخی واریانتهای ممکن است در برخی جمعیتها کم و بیش شایع باشند.

L. B. Freita et al., "Human Papillomavirus 16 Non-European Variants Are Preferentially Associated with High-Grade Cervical Lesions," *PLOS One*, 9(7) (July 2014), at 5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077691/pdf/pone.0100746.pdf>; W. Lurchachaiwong, et al., "Wholegenome sequence analysis of human papillomavirus type 18 from infected Thai women," *Intervirology*, 53: 161–6, 2010; M. M. Jelen, et al., "Global Genomic Diversity of Human Papillomavirus 11 Based on 433 Isolates and 78 Complete Genomic Sequences," *Journal of Virology*, 90(11):5503– 5513, June 2016; J. C. Prado, et al., "Worldwide genomic diversity of the human papillomaviruses-53, 56, and 66, a group of high-risk HPVs unrelated to HPV 16 and HPV-18," *Virology*, 340:95–104, 2005; S. L. Arroyo, et al., "Human Papillomavirus (HPV) genotype 18 variants in patients with clinical manifestations of HPV related infections in Bilbao, Spain," *Virology Journal*, 9:258, 2012.

59. See, e.g., K. S. Cuschieri, et al., "Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population," *Journal of Clinical Pathology*, 57:68–72, 2004.

60. R. Senapati, et al., "HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically

related and non-vaccine targeted genotypes," PLOS One, Nov. 21, 2017, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187844>.

۶۱. همان

62. Stanley, "HPV Vaccines," note 58 above; M. Stanley, et al., "Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms," Vaccine, 24S3:S3106/—S3113/, at 111, 2006.

63 T. R. Broker, Center for American Progress Special Presentation: "Preventing HPV, Easy as 1, 2, 3 Shots? Ensuring Access to the New Anti-Cancer Vaccines," January 27, 2006; https://web.archive.org/web/20081028100942/https://www.americanprogress.org/kf/hpv_event_transcript.pdf.

64. "Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine May 18, 2006 VRBPAC Meeting," VRBPAC Background Document, at 25, archived at <http://wayback.archiveit.org/799320180126170205/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/20064222-B3.pdf>

۶۵. همان، ص ۱۳

۶۶. همان

67. Norman W. Baylor, "June 8, 2006 Approval Letter - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant," FDA, <http://wayback.archiveit.org/799320170722145339/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>.

68. L. Mirabello, et al., "HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis," Cell, 170(6):1164–1174, at 1164, 1166, September 7, 2017.

69. S. Fischer, et al., "Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccinations," Oncology Letters, 12:601–610, at 608, 2016.

70. F. Guo, et al., "Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20–26 years)," *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(10):2337–2344, at 2338, October 2015.
71. *Ibid.*, 2340; Fischer, et al., "Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccinations," note 69 above, at 608.
72. L. E. Markowitz, et al., "Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States," *Pediatrics*, 137(3):e20151968, at 7, March 2016, <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/201619/02//peds.2015-1968.full.pdf>.

۷۳. همان، ص ۶

۷۴. همان

75. J. Lyons-Weiler, "Biased Cochrane Report Ignores Flaws in HPV Vaccine Studies, and Studies of HPV Type Replacement," May 18, 2018, <https://jameslyonsweiler.com/201818/05//biased-cochranereport-ignores-flaws-in-hpv-vaccine-studies-and-studies-ofhpv-type-replacement>
76. See, e.g., Mirabello, "HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis," at 1164–65, 1170, note 68 above; Freitas, et al. "Human Papillomavirus 16 NonEuropean Variants Are Preferentially Associated with High- Grade Cervical Lesions," note 58 above, at 5; M. Jiang, et al., "Identification of recombinant human papillomavirus ty 16 variants," *Virology*, 394:8011, at 9, 2009; M. Angulo and A. Carvajal-Rodríguez, "Evidence of recombination within human alpha-papillomavirus," *Virology Journal*, at 6, March 28, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1847806/pdf/1743->

422X-433-.pdf; Prado, et al., "Worldwide genomic diversity of the human papillomaviruses-53, 56, and 66, a group of high-risk HPVs unrelated to HPV-16 and HPV-18," note 58 above.

77. T. Francis, "On the Doctrine of Original Antigenic Sin," in *Proceedings of the American Philosophical Society* (1960), at 572-578.

78. A. Vatti, et al., "Original antigenic sin: A comprehensive review," *Journal of Autoimmunology*, 83:12- 21, at 13-14, 2017.

79. S. Humphries and R. Bystryanyk, *Dissolving Illusions: Disease, Vaccines, and the Forgotten History*, at 323-327 (2013); Vatti, "Original antigenic sin: A comprehensive review," note 78 above, at 18-19.

80. Even Professor Ian Frazer raised the issue of OAS in 2006. Ian Frazer, "God's Gift to Women: The Human Papillomavirus Vaccine," *Immunity* 25:179-184, at 183, 2006.

81. Vatti, "Original antigenic sin: A comprehensive review," note 78 above, at 19.

۸۲. تک‌نگاشت IARC درباره ویروس پاپیلومای انسانی، ص ۲۵۷، پاورقی ۴۴ بالا

83. "HPV and Cancer," NCI, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet#r5>.

۸۴. تک‌نگاشت IARC درباره ویروس پاپیلومای انسانی، ص ۲۵۷، پاورقی ۴۴ بالا

"HPV and Cancer," NCI, note 83 above.

علاوه بر این، واریانتهای درون یک نوع HPV ویژگی‌های شیمیایی و زیستی متفاوتی دارند که می‌توانند روی اهمیت یا اثر برخی عوامل خطر، استمرار عفونت، پیشرفت بیماری و پاسخ درمانی اثر بگذارند. برای مثال، واریانتهای اثرگذار روی پروتئین‌های L1 می‌توانند روی ایمنی‌زایی اثر بگذارند

و به همین شکل، تغییراتی که روی آنکوپروتئین‌های E6 و E7 در یک واریانت از یک ژنوتیپ اثر می‌گذارند، ممکن است بتوانند آنکوژنی بودن آن واریانت را تغییر دهند.

Prado, note 76 above, at 104–05, 2005.

به ویژه، برخی از واریانت‌های HPV-۱۶ با ضایعات درجه‌بالای دهانه رحم مرتبط هستند و تحقیقات اخیر نشان داده‌اند آنکوپروتئین E7 که در ضایعات و تومورها پیدا می‌شود، بسیار منسجم است و این یافته می‌تواند راه‌های جدیدی به سوی تحقیق درباره تعیین اینکه چه کسی واقعا در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم است و در تعیین درمان‌ها باز کند.

Mirabello, et al., "HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis," note 68 above; Freitas, et al. "Human Papillomavirus 16 Non-European Variants Are Preferentially Associated with High-Grade Cervical Lesions," note 58 above.

85. G. D. Moschonas, et al., "Association of codon 72 polymorphism of p53 with the severity of cervical dysplasia, E6-T350G and HPV16 variant lineages in HPV16-infected women," Journal of Medical Microbiology, 66(9):1358–1365, 2017; B. W. Stewart and C. P. Wild, "World Cancer Report 2014," at 474 (IARC 2014), <http://publications.iarc.fr/NonSeries-Publications/World-Cancer-Reports/World-CancerReport-2014>.

