

Sivas Bölgesinde Servikal Örneklerde *Human papillomavirus* Sıklığı ve Genotip Dağılımı

Mürşit HASBEK[®], Cem ÇELİK[®], Aslı ÇABUK[®], Mustafa Zahir BAKICI[®]

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

ÖZ

Amaç: *Human Papillomavirus* (HPV), *papillomaviridae* ailesinde yer alan çift iplikli sirküler DNA içeren bir virüstür. Servikal kanserlerin % 99.7'sinde bulunduğu gösterilmiştir. Ülkemizden ve dünyanın değişik bölgelerinden yapılan çalışmalarda, farklı prevalans yüzdeleri elde edilmiştir. Çalışmamız, HPV'nin bölgemizdeki prevalansını ve tip dağılımını belirlemek amacıyla yöneliktir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran kadınların, servikal örneklerinde HPV DNA pozitifliği araştırılmıştır. Çalışmaya 14-83 yaş arası 368 kadın dâhil edilmiştir. Revers hibridizasyon ve PCR teknikleri kullanılmış, veriler geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 368 örnekte HPV DNA pozitifliği % 28.8 (n=106)'dır. En sık bulunan genotip ise yüksek riskli HPV 16'dır (%23.5). Otuz yaş altı kadınlardaki pozitiflik, 30 yaş üstü kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0.009)

Sonuç: Ülkemizdeki HPV prevalansının doğru olarak belirlenebilmesi için, çok merkezli, daha geniş standardize edilmiş hasta ve kontrol grupları içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Servikal kanser, HPV DNA, genotip

ABSTRACT

The Frequency and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Cervical Specimens in Sivas Region

Objective: *Human Papillomavirus* (HPV) contains a double-stranded circular DNA virus which belongs to the *papillomaviridae* family. It has been shown that it was found in 99.7% of cervical cancers. Different prevalence rates have been reported in studies conducted in our country and in different regions of the world. Our study aimed to determine the prevalence and the genotype distribution of HPV in our region.

Material and Methods: In this study, HPV DNA positivity of cervical specimens of women who applied to the outpatient clinic of Obstetrics and Gynecology, Cumhuriyet University Research and Application Hospital, between January 2015 and December 2017 were investigated. A total of 368 women aged between 14-83 years were included in this study. Reverse hybridization and PCR techniques were used. Data in our study were obtained retrospectively.

Results: HPV DNA positivity was 28.8% (n = 106) in 368 samples included in this study. The most common genotype was high-risk HPV genotype 16 (23.5%). The HPV DNA positivity in women under 30 years of age was statistically significantly higher than women over 30 years (p = 0.009).

Conclusion: In order to determine the HPV prevalence in our country accurately, there is a need for multi-centered studies with larger standardized patient and control groups.

Keywords: Cervical cancer, HPV DNA, genotype

GİRİŞ

Human papillomavirus (HPV), *papillomaviridae* ailesi içinde yer alan, zarfsız, çift iplikli DNA genomu içeren ikozahedral kapside sahip, 50-55

nanometre boyutlarında virüslerdir. Bugün için 100'ün üzerinde HPV tipi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar insan HPV'nin onkojenik potansiyelini ortaya çıkarmıştır. HPV 16 ve HPV 18 servikal papillomalara ve displaziye

Alındığı tarih: 30.05.2018

Kabul tarihi: 24.07.2018

Yazarların ORCID bilgileri:

Mürşit Hasbek 0000-0002-5217-8607 Cem Çelik 0000-0002-7141-5874

Aslı Çabuk 0000-0003-3203-6537 Mustafa Zahir Bakıcı 0000-0003-3823-0007

neden olmakta ve servikal karsinomaların en az % 85'i entegre HPV DNA içermektedir⁽¹⁾. Servikal ve anal kanserle ilişkili onkojenik yüksek riskli HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 76, 82 olarak bildirilmiştir. Olası yüksek riskli HPV tipleri 26, 53, 66'dır. Kanser açısından düşük riskli olanlar ise 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62'dir^(2,3).

Serviks kanseri, tahmini olarak yılda 500.000 civarı yeni olgu oluşumunun yanı sıra yılda yaklaşık 250.000 ölüme yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yine tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise 4. sırayı almaktadır⁽⁴⁾. En sık 50-59 yaş arasında görülmekle birlikte ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i 40-60 yaş grubunda görülmektedir⁽⁵⁾.

