

Servikal örneklerde human papillomavirüs pozitifliği ve genotip dağılımı

Human papillomavirus positivity and genotype distribution in cervical samples

Özlem AYDEMİR¹, Hüseyin Agah TERZİ¹, Mehmet KÖROĞLU¹, Gupse TURAN², Mustafa ALTINDIŞ³, Engin KARAKEÇE¹

ÖZET

Amaç: Servikal kanser tüm dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen ikinci kanser türüdür. Human papilloma virus (HPV) servikal kanser ile ilişkisi gösterilmiş majör etiyolojik ajandır. HPV'nin bugüne kadar 200'den fazla türü belirlenmiş ve bunlardan 40 tanesinin genital sistemde enfeksiyon yaptığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; HPV DNA araştırılması için laboratuvarımıza gönderilen servikal örneklerde HPV DNA varlığını ve HPV genotiplerini belirlemek, aynı zamanda HPV pozitif hastalarda gelişen sitopatolojik değişiklikleri incelemektir.

Yöntem: 01 Ocak 2015 - 30 Ocak 2018 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 20-66 yaş arası hastalardan alınan 1068 servikal sürüntü örneği çalışmaya dahil edildi. Alınan örneklerde DNA izolasyonu için QIAamp®DNA Mini Kit (Qiagen, Almanya), PCR ve pyrosequencing yöntemi ile HPV tiplendirme aşamasında HPVsign® Q24 complete (Diatech Pharmacogenetics, İtalya