86. C. Zhao, et al., "Cytopathology and More: Evidence emerging for HPV-negative cervical cancer," CAP Today, College of American Pathologists January 2014, <http://www.captodayonline.com/cytopathology-and-moreevidence-emerging-for-hpv-negative-cervical-cancer/>.

87. "United States Cancer Statistics Data Brief: Cancers associated with human papillomavirus, United States – 2010–2014," CDC, No. 1, December 2017, <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/pdf/USCS-DataBrief-No1-December2017508.pdf>.

88. H. zur Hausen, "Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account," *Virology*, 384:260–265, at 261, 2009.

۸۹. همان

90. N. Erickson and P. H. Duesberg, "What if HPV does not cause cervical cancer?" *SaneVax.org*, January 20, 2015, <http://sanevax.org/hpv-not-cause-cervical-cancer/>.

91. "Chronic Inflammation," NC <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/risk/chronic-inflammatio>

92. M. Thabet, et al., "Human papillomavirus (HPV) is not the main cause of preinvasive and invasive cervical cancer among patients in Delta Region, Egypt," *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, 10:247–253, at 252, 2014.

93. González-Bosquet et al., "Identification of vacci human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2–3)," note 44 above, at 9.

94. A. McCormack, et al., "Individual karyotypes at the origins of cervical carcinomas," *Molecular Cytogenetics*, 6:44, at 2, 20, 2013, <https://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/track/pdf/10.118644-6-8166-1755/?site=molecularcytogenetics.biomedcentral.com>.

۹۵. همان، ص ۲

۹۶. همان، عموماً

۹۷. همان، ص ۱۶ و ۱۸–۲۰

۹۸. همان، ص ۲ و ۱۹

99. J. T. Bryan, et al., "Prevention of cervical cancer: journey to develop the first human papillomavirus virus-li particle vaccine

and the next generation vaccine," *Current Opinion in Chemical Biology*, 32:34–47, at 38, 2016.

100. McCormack, "Individual karyotypes at the origins of cervical carcinomas," note 94 above, at 2–3, 19–20.

۱۰۱. همان، ص ۱۹

۱۰۲. همان

103. "What Are the Risk Factors for Cervical Cancer?" American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risksprevention/risk-factors.html>; McCormack, "Individual karyotypes at the origins of cervical carcinomas," note 94 above, at 19.

104. Larisa Brown and Michelle Nichols, "Home Fires: the World's Most Lethal Pollution," *Independent*, January 23, 2011, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/home-fires-the-worlds-most-lethal-pollution-2192000.htm>

105. See, e.g., A. A. Stepanenko and V. M. Kavsan, "Evolutionary karyotypic theory of cancer versus conventional cancer gene mutation theory," *Biopolymers & Cell*, 28(4):267–280, 2012.

106. Erickson and Duesberg, "What if HPV does not cause cervical cancer?," note 90 above.

فصل بیست و چهارم

1. Japan: Human Papillomavirus and Related Diseases Report. HPV Information Centre. 2017, <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/JPN.pdf>.

۲. همان

3. Ryo Konno et al., "Cervical Cancer Working Group Report," Japanese Journal of Clinical Oncology 40(1): i44-i50, Sept. 1, 2010 [https://academic.oup.com/jjco/article/40/suppl_1/i44947913/](https://academic.oup.com/jjco/article/40/suppl_1/i44947913/Cervical-Cancer-Working-Group-Report) /Cervical-Cancer-Working-Group-Report.

4. Sharon J.B. Hanley, et al., "HPV vaccination crisis in Japan," Lancet, 385(9987):2571, June 27, 2015, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61152-7/fulltext?rss%3Dyes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61152-7/fulltext?rss%3Dyes).

۵. همان

6 "HPV Vaccine Raises Questions," Japan Times editorial, June 14, 2013, <http://www.japantimes.co.jp/opinion/201314/06/editorials/hpv-vaccine-raises-questions/>.

۷. هشدار وزارت بهداشت در مورد برنامه روتین واکسیناسیون HPV مورخه ۲۵ مارس ۲۰۱۷ قابل دسترس در:

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi20000091963/.html>.

۸. کمیته مشورتی جهانی سازمان بهداشت جهانی در مورد ایمنی واکسن، سال ۲۰۱۳
"Update on human papillomavirus vaccines." http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_2013/en/.

9. R. Wilson, et al., "The HPV Vaccination in Japan: Issues and Options," Center for Strategic and International Studies, at 8, May 2014, https://csis-prod.s3.amazonaws.com/s3fspublic/legacy_files/publication/140514_Wilson_HPVPV_nation_Web.pdf.

10. Hanley et al., "HPV vaccination crisis in Japan," note 4 above.

11. Wilson "The HPV Vaccination in Japan: Issues and Options," note 9 above, at 7.

12. T. Nakayama, "Vaccine chronicle in Japan," *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(5):787–798, July 9, 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3824286/>.

13. Wilson 2014, "The HPV Vaccination in Japan: Issues and Options," note 9 above, at 7–8.

۱۴. همان، ص ۶

۱۵. همان

۱۶. همان

17. S. Gilmour, "HPV vaccination programme in Japan," *Lancet*, 382(9894):743–832, August 31, 2013, <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67360-2961831%2813%/fulltext?rss=yes>.

۱۸. همان

19. "HPV Vaccine Raises Questions," *Japan Times* editorial, June 14, 2013, https://www.japantimes.co.jp/opinion/201314/06//editorials/hpv-vaccine-raises-questions/#.Wz_C-C2ZNuU.

۲۰. همان

21. Norma Erickson, "Japan and the HPV Controversy," *SaneVax*, Inc., April 8, 2014, <http://sanevax.org/japan-hpvvaccine-controversy/>.

۲۲. همان

23. S. Yokota, et al., "General overview and discussion on hpv vaccine associated neuropathic syndrome," *Japan Medical Journal (Nihon Iji Shimpou)* 2015;4758:46–53 (in Japanese); "Dispute Over HPV Vaccinations," *Japan Times* editorial (English), July 29, 2016, https://www.japantimes.co.jp/opinion/201629/07//editorials/dispute-over-hpv-vaccinations/#.Wz_ISy2ZNuU.

24. H. Beppu, et al., "Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective," Indian Journal of Medical Ethics, 11(2):82–88, April-June 2017, http://ijme.in/wpcontent/uploads/2017252/04/the82_lessons_learnt.pdf.
25. International symposium on HPV vaccines Feb 25–26, 2014, <https://www.ft.dk/samling/20131/almdelel/SUU/bilag/2951340/540.pdf>.
26. Norma Erickson, "Japan and the HPV Controversy," SaneVax, Inc., April 8, 2014, <http://sanevax.org/japan-hpvpvaccine-controversy/>.
27. "The Public Hearing on Adverse Events Following HPV Vaccine in Japan," Ministry of Health, Labour and Welfare, Transcript, February 26, 2014, <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000048229.html>.

۲۸. همان

۲۹. همان

۳۰. همان

۳۱. کمیته مشورتی جهانی WHO در زمینه ایمنی واکسن‌ها، ۲۰۱۴

"Statement on the continued safety of HPV vaccination," http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GA_CVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf.

32. Sin Hang Lee, "Allegations of Scientific Misconduct GACVS/WHO/CDC Representatives," SaneVax, Jan. 14, 2016. <http://sanevax.org/wp-content/uploads/201601//Allegationsof-Scientific-Misconduct-by-GACVS.pdf>

۳۳. خط‌مشی‌های مدیریت علایم پس از واکسیناسیون HPV به زبان ژاپنی

http://dl.med.or.jp/dlmed/teireikaiken/20150819_hpv.pdf.