Serviks kanseri günümüzde tarama testi ile erken tanı konulabilen ve aşı ile profilaktik koruma sağlanabilen bir kanser türüdür. Pap Smear olarak isimlendirilen tarama testleri ile serviks sitolojileri değerlendirilebilmektedir⁽⁶⁾. Hastalıktan korunmada ise profilaktik bivalan (HPV 16 ve 18 içeren) ve kuadrivalan (HPV 6, 11, 16, 18 içeren) aşuların yüksek oranda koruyuculuk sağladığı belirlenmiştir. Terapötik aşular ise enfeksiyon veya neoplazi varlığında tedavi amaçlı uygulanırlar⁽⁷⁾.

Korunulabilir bir kanser türü olan serviks kanseri etyolojisinde yer alan HPV'nin, genel olarak prevalansının ve tiplerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu konudaki bilgilerin güncellenmesi için sürekli yeni verilere gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızda, bölgemizdeki HPV prevalansının ve tip dağılımının belirlenerek, bu konudaki literatüre katkı sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri

arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve servikal örneklerde rutin tarama amaçlı HPV DNA istemi yapılmış olan, 368 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastaların servikal örnekleri Female Swab Specimen Collection Kiti (HybriBio, Hong Kong) kullanılarak alınmıştır. Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda DNA izolasyonu HPV GenoArray Test Kiti (HybriBio, Hong Kong) ile yapılmıştır. Amplifikasyon için HybriBio PCR kitleri kullanılmış ve Otomatize HybriMax (HybriBio, HongKong) cihazında HybriBioMemHPV21 membran stripleri ile çalışma tamamlanmıştır. Kullanılan test kitinin belirleyebildiği tipler ve risk sınıflandırması test prosedüründe, altı adet düşük riskli (6, 11, 42, 43, 44, 81), on beş adet yüksek riskli tip (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68) olarak tanımlanmış olup, 21 adet tip belirleme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir. Bulguların değerlendirmesi de üretici firmanın belirlediği tipler ve risk sınıflamasına göre yapılmıştır.

Sonuçlarımız SPSS 23.0 programında, ki-kare testi ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda, numune alınan kadınların yaş aralığı 14-83 (40±11) idi. Çalışmaya dâhil edilen 368 örneğin 106'sında (%28.8) HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV DNA pozitif örneklerden %63.2'sinde (n=67) yüksek riskli bir genotip belirlenirken, %13.2'sinde (n=14) düşük riskli bir genotip belirlenmiş, %19.8'inde (n=21) iki veya daha fazla yüksek riskli genotip birlikte saptanmış, %3.8'inde (n=4) ise hem yüksek

riskli hem de düşük riskli genotipler birlikte saptanmıştır. Yüksek riskli genotipler için, birden fazla genotip tayin edilen örnekler de dikkate alındığında pozitif örnekler içinde yüksek riskli genotip oranı % 86.7 (n=92) olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifler (n=106) içinde en fazla bulunan tip ise % 13.2 (n=14) ile genotip 16'dır. Genotip 16 için birden fazla genotip tayin edilen örnekler de dikkate alındığında ise pozitif örnekler içindeki oranı % 23.5 (n=25)'e ulaşmaktadır. Tiplere göre dağılım ve pozitif örnekler içindeki yüzdesi Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. HPV DNA pozitif örneklerin genotip dağılımı.

Genotip	Sıklık (n)	Oran (%)
HPV 16	14	13.2
HPV 39	9	8.5
HPV 53	9	8.5
HPV 6	7	6.6
HPV 31	5	4.7
HPV56	5	4.7
HPV 11	4	3.8
HPV 33	4	3.8
HPV 35	4	3.8
HPV 51	4	3.8
HPV 44	3	2.8
HPV 58	3	2.8
HPV 45	2	1.9
HPV 52	2	1.9
HPV 59	2	1.9
HPV 68	2	1.9
HPV 18	1	0.9
HPV 66	1	0.9
Yüksek riskli birden fazla genotip	21	19.8
Yüksek ve düşük riskli birden fazla genotip	4	3.8
Toplam	106	100

Kuadrivalan aşilar içinde yer alan ve en çok üzerinde durulan genotiplerden yüksek riskli HPV 18 ise tüm örnekler içinde yalnızca 1 adet saptanmıştır. HPV 6, tek genotip saptanan örnekler için %6.6 ile (n=7) çalışmamızda en sık bulunan düşük riskli genotip olmuştur. Yine birden fazla genotip saptanan örnekler de dikkate alındığında, Genotip 6 için pozitif örnekler içindeki oran %11.3 olmuştur (n=12). HPV 11 ise

%3.8 (n=4) ile düşük riskli genotipler içinde ikinci sırayı almıştır.

Yaşa göre değerlendirme yaptığımızda, hastalar 30 yaş ve altı, 30 yaş üstü şeklinde iki grupta toplanmıştır. 30 yaş ve altı grubunda HPV DNA pozitifliği yüzdesi (%41.8), 30 yaş üstü grubunun pozitifliğine (%25.9) göre anlamlı derecede (p=0.009) yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Yaşa göre HPV DNA pozitifliği Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre HPV DNA pozitifliği.

Yaş	Pozitif (n/%)	Negatif (n/%)	Toplam (n/%)
30 yaş ve altı	28/41.8	39/58.2	67/100
30 yaş üstü	78/25.9	223/74.1	301/100
Toplam	106/28.8	262/72.2	368/100

p=0.009

TARTIŞMA

HPV enfeksiyonunun prevalansı seçilen yöntem, hasta grubu, sosyoekonomik düzey ve örnek kalitesi gibi değişkenlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Değişik ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda, HPV prevalansı için farklı değerler elde edilmiştir. On dört Avrupa ülkesinden verilerin toplandığı geniş çaplı bir meta analizde, HPV DNA pozitifliği için en düşük oran %2.2 ile İspanya'da gözlenirken, %22.8 ile Danimarka en yüksek oranda pozitifliğin belirlendiği ülke olmuştur⁽⁸⁾. Bu çalışmada yüksek riskli HPV genotiplerinin yaygınlığı 16 ve 18 için sırasıyla ortalama %29.8 ve %12 bulunmuştur⁽⁸⁾.

Güney Amerika, Asya, Avrupa ve Afrika olmak üzere toplam 11 ülkeden 18.498 kadının yaş gruplarına göre HPV yaygınlığının değerlendirildiği çalışmada, en düşük oran %1.6 ile Vietnam da saptanırken, en yüksek oran 15-24 yaş arası kadınlarda Nijerya'da (%30.8) saptanmıştır⁽⁹⁾. Bu çalışmada, bazı bölgelerde yüksek riskli

HPV varlığının (Hollanda, Arjantin ve Meksika) 35 yaş altındaki kadınlar arasında önem kazandığı bildirilirken, başka yerlerde 35 yaş altı veya üstünün yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyonda önemli olmadığı vurgulanmıştır⁽⁹⁾.

Dünyanın farklı bölgelerinden 78 çalışmanın incelendiği ve normal servikal sitolojiye sahip 157.879 örneğin test edildiği geniş çaplı bir meta analizde HPV'in tüm dünyada prevalansının %10.4 olduğu, en yüksek prevalans %31.6 ile Batı Afrika'da, en düşük prevalans ise %6.2 ile Güneybatı Asya'da olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada gelişmiş ülkelerde ortalama prevalansın tahmini olarak %10, az gelişmiş ülkelerde ise %15.5 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Çalışmamız yukarıdaki meta analizlerle karşılaştırıldığında en yüksek prevalans saptanan bölgelere yakın oranların elde edildiği görülmüştür. Ancak çalışmamızın hasta grubu seçiminde servikal sitoloji değerlendirilmemiştir. Yukarıdaki meta analizlerin ikisinde^(8,9) bu konu belirtilmemiş, De Sanjose ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada ise, normal servikal sitolojiye sahip örnekler çalışmaya dâhil edilmiş olduğu için, karşılaştırma ancak göreceli olarak nitelendirilebilir.

Zhou ve ark.'nın⁽¹¹⁾ yaptığı 303 makalenin analiz edildiği 1991-2016 arasını kapsayan bir çalışmada, HPV 16 sıklık olarak ilk sırada bulunurken, ikinci sırayı HPV 18 almıştır. Çinli kadınlarda 20-24 yaş arasında HPV prevalansının (%24.3) pik yaptığı belirtilirken 45-55 yaş aralığında, az gelişmiş bölgelerde prevalansın ikinci pik değerine ulaştığı belirtilmiştir.