34. "Guidelines for HPV symptom management," Medscape.

<https://www.medscape.com/viewarticle/850436>.

(لینک، نیازمند لاگین آزاد است و یک رونوشت از آن در اختیار نویسندگان قرار دارد.)

35. Yokota, "General overview and discussion on hpv vaccine associated neuropathic syndrome," see note 23 above.

۳۶. درد را نباید روان‌تنی دانست:

<http://pj.jiho.jp/servlet/pjh/organization/detail/1226582212296.html>.

37. "Guidelines for HPV symptom management," Medscape, see note 34 above.

۳۸. همان

39. Tomoyuki Fujii, "Declaration to Demand the Resumption of Recommendations for Human Papillomavirus (HPV) Vaccination for Cervical Cancer Prevention." Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Aug. 29, 2015. http://www.jsog.or.jp/english/declaration_20150829.html.

40. "Guidelines for HPV symptom management," Medscape, note 34 above.

41. "Guidelines for HPV symptom management," Medscape, note 34 above.

42. "Guidelines for HPV symptom management," Medscape, note 34 above.

43. Dr. Riko Muranaka articles defending HPV vaccine, translated, https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=en&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=ja&sp=nmt4&u=http://wedge.ismedia.jp/articles/-/5510%3Fpage%3D2&usg=ALkJrhjvOQwy4Q5_hY634MxhfDyYfMC_sCA.

44. Ian Sample, "Doctor wins 2017 John Maddox prize for countering HPV vaccine misinformation," The Guardian, November 30, 2017, <https://www.theguardian.com/science/2017/nov/30/doctorwins-2017-john-maddox-prize-countering-hpv-vaccinemisinformation-riko-muranaka>.
45. Justin McCurry, "Vaccine Battle Stakes are High," The Foreign Correspondents Club of Japan, December 28, 2016, <http://www.fccj.or.jp/number-1-shimbun/item/892-vaccinebattle-stakes-are-high/892-vaccine-battle-stakes-arehigh.html>.
46. Riko Muranaka, "Stopping The Spread of Japan's Antivaccine Panic," Wall Street Journal, November 28, 2016, <https://www.wsj.com/articles/stopping-the-spread-of-japansantivaccine-panic-1480006636>.
47. "Japanese doctors take to courts in row over HPV vaccine," Financial Times, <https://www.ft.com/content/f6f7b394-bba2-11e68-b45-b8b81dd5d080>.
48. McCurry, "Vaccine Battle Stakes are High," see note 45 above.
49. Ian Sample, "Doctor wins 2017 John Maddox prize for countering HPV vaccine misinformation," see note 44 above.
50. "Japanese doctors take to courts in row over HPV vaccine," see note 47 above.
51. K. Ozawa, et al., "Suspected Adverse Effects Aft Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan 2017," Drug Safety, 40(12):1219–1229, December 2017, <https://link.springer.com/article/10.1007/s4026460574--017->.

53. H. J. Larson, et al., "Tracking the global spread of vaccine sentiments: the global response to Japan's suspension of its HPV vaccine recommendation," *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(9):2543–2550, 2014.

54. "Project Mission," Vaccine Confidence <http://www.vaccineconfidence.org/about/#mission>

55. R. Wilson, et al., "HPV Vaccination in Japan: The Continuing Debate and Global Impacts," Center for Strategic and International Studies, April 2015, https://csisprod.s3.amazonaws.com/s3fspublic/legacy_files/files/publication/150422_Wilson_HPVV_nation2_Web.pdf.

(در گزارش سال ۲۰۱۴ نحوه تامین مالی مشخص نشده است)

56. Wilson, "The HPV Vaccination in Japan: Issues and Options," see note 9 above.

57. "About Us," Center for Strategic and International Studies. <https://www.csis.org/programs/about-us>.

58. Wilson "HPV Vaccination in Japan: The Continuing Debate and Global Impacts," see note 55 above, at 7.

۶۰. همان، ص ۸

۶۱. همان، ص ۲

۶۲. همان، ص ۹

۶۳. همان، ص ۹

۶۴. همان، ص ۱

65. Mizuho Aoki, "Suit Opens In Tokyo Court Over Cervical Cancer Vaccine Side Effects," Japan Times, February 1 2007, <https://www.japantimes.co.jp/news/201713/02//national/crim-e-legal/suit-opens-tokyo-court-cervical-cancer-vaccine-sideeffects/#.W0DU4y2ZNU>

66. H. Beppu, et al., "Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective," note 24 above.

فصل بیست و پنجم

1. "Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Denmark." HPV Information Centre. July 27, 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/DNK.pdf>.

2. HPV vaccine available Matas cosmetic store, Denmark, <https://www.matas.dk/danish-vaccination-service>.

3. L. Amet, et al., "Changing the course of autism: The science and intervention," OA Autism, 2(1):1, January 10, 2014, <http://www.oapublishinglondon.com/article/1138>.

4. Signe Daugbjerg and Michael Bech ,The Vaccinated Girls, video—since removed from the internet, formerly available at <https://www.youtube.com/watch?v=GO2ir39hok>.

5. L. Brinth, et al., "Suspected side effects to t quadrivalent human papilloma vaccine," Danish Medical Journal, 62(4):A5604, April 6, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872549>; L. Brinth, et al., "Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccinati against human papilloma virus," Vaccine, 33(22):2602– 2605, May 21, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih>.

gov/pubmed/25882168; L. Brinth, et al., "Is chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis a relevant diagnosis in patients with suspected side effects to human papilloma virus vaccine International Journal of Vaccines & Vaccination, 1(1):00003, June 15, 2015.

6. Danish Health Authority "Our cooperation with EMA and the Syncope Centre at the Frederiksberg Hospital," <https://www.sst.dk/en/news/2015/emas-new-assessment-ofthe-hpv-vaccine-the-benefits-outweigh-the-risks/2-ourcooperation-with-ema-and-the-syncope-centre-atfrederiksberg-hospita>

7. Brinth, et al., "Suspected side effects to t quadrivalent human papilloma vaccine," note 5 above.

8. Danish Health Authority "Our cooperation with EMA and the Syncope Centre at the Frederiksberg Hospital," note 6 above.

9. "EMA's New Assessment of the HPV Vaccine: The Benefits Outweigh the Risks," Danish Health Authority, Apr 17, 2015, <https://www.sst.dk/en/news/2015/emas-newassessment-of-the-hpv-vaccine-the-benefits-outweigh-therisk>

10. "Liselott Blixt, Chairperson of the Danish Health Committee," Danish Parliament website, <https://www.thedanishparliament.dk/en/committees/committees/suu>.

11. "Massive criticism: Liselott Blixt is grossly irresponsible in HPV cases," Altinget, December 8, 2015 (translated), <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=da&u=https://www.altinget.dk/artikel/massivkritik-liselott-blixt-er-groft-uansvarlig-i-hpvsag&prev=search>.

12. Danish Medicines Agency, 2016, "Public funds allocated for research into possible adverse reactions from HPV vaccination," <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/news/2016/public->

fundsallocated-for-research-into-possible-adverse-reactions-fromhpv-vaccination/.

13. "Chronic Symptoms After HPV Vaccination: Danes Start Study," Medscape, November 13, 2015, <https://www.medscape.com/viewarticle/854469>.

14. "Suspected Gardasil Injured Girls Queue For Help In Denmark," NewsVoice, June 15, 2015 (translated), <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fnewsvoice.se%2F20152%F062%F152%Fmisstankt-gardasilskadade-flickorkoar-for-hjalp-i-danmark%2>

15. K. Mølbak, "Methods to Study Serious Safety Signals – Examples of HPV Vaccinations in Denmark," Statens Serum Institut, https://www.esccmid.org/esccmid_publications/esccmid_elibrary/material/?mid=44377.

۱۶. همان، ص ۹ و ۱۰

17. "After a dramatic decline in HPV vaccination coverage, it now seems that the trend is reversing," Statens Serum Institut, October 20, 2017, <https://www.ssi.dk/English/News/News/201720-%20%2010%20-%2017/EPI-NEWS%204120%hpv.aspx>.

18. Public discussion in Copenhagen at the Danish Society for Medical Philosophy, Ethics and Method in November 2016, video on file with author

۱۹. همان

20. Brinth, et al., "Suspected side effects to t quadrivalent human papilloma vaccine," see note 5 above.

21. Assessment Report, HPV, November 11, 2015, <http://>

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Re
ferrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Co
mmittee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197
129.pdf.

22. L. Brinth, "Responsum to Assessment Report,"
European Medicines Agency, November 26, 2015, [http://
hpvbivirkningsramte.dk/sites/default/files/Responsum%20Loui
%20Brinth%20Version%201.0.pdf](http://hpvbivirkningsramte.dk/sites/default/files/Responsum%20Loui%20Brinth%20Version%201.0.pdf).

۲۳. همان، ص ۵۵

۲۴. همان، ص ۲۹

۲۵. همان

۲۶. وبسایت رسمی مرکز پایش آپسالا:

<https://www.who-umc.org>.

27. R. Chandler, "Current Safety Concerns with Human
Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in
VigiBase®," *Drug Safety*, 40(1):81–90, January 2017, [https://link.
springer.com/article/10.1007/s4026430456--016-](https://link.springer.com/article/10.1007/s4026430456--016-).

۲۸. همان

29. Brinth, "Responsum to Assessment Report," note 22 above,
at 29.

30. "The HPV Vaccine Then and Now," *Medscape*, August 1,
2016, http://www.medscape.com/viewarticle/866591_3 (Article
available with free login.)

31. Danish Health Authority, 2016. "New HPV Vaccine in the
Childhood Vaccination Programme," [https://sundhedsstyrelsen.
dk/en/news/2016/new-hpvvaccine-in-the-childhood-
vaccination-programme](https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2016/new-hpvvaccine-in-the-childhood-vaccination-programme).

33. P. H. Andersen on behalf of the Consultancy Team, Department of Infectious Diseases Epidemiology and Prevention, "Status on the Coverage of the HPV Vaccination Programme," Statens Serum Institut, November 25, 2017, <http://www.ssi.dk/English/News/EPINEWS/2017/No%202520-%202017%.asp>.

34. "Denmark Campaign Rebuilds Confidence in H Vaccination," WHO, Feb. 2018 <http://www.who.int/features/2018/hpv-vaccinationdenmark/en/>.

35. Cervarix indicated against anal cancer by EMA. "Cervarix," EMA, June 23, 2016, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/smops/Positive/human_smop_001003.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.

36. 6m Kroner 2013–2018 Future 2 Project, https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/15424_1474/5801//samarbejdsaftale-merck-sharp-et-dohme.hpv-vaccinefollow-up-20132018-.pdf; FUTURE 9 Project, https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/25476_1474/5802//samarbejdsaftale-merck-sharp-et-dohme.nona-ltfu20142024-.pdf and https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/35516_1474/5803//samarbejdsaftale-merck-sharp-et-dohme.vip-3-doseextension-20152017-.pdf.

37. Danish Medicines Agency, 2016, "Public funds allocated for research into possible adverse reactions from HPV vaccination," see note 12 above.

38. Chandler, "Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase®," see note 27 above.

فصل بیست و ششم

1. Evelyn Ring, "Vaccine Critics Using 'Emotional Terrorism' to Stop Take-up of Cervical Cancer Jab," Irish Examiner, August 31, 2017, <https://www.irishexaminer.com/ireland/vaccine-critics-usingemotional-terrorism-to-stop-take-up-of-cervical-cancer-jab458051.html>.

2. "Information from FDA and CDC on the safety of Gardasil Vaccine," August 20, 2009, <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>.

۳. بسته معرفی داخل گارداسیل، هشدارها و احتیاطات، ص ۱ ببینید:
<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>.

4. "Cancer Factsheet," National Cancer Registry Ireland, <https://www.ncri.ie/sites/ncri/files/factsheets/Factsheet%20ervix.pdf>.

5. Steven Carroll, "Calls to reinstate plan for vaccine," Irish Times, December 11, 2008. <http://www.irishtimes.com/news/calls-to-reinstate-plan-forvaccine-1.922081>.

6. Eithne Donnellan, "Roll-out of cervical cancer vaccine to start before school holidays," Irish Times, May 8, 2010, <http://www.irishtimes.com/news/roll-out-of-cervical-cancervaccine-to-start-before-school-holidays-1.662349>.

7. Mothers Alliance, letter to Mary Harney at Comelook.org, September 8, 2010, http://www.comelook.org/MA_letter.html.

۸. همان

9. Jennifer Hough, "Cancer Vaccine Warning," Irish Examiner, August 30, 2010 <http://www.irishexaminer.com/ireland/health/cancer-vaccinewarning-129227.html>.

10. "HPV vaccine uptake in Ireland: 20112012/," Health Protection Surveillance Centre

<http://www.hpsc.ie/az/vaccinepreventable/vaccination/immunisationuptakestatistis/hpvimmunisationuptakestatistics/Fil e,14255,en.pdf>.

۱۱. بروشور واکسن HPV در اداره اجراییات وزارت بهداشت

<https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolproghpv/hpv-vaccine-information-for-parents.pdf>.

12. Consent to Medical Treatment in Ireland: an MPS Guide for Clinicians, Medical Protection Society handbook <https://www.medicalprotection.org/docs/defaultsource/pdfs/Booklet-PDFs/ireland-booklets/consent-to-medical-treatment-in-ireland—anmps-guide-for-clinicians.pdf?sfvrsn=0>.

13. "HPV vaccine Information materials," HSE office website, <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolproghpv/hpv-information-materials/>.

14. Instructions not to send PIL home with parents, slide 10. Lesley Smith, "Human Papillomavirus (HPV) vaccination," presentation by the National Immunisation Office <https://web.archive.org/web/20161024142325/http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/conference/hpv4.pdf>.

15. "Literacy in Ireland," NALA, <https://www.nala.ie/literacy/literacy-in-ireland>.

16. "Guidelines For Staff, School Immunization Programme, 20152016/," Health Products Regulatory Authority (HPRA) at 24, archived at <https://web.archive.org/web/20160530061903/https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolprog/hpv/schoolguidelines.pdf>.

17. Gardasil prescribing information, Ireland, at 4, <https://www.hpra.ie/docs/default-source/vaccinepils/gardasil-pil.pdf?sfvrsn=8>.
 18. "HPV vaccine Information materials," HSE official website, note 13 above.
 19. Martin Healy, "Irish media consensus – HPV vaccine fears put to rest with safety report," ComeLook.Org, October 10, 2011, <http://www.comelook.org/Anaphylaxis.html>.
 20. Kim Robinson, "Gardasil, The Decision We Will Always Regret," SaneVax.org, February 4, 2014, <http://sanevax.org/gardasil-decision-will-always-regret/>.
 21. Karen, "Gardasil: I Thought I Did Enough Research – I Was Wrong," SaneVax.org, February 7, 2015 <http://sanevax.org/gardasil-thought-enough-researchwrong/>.
 22. Ann Fitzpatrick, "I Want My Daughter's Life Back The Way It Was Before Gardasil," SaneVax.org, August 7, 2015, <http://sanevax.org/i-want-my-daughters-life-back-the-way-itwas-before-gardasil/>.
 23. REGRET website: www.regret.ie.
 24. Fiona Dillon, "Cervical cancer vaccine has made my daughter ill," Independent, July 15, 2015, <http://www.independent.ie/life/health-wellbeing/healthfeatures/cervical-cancer-vaccine-has-made-my-daughter-ill31378364.html>.
۲۵. مصاحبه با اعضای ریگرت، ایمیل‌ها در پوشه نویسندگان موجود هستند.
26. "Cervical Cancer Vaccine: Is it Safe?" TV3 documentary, Dr. Connolly at 8 minutes, <https://www.youtube.com/watch?v=m1QF9pdE2jQ&feature=youtu.be>. Copy also on file with the authors.

27. "EMA meeting with REGRET spokespersons," video by TheVaxChannel, <https://www.youtube.com/watch?v=ayOoDtkRnww>.

28. EMA, November 5, 2015. "Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196352.pdf; Assessment Report, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), November 11, 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_documents/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf.

29. S. R. Dobson, et al., "Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial," JAMA, 309(17):1793–802, May 1, 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632723>.

۳۰. ایمیل موجود در پوشه نویسندگان

31. Elissa Meites, et al., "Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination—Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices," Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), CDC, Dec. 16, 2016 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm>.

32. Darragh O'Brien, <http://www.darraghobrien.ie>.

33. Anna Cannon, statement to Joint Committee on Health and Children, December 3, 2015, <https://webarchive.oireachtas.ie/parliament/media/committees/healthandchildren/health2015/opening-statement-byms.-anna-cannon,-regret.pdf>.

34. EMA, November 5, 2015. "Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS," see note

28 above.

35. "Cervical Cancer Vaccine: Is it Safe?" TV3 documentary, see note 26 above.

۳۶. همان

37. Dr. Brenda Corcoran, "HPV Vaccination Programme Ireland," HSE presentation, at slide 4, https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/2hvp_presentat_n_ireland_iaim_010217_corcoran.pdf.

38. Irish Cancer Society, 2016. "Irish Cancer Society Presents Facts About HPV Vaccine," <https://www.cancer.ie/about-us/news/facts-about-hpv#sthash.Hc1Tuqht.dpbs>.

39. "HPV vaccine uptake in Ireland: 2015/2016/," HSE, <http://www.hpsc.ie/az/vaccinepreventable/vaccination/immunisationuptakestatistics/hpvimmunisationuptakestatistics/File,16039,en.pdf>.

40. Irish Cancer Society, 2016. "Irish Cancer Society Presents Facts About HPV Vaccine," note 38 above.

41. "Margaret Stanley (Virologist)," Wikipedia, [https://en.wikipedia.org/wiki/Margaret_St Stanley_\(virologist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Margaret_St Stanley_(virologist)).

42. Rebecca Hollidge and Dr. Margaret Stanley, R.E.G.R.E.T. Facebook video, with permission, August 24, 2016, <https://www.facebook.com/REGRET.ie/videos/1266265963383958/>.

43. Robert O'Connor, Irish Cancer Society, "Extremists, anti-vaccine campaigners" The Michael Reade Show, LMFM radio, August 31, 2016: 7.40 <https://www.youtube.com/watch?v=wwXtyxKvrDg>.

44. "Make Up Your Own Mind," REGRET video, with permission, August 31, 2016, <https://www.facebook.com/REGRET.ie/videos/1273781345965753/>.

45. "HPV vaccine uptake in Ireland: 20152016/," HSE, note 39 above, at 4.
 46. Paul Cullen, "Anti-HPV vaccine campaign will cause 40 deaths - O'Connell," Irish Times, November 10, 2016, <https://www.irishtimes.com/news/health/anti-hpv-vaccinecampaign-will-cause-40-deaths-o-connell-1.2862677>.
 47. David Robert, "Impartial Journalism is Laudable. But False Balance is Dangerous," Guardian, November 8, 2016, <https://www.theguardian.com/science/blog/2016/nov/08/impartial-journalism-is-laudable-but-false-balance-is-dangerous>.
 48. "The HPV Vaccine," Alive and Kicking Radio Podcast, October 16, 2016, archived at https://web.archive.org/web/20161020011543/http://www.newstalk.com:80/podcasts/Alive_and_Kicking/Alive_And_Kicking/162104/The_HP_Vaccine.
 49. The Niall Boylan Show. Twitter post, May 4, 2017 <https://twitter.com/niallboylan4fm/status/860217892578742272>.
 50. "Fighting the anti-vaxxers," Irish Medical Times, April 26, 2017, <http://www.imt.ie/opinion/fighting-the-antivaxxers-262017-04->
 51. Ruairi Hanley, "Doctors Should Fight Irrational Movement Against Vaccination," Irish Times, June 13, 2017, <https://www.irishtimes.com/opinion/doctors-should-fightirrational-movement-against-vaccination-1.311692>
۵۲. همان
53. Paul Cullen, "HSE Criticises Campaign Against HPV Vaccine and Accuses Opponents of Playing God," Irish Times, June 28, 2017, <https://www.irishtimes.com/news/health/female-suicides->

upbut-total-number-falls-to-lowest-in-22-years-1.3136879.

54. Eilish O'Regan, "'Scaremongering' over HPV vaccine puts lives at risk: Harris," Independent.ie, April 23, 2017, <http://www.independent.ie/irishnews/health/scaremongering-over-hpv-vaccine-puts-lives-atrisk-harris-35645734.html>.

۵۵. همان

56. Irish Cancer Society, 2016. "Political Education Campaign - HPV vaccine," <https://www.cancer.ie/news/HPVvaccine-political-educationcampaign#sthash.D8dwob6y.dpbs>.

57. \$100k July 2015 page 5: <http://www.msdrresponsibility.com/wpcontent/uploads/201703/FINAL-Charitable-2015-Transparency-Report-with-Vaccines-3.17.pdf> and \$100k contribution October 2016 page 5: <http://www.msdrresponsibility.com/wpcontent/uploads/201703/FINAL-Charitable-2016-Full-YearTransparency-Report-3.17.pdf>.

58. "That is a Lie," video by REGRET with permission, August 24, 2016, <https://www.facebook.com/REGRET.ie/videos/1743081085702441/>.

59. Irish Cancer Society and HPV Alliance, 2017. "Urgent Action Required to Address Dramatic Fall in Uptake of Cancer Vaccine – HPV Vaccination Alliance." <https://www.cancer.ie/about-us/news/hpv-vaccinationalliance#sthash.md5Tlb1B.dpbs>.

60. Allison Bray, "Parents told to ignore 'fake news' over teen HPV jabs," Independent.ie, August 10, 2017, <https://www.independent.ie/irish-news/health/parents-toldto-ignore-fake-news-over-teen-hpv-jabs-36017584.html>.

61. KIRBY -V- HEALTH PRODUCTS REGULATORY AUTHORITY 2015 8185 P, <http://highcourtsearch.courts.ie/hcslive/common.processNavigationButton>.

62. Mary Carolan, "Court Told of 'Horrendous Adverse Effects of HPV Vaccine," Irish Times, March 15, 201 <https://www.irishtimes.com/news/crime-and-law/courts/highcourt/court-told-of-horrendous-adverse-effects-of-hpvpvaccine-1.241454>
63. "Judge Dismisses Legal Challenge over Cervical Cancer Vaccine," Irish Times, Mar. 15, 2016 <https://www.irishtimes.com/news/crime-and-law/courts/highcourt/judge-dismisses-legal-challenge-over-cervical-cancervaccine-1.2574391>.
64. Guidelines For Vaccinations In General Practice 2018, HSE, at 17, <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/infomaterials/pubs/guidelinesgp.pdf>.
65. "Health Services Let This Happen," Vaxxed TV, May 8, 2017, <https://www.youtube.com/watch?v=yePelyibQM&feature=youtu.be>.
66. "How Jack & Jill Begun: The Story," The Jack & Jill Children's Foundation Website <https://www.jackandjill.ie/about-jack-and-jill/>.
67. Helen O'Callaghan, "Why the HPV-vaccine programme needs to be gender neutral," Irish Examiner, March 17, 2017, <http://www.irishexaminer.com/lifestyle/healthandlife/whythe-hpv-vaccine-programme-needs-to-be-gender-neutral445332.html>.
68. "HIQA to research extending HPV vaccine to boys," RTE News, July 4, 2017, <https://www.rte.ie/news/health/2017887592-/0704/hpvpvaccine/>.

۶۹. همان

70. Health Information and Quality Authority (HIQA), 2018. "HIQA announces public consultation on extending HPV

vaccination programme to include boys." <https://www.hiqa.ie/hiqa-news-updates/hiqa-announcespublic-consultation-extending-hpv-vaccination-programmeinclud>.

71. RCPI, 2018: "The Opportunity To Eliminate HPV Cancers," <https://www.imt.ie/events/opportunity-eliminatehpv-cancers-royal-college-physicians-ireland-monday-9thjuly-042018-07-/>.

72. RCPI, 2018, "The RCPI calls for boys to get the HPV vaccine," <https://www.rcpi.ie/news/releases/the-royalcollege-of-physicians-of-ireland-calls-for-boys-to-get-the-hpvvaccine/>.

73. Miheal Lehane, RTE News July 9, 2018, <https://www.rte.ie/news/politics/2018977474-/0709/hpvprotest/>.

74. Twitter post of the RCPI honoring Professor Frazer with a fellowship, July 9, 2018, https://twitter.com/RCPI_news/status/1016415877703655424.

75. HSE, 2018, "HSE confirms nearly two in every thr girls getting HPV Vaccine," <https://www.hse.ie/eng/services/news/media/pressrel/hseconfirms-nearly-two-in-every-three-girls-getting-hpvvaccine.htm>

فصل بیست و هفتم

1. EMA grants Cervarix approval, <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=138540>.
2. "Cervical Cancer Statistics," Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer#headingZero>.
3. "Jade Goody," Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Jade_Goody.

4. Urmee Khan, "BBC Criticised Over Jade Goody Coverage." Telegraph, March 25, 2009, <https://www.telegraph.co.uk/news/celebritynews/jadegoody/5045083/BBC-criticised-over-Jade-Goodycoverage.html>
5. S. Hilton and K. Hunt, "Coverage of Jade Goody's cervical cancer in UK newspapers: a missed opportunity for health promotion?" BMC Public Health, 10:368, June 24, 2010, <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-368-10-2458>.
6. C. Millett, et al., "Centers for Disease Control and Prevention: protecting the private good?" BMJ, 350:h2362, May 15, 2015, <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2362/rr-3>.
7. Hilton and Hunt, "Coverage of Jade Goody's cervical cancer in UK newspapers: a missed opportunity for health promotion?" note 5 above.
8. Paula Coccozza, "Whatever happened to the Jade Goody effect?," Guardian, January 21, 2018, <https://www.theguardian.com/society/shortcuts/2018/jan/21/whatever-happened-to-the-jade-goody-effect>.
9. Laura Donnelly, "Two thousand schoolgirls suffer suspected ill-effects from cervical cancer vaccine," Telegraph, September 12, 2009, <https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/6178045/Two-thousand-schoolgirls-suffer-suspected-ill-effects-fromcervical-cancer-vaccine.html>.
۱۰. همان
11. Rachel Porter, "How Safe is the Cervical Cancer Jab?" Daily Mail, April 5, 2009, <http://www.dailymail.co.uk/health/article-1167803/How-safe-cervical-cancer-jab-Five-teenagers-reveal-alarmingstories.html>.

۱۲. همان

13. Chris Irvine, "14-year-old schoolgirl dies after being given cervical cancer jab," Telegraph, September 29, 2009, <https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/624129014-/year-old-schoolgirl-dies-after-being-given-cervical-cancerjab.html>.

۱۴. همان

۱۵. همان

16. Daniel Martin, "NHS Trust suspends cervical cancer vaccinations after girl, 14, dies within hours of jab," Daily Mail, October 2, 2009, <http://www.dailymail.co.uk/news/article-1216714/Schoolgirl14-dies-given-cervical-cancer-jab.html>.

17. Recall of Cervarix following death of Natalie Morton, <https://www.cas.dh.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=101266>.

18. "Tragic Natalie Morton sister has cervical cancer vaccine," Coventry Telegraph, February 24, 2010, <http://www.coventrytelegraph.net/news/coventrynews/tragic-natalie-morton-sister-cervical-3069276>.

19. Owen Bowcott, "Girl Who Died After Cervical Cancer Injection Had Tumour In Her Chest," Guardian, October 1, 2009, <https://www.theguardian.com/society/2009/oct/01/cervicalcancer-vaccination-tumour-natalie-morton>.

20. "Coventry cancer jab girl died of 'natural causes'," BBC News, April 30, 2010, http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/england/coventry_warwickshire/8654711.stm

21. "Tragic Natalie Morton sister has cervical cancer vaccine," Coventry Telegraph, note 18 above.

۲۲. همان

23. WHO, "Case Study C: How a Potential HPV Vaccination Crisis was Averted," <http://vaccine-safetytraining.org/c-public-perception.html>.

24. "MHRA Public Assessment Report," 2010 at 22, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spar/documents/websiteresources/con096797.pdf>.

25. WHO, "Case Study C: How a Potential HPV Vaccination Crisis was Averted," note 23 above.

۲۶. همان

27. Stephen Adams, "Cervical Cancer Jab Left Girl, 13, In A Walking Coma," Telegraph, November 14, 2011, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/8889257/Cervical-cancer-jab-left-girl-13-in-waking-coma-claimparents.html>.

28. "Post Cervarix Syndrome: Lucy From The UK," SaneVax.org, February 18, 2013, <http://sanevax.org/postcervarix-syndrome-lucy-from-the-uk/>.

29. Munchausen Syndrome By Proxy definition, https://en.wikipedia.org/wiki/Factitious_disorder_imposed_on_another.

۳۰. همان

۳۱. همان

32. "Factitious Disorder Imposed on Another (FDIA)," overview by the Cleveland Clinic official site, <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/munchausensyndrome-by-proxy>.

33. Gov.UK, 2012, "Human papillomavirus vaccine Cervarix: balance of risks and benefits remains clearly positive," <https://www.gov.uk/drug-safety-update/humanpapillomavirus->

vaccine-cervarix-balance-of-risks-andbenefits-remains-clearly-positive.

34. "Vaccine Damage Payment: How to Claim," Gov.UK <https://www.gov.uk/vaccine-damage-payment/how-to-claim>.

۳۵. همان

36. UK Association of HPV Vaccine Injured Daughters, Facebook page <https://www.facebook.com/AHVID.UK/>.

37. Time For Action UK, website, <http://timeforaction.org.uk>.

38. "Yellow Card System," Wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Yellow_Card_Scheme.

39. "Case Series Drug Analysis" report for Cervarix and Gardasil through May 2018 from the MHRA, FOIA document, on file with the authors.

40. "Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (ADR) reporting between 2008 – 2012," MHRA report, at 37 (Table 5.1) and 37–39, <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141206193208/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con408250.pdf>.

۴۱. همان، پاورقی ۳۹، ص ۳۹

۴۲. همان، پاورقی ۳۹ (جدول ۵/۲/۳)

43. MHRA Public Assessment Report Cervarix 2008–2012, at 12, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spar/documents/websiteresources/con213228.pdf>.

۴۴. همان، ص ۱۵

45. Nicola Blackwood, "Human Papillomavirus: Vaccination: Written question- 70973," UK Parliament Written Questions and Answers, Apr. 24, 2017 <https://www.parliament.uk/>

business/publications/writtenquestions-answers-statements/
writtenquestion/Commons/201770973/13-04-.

46. "Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (ADR) reporting between 2008 – 2012," MHRA report, note 38 above, at 50.

47. "Case Series Drug Analysis" report for Cervarix and Gardasil, note 38 above.

۴۸. همان

49. Chris Smyth, "The backlash against the disgraced doctor Andrew Wakefield has shielded Britain from the worst of the "antivax" trend," Guardian, February 24, 2018, <https://www.thetimes.co.uk/article/social-media-antivaxxers-fuel-mistrust-in-health-jabs-gf3jg25cf>.

50. John Stone, "Damage Settlements Go From Hundreds to Zero In Four Decades, Age of Autism, August 21, 2017, <http://www.ageofautism.com/201708/hit-and-run-vaccinepolicy-of-the-british-government-revealed-damagesettlements-go-from-hundreds-to-zero-in-four-decades.html>.

51. "Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Coverage in Adolescent Females in England: 201617/," Public Health England report, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/666087/HPV_vaccination_coverage_in_adolescent_females_in_England_2016_to_2017.pdf.

52. A.-B. Moscicki, J. M. Palefsky, "HPV in Men: An Update," Journal of Lower Genital Tract Disease, 15(3):231– 234, July 15, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3304470/>.

53. M. Stanley, "Vaccinate boys too," Nature, 488(7413):S10, August 30, 2012, <https://www.nature.com/articles/488S10a>.

۵۴. همان

۵۵. همان

56. Robin McKie, "Fears For Women's Health As Parents Reject The HPV Vaccine," Guardian, December 2, 2017, <https://www.theguardian.com/society/2017/dec/03/hpvvaccine-fears-women-health-take-up-falls>.

57. www.hpvaction.org.

58. Groups represented by HPVAction.org, <http://www.hpvaction.org/members.html>.

59. "MSD Supports Jabs for the Boys Campaign," PMLive, December 18, 2017, http://www.pmlive.com/pharma_news/msd_supports_jabs_for_the_boys_campaign_1214595.

60. "Throat Cancer Foundation," OCR Filing, <https://www.oscr.org.uk/about-charities/search-theregister/charity-details?number=SC043439#results>.

61. "Our Team," Throat Cancer Foundation archived at http://web.archive.org/web/20160808132917/http://www.throatcancerfoundation.org/about/our_team/the_team.

62. Current team, Throat Cancer Foundation, http://www.throatcancerfoundation.org/about/our_team/the_team.

63. JCVI, July 2017, "JCVI Interim Statement on Extending HPV Vaccination to Adolescent Boys," https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/630125/Extending_HP_V_Vaccination.pdf.

۶۴. همان

65. HPVAction, Nov. 2017, "HPV Action Response to JCVI Postponed Decision Regarding Boys Receiving the Human

Papillomavirus (HPV) Vaccination," <http://www.hpvaction.org/news/hpv-action-response-to-jcvipostponed-decision-regarding-boys-receiving-the-humanpapillomavirus-hpv-vaccination>.

66. David Rose, "The HPV Backlash: Leading Throat Cancer Charity Says it'll Sue NHS if it Persists in Refusal to Offer Boys as Well as Girls Jab that can Prevent Killer Virus." Daily Mail, Feb. 10, 2018, <http://www.dailymail.co.UK/health/article-5377077/Campaigners-urge-vaccinating-boys-against-HPVvirus.html>.

67. JCVI, July 2018. "Statement on HPV Vaccination," https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HPV_vaccination_2018.pdf.

۶۸. همان، ص ۱۰

۶۹. همان، ص ۷

فصل بیست و هشتم

1. N. Muñoz and L. E. Bravo, "Epidemiology of Cervical Cancer in Colombia," Colombia Médica (Cali), 43(4):298–304, December 30, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893303>.

۲. همان

3. Bill 1626 in Spanish, title translated to English as "THROUGH WHICH THE FREE AND COMPULSORY VACCINATION IS GUARANTEED TO THE COLOMBIAN POPULATION OBJECTED THEREOF, INTEGRAL MEASURES ARE ADOPTED FOR THE PREVENTION OF UTERINE CERVICAL CANCER AND OTHER

PROVISIONS ARE DICTATED," <https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/medicamentos/leyes/Ley%20162620%de%203020%de%20Abril%20de%202013.pdf>.

4. Human Papillomavirus and Related Diseases Report: Colombia, IARC <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/COL.pdf>.

5. P. C. Webster, "Health in Colombia: a system in crisis," CMAJ, 184(6):E289–E290, April 3, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314050/>.

6. "Gardasil the Vaccine the Kills," <http://www.escriitoresyperiodistas.com/NUMERO63/mario.htm>. English translation, <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=es&u=http://www.escriitoresyperiodistas.com/NUMERO65/mario.html&prev=search>.

۷. همان

8. "Letter to the Blog Director Of El Tiempo," May 27, 2013, English translation, <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=es&u=http://www.escriitoresyperiodistas.com/NUMERO65/mario.html&prev=search>.

9. Rebuttal by Mario Lamo July 2013, <http://www.escriitoresyperiodistas.com/NUMERO65/mario.html>. English translation, <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=es&u=http://www.escriitoresyperiodistas.com/NUMERO65/mario.html&prev=search>.

۱۰. همان

11. Norma Erickson, "HPV Vaccination Program in Colombia: Undermining the Truth?" SaneVax, Nov. 12, 2014 <http://sanevax.org/hpv-vaccination-program-colombiaundermining-truth/>.

12. "Hundreds of teenage girls in Colombia struck by mystery illness," Associated Press, August 27, 2014, <http://globalnews.ca/news/1530883/hundreds-of-teenagegirls-in-colombia-struck-by-mystery-illness/>.

۱۳. همان

14. Facebook footage from Carmen De Bolivar following vaccination, https://www.facebook.com/AVPHMEX/videos/147948268904_4091/.

15. "Hundreds of Colombian girls hospitalized after vaccinations," CGTN America September 1, 2014, <https://www.youtube.com/watch?v=1307z5xltrU>.

۱۶. همان

17. M. Pompilio, MD, "Karen Durán-Cantor: A Colombian girl and Gardasil victim dies," June 4, 2015: <https://pompiliomartinez.wordpress.com/201504/06//karenduran-cantor-a-colombian-girl-and-gardasil-victim-dies/>.

۱۸. همان

۱۹. همان

20. "Colombia 2017: Fue el Gardasil" ("Gardasil Did It"), VaxTV, English subtitles beginning at 2:45, <https://www.youtube.com/watch?v=RS72EeIlIqY>.

۲۱. همان

22. "Constitutional Court asks for Accounts for Vaccine against Human Papillomavirus," La Semana, Feb. 2, 2016 (in Spanish), <http://www.semana.com/nacion/articulo/corteconstitucional-pide-cuentas-por-vacuna-contra-el-virus-delpapiloma-humano/459467>. English translation, <https://translate.google>.

com/translate? hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fwww.semana.com%2Fnacion%2Farticulo%2Fcorte-constitucional-pide-cuentas-por-vacuna-contr-el-virus-del-papiloma-humano%2F459467.

۲۳. همان

24. Kenji Doku, "Court rules in favor of girl from Carmen De Bolivar," El Heraldo, November 15, 2014 (in Spanish), <https://www.elheraldo.co/local/ordenan-minsalud-estudiar-caso-de-menor-vacunada-contr-el-vph-174133>. English translation, <https://translate.google.com/translate? hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fwww.elheraldo.co%2Flocal%2Fordenan-minsalud-estudiar-caso-de-menor-vacunada-contr-el-vph-174133>.

25. Norma Erickson, "HPV Vaccine Controversy In Colombia Continues," Natural Blaze, January 12, 2015, <https://www.naturalblaze.com/201501//hpv-vaccine-controversy-in-colombia.html>.

۲۶. همان

27. "Attorney General asks for transparency re HPV Vaccine," Caracol Radio, December 5, 2014 (in Spanish), http://caracol.com.co/radio/201405/12//nacional/141777978_0_538932.html. Translated in English: https://translate.google.com/translate? hl=en&sl=auto&tl=en&u=http%3A%2F%2Fcaracol.com.co%2Fradio%2F20142%2F122%2F052%2Fnacional%2F141777978_0_538932.html.

۲۸. همان

29. "Attorney General Ordóñez ordered out," Bogota Post, September 16, 2016: <https://thebogotapost.com/201616/09//attorney-general-ordonez-ordered-out/>.

30. Nubia Muñoz Calero, "La Vacuna Contra el VPH Salva Muchas Vidas," El País, Oct. 5, 2014 (in Spanish) <http://www.elpais.com.co/colombia/la-vacuna-contra-el-vphsalva-muchas-vidas-nubia-munoz-calero.html>.

۳۱. همان

32. Vicente Arcieri, "They want to throw two shovels of earth to the case of the girls of El Carmen," El Heraldo, January 6, 2015 (in Spanish), <https://www.elheraldo.co/bolivar/quieren-echarle-dos-palade-tierra-al-caso-de-las-ninas-de-el-carmen-179516>. English translation, <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fwww.elheraldo.co%2Fbolivar%2Fquieren-echarle-dos-palas-de-tierra-al-caso-de-las-ninas-de-el-carmen-179516>.

33. Norma Erickson, "Controversy in Colombia," SaneVax.org, April 11, 2015, <http://sanevax.org/hpvvaccines-colombian-controversy-continues/>.

۳۴. همان

35. Adrián Marcelo Buitrago Gallego, "Yes there are risks for HPV," El Mundo, February 16, 2015 (in Spanish), http://www.elmundo.com/portal/vida/salud/si_hay_riesgos__p_or_vacuna_contra_vph.php#.W0VZ_y3Mz67.

36. M. Pompilio, MD, "Colombian National Academy of Medicine asks for a change in current HPV vaccine application protocols," March 14, 2016, <https://pompiliomartinez.wordpress.com/201621/03//colombian-national-academy-of-medicine-asks-for-a-change-incurrent-hpv-vaccine-application-protocols/>.

37. M. Pompilio, MD, "Motor and sensory clinical findings in girls vaccinated against the human papillomavirus from Carmen

de Bolivar, Colombia," <https://pompiliomartinez.wordpress.com/201604/03//motorand-sensory-clinical-findings-in-girls-vaccinated-against-thehuman-papillomavirus-from-carmen-de-bolivar-colombia/>.

۳۸. همان

39. Lorayne Solano Naizzir, "The Attorney General's Office asks the Constitutional Court to rule against the application of the HPV vaccine in Cali," El Herald, July 10, 2016 (in Spanish), <https://www.elheraldo.co/noticias/procuraduria-pide-corteconstitucional-que-haga-regir-fallo-contr-a-aplicacion-de-lavacuna>. English translation, <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=auto&tl=en&u=https%3A%2F%2Fwww.elheraldo.co%2Fnoticias%2Fprocuraduria-pide-corte-constitucionalque-haga-regir-fallo-contr-a-aplicacion-de-la-vacuna>.

40. Norma Erickson, "Protesting Parents," SaneVax.org, July 14, 2014, <http://sanevax.org/gardasil-colombiaprotesting-parents-progress/>.

۴۱. همان

42. "The meeting will be today in the Government of Bolivar. The cessation of activities in the schools of this municipality completes four days," El Herald, July 14, 2016 (in Spanish), <https://www.elheraldo.co/bolivar/madres-de-ninas-afectadas-de-el-carmen-aceptan-dialogo-conminsalud-271658>.

43. Erickson, note 40 above.

۴۴. همان

۴۵. همان

46. Alejandro Gaviria, Twitter message, Aug. 9, 2015 <https://twitter.com/agaviriau/status/630525443700051968>.

47. Alejandro Gaviria, Twitter message, Dec. 30, 2015 <https://twitter.com/agaviriau/statuses/68229614304952320> 1.

48. "Colombia: Decreasing HPV vaccination coverage: mapping roles of different stakeholders and societal/historical factors," Vaccine Confidence Project, June 2017, <http://www.vaccineconfidence.org/wpcontent/uploads/201701/Colombia-final-countryposter05062017corII.pdf>.

۴۹. همان

50. Carlos Guevara, "Class Action Lawsuit Against HPV Vaccine Filed in Colombia," Medscape, August 7, 2017, <https://www.medscape.com/viewarticle/883873> (available after free login).

۵۱. همان

52. Office Attorney General, August 10, 2017: "Preliminary investigation to protect the rights of minors affected by human papilloma vaccine in Bolívar" (in Spanish), <https://www.procuraduria.gov.co/porta/Indagacionpreliminar-vacunapapiloma.news>.

53. "Vaccine against human papillomavirus can not be mandatory: Constitutional Court," August 27, 2017 (in Spanish), <http://www.elespectador.com/noticias/judicial/vacuna-contr-el-virus-del-papiloma-humano-no-puede-serobligatoria-corte-constitucional-articulo-710196>.

۵۴. همان

۵۵. همان