Ülkemizde beş farklı bölgeden normal servikal sitolojiye sahip 587 (15-68 yaş) sağlıklı kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, HPV pozitifliği %17.9 olarak bulunmuştur⁽¹²⁾. HPV 16 genotip tayininde çalışmamıza benzer şekilde ilk sırayı alırken, HPV 6 ikinci sıklıkta saptan-

mıştır. Bu çalışmada, HPV prevalansının en yaygın olduğu yaş grubu ise 25-29 (%31.8) olarak belirlenmiştir⁽¹²⁾. Yine ülkemizde yapılmış görece yüksek örnek sayısına sahip bir çalışmada, 507 örnek incelenmiş verileri tamamlanabilen 403 örnek üzerinden değerlendirme yapılmıştır⁽¹³⁾. Tüm hasta grubunda HPV pozitifliği % 23 olarak bulunurken, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda bu oran % 20, anormal servikal sitoloji saptananlarda ise %36'dır. Genotip tayininde yine ilk sırayı HPV 16 (%34) alırken, HPV 6 (%17) ikinci sıklıkta saptanmıştır. Araştırmacılar, çalışmamıza benzer şekilde 30 yaş altı kadınlarda HPV pozitifliğini (%34), 30 yaş üstü kadınlara göre (%20) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.005) derecede yüksek bulduklarını dile getirirlerken, takip eden diğer on yıllarda önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir⁽¹³⁾.

Beyazıt ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı ve 201 örnek sonucunu geriye dönük incelediği yakın tarihli bir çalışmada, 91 hastada (%45.2) HPV pozitifliği saptanmış olup, çalışmamızdan daha yüksek bir pozitiflik oranı bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde en fazla bulunan genotip HPV 16 (%16.5) olmuştur. Düşük riskli genotiplerde ise yine çalışmamıza benzer şekilde en fazla HPV 6 (%11) saptanmıştır.

Çalışmamızda, ülkemizde yapılan bazı çalışmalara göre daha yüksek HPV prevalans yüzdesi elde edilmiştir. En sık görülen genotip ise HPV 16 olarak gözlenmektedir. Prevalans oranı ve en sık görülen genotip açısından sırasıyla; Fındık ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ yaptığı çalışmada %19.2 ile HPV 16, Akçalı ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında %8.5 ile HPV 16 ve Külhan ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ çalışmasında ise % 2.79 ile HPV 16 olarak saptanmıştır.

Dünya'nın farklı bölgelerinden yapılan çalışmalarda da HPV DNA için farklı prevalans yüzdeleri bildirilmiştir. Jamdar ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ İran'dan yaptığı çalışmada, prevalans %10.3 ile HPV 16

en sık genotip olarak bildirilmiştir. Prevalans yüzdesi ve en sık görülen genotip açısından araştırmacılar; Bulgaristan'dan %29.8 ile HPV 16, Nijerya'dan %36.5 ile HPV 31, Amerika Birleşik Devletleri'nden %14.7 ile HPV 56/59/66, Çin'den %19.8 ile HPV 16 sonuçlarını bildirmişlerdir⁽¹⁹⁻²²⁾. Çalışmalardaki farklı sonuçlar; bölgesel ve sosyoekonomik değişkenler, örnek gruplarının farklı olması, hastalardaki servikal sitolojik değerlendirmenin dikkate alınıp alınmadığı, çalışılan yöntemlerin farklılığı gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Çalışmaların sonuçlarından da görüldüğü üzere HPV prevalansı ve genotip dağılımlarının bölgesel farklılıklar gösterebildiği anlaşılmaktadır.

Mudini ve ark'nın⁽²³⁾ Zimbabve'de yaptığı %49.5'i HIV pozitif olan 107 kadının dâhil edildiği bir çalışmada HPV pozitifliği %94 olarak belirlenmiş. HPV pozitifliğinin %94 gibi bir orana ulaşması, ek risk faktörlerinin hastalığın yayılımı konusunda ne derece etkin olabileceğini göstermesi açısından çarpıcıdır.

Yukarıda örneklediğimiz çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte, çalışmamızdan edindiğimiz bilgiler, HPV için prevalans çalışmalarında seçilen hasta grubu, çalışılan yöntem, bölge ve yaş grupları faktörlerinin yanı sıra, hastalar için ek risk faktörlerinin de önemli olduğunu göstermektedir. Pratik uygulamada bu saydığımız faktörlerin hepsini standardize etmek oldukça zordur. Çalışmamızın da geriye dönük olması ve hastane otomasyon sistemlerinden yeterli veri sağlanamaması nedeniyle, servikal sitolojik korelasyon değerlendirmesi yapılamamıştır.

Çalışmamız sonucunda ve örneklediğimiz çalışmalardaki birçok ulusal ve uluslararası verilerden yola çıkarak, HPV enfeksiyonunun ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır. Bu virüsün yol açtığı hastalıklardan birinin de servikal kanser olması önemini özellikle artırmaktadır. Aşı ile önlenebilir bir

kanser türü olması nedeniyle HPV'nin rutin aşılama programına dâhil olduğu ülkelerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılması, HPV'nin de resmi aşılama programına dâhil edilmesinin uygun olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizdeki HPV prevalansının doğru olarak belirlenebilmesi için çok merkezli, yeterli örnek sayısına sahip, standardize edilmiş hasta ve kontrol grupları içeren çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızda sunulan verilerin bölgemizdeki HPV prevalansının ve tip dağılımının belirlenmesi konusunda literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Murray R. Klinik Mikrobiyoloji. Çeviri Editörü Ahmet Başustaoglu, Atlas Kitapçılık, Ankara. 2010; 499-502
2. Avcı G, Bozdayı G, İnsan papilloma virüsü. Kafkas J Med Sci. 2013;3(3):136-44. <https://doi.org/10.5505/kjms.2013.52724>
3. Burd EM. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. Clin Microbiol Rev. 2016;29(2):291-319. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-15>
4. Luttmner R, De Strooper LM, Steenbergen RD, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2016;16(9):961-74. <https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1217157>
5. Mavi Aydoğdu SG, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. Androl Bul. 2018;20(1):25-9. <https://doi.org/10.24898/tandro.2018.62533>
6. Cruickshank ME. The role of human papillomavirus in risk management. Rev Gynecol Pract 2003;3(4):229-33. [https://doi.org/10.1016/S1471-7697\(03\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S1471-7697(03)00057-1)
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.
8. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer. 2009;45(15):2632-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.019>
9. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer. 2006;119(11):2677-84. <https://doi.org/10.1002/ijc.22241>
10. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
11. Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review. J Infect. 2018;76(6):522-8.

- <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.008>
12. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear 2012. *J Med Virol.* 2012;84(8):1242-7.
<https://doi.org/10.1002/jmv.23333>
 13. Polat D, Süheyla S, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A, Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-191>
 14. Beyazit F, Silan F, Gencer M, Aydın B, et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):62-7.
<https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0011>
 15. Fındık D, Türk Dağı H, Arslan U, Fındık Y. Servikal örneklerde human papillomavirus sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Derg.* 2012;22(4):116-20.
 16. Akcalı S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(1):503-6.
 17. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, et al. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(3):218-23.
<https://doi.org/10.5114/wo.2017.69591>
 18. Jamdar F, Farzaneh F, Navidpour F, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among Iranian women using COBAS HPV DNA testing. *Infect Agent Cancer.* 2018;25;13:6.
<https://doi.org/10.1186/s13027-018-0178-5>
 19. Kovachev S, Slavov V. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Bulgaria: A 2017 update. *J Med Virol.* 2018;90(6):1142-9.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25050>
 20. Okunade KS, Nwogu CM, Oluwole AA, Anorlu RI. Prevalence and risk factors for genital high-risk human papillomavirus infection among women attending the out-patient clinics of a university teaching hospital in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2017;28:227.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.227.13979>
 21. StolerMH, Wright TC Jr, Parvu V, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: Design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol.* 2018;149(3):498-505.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.007>
 22. Zhao P, Liu S, Zhong Z, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):204.
<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3105-x>
 23. Mudini W, Palefsky JM, Hale MJ, et al. Human papillomavirus genotypes in invasive cervical carcinoma in HIV seropositive and seronegative women in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; (bas-kıda)
<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001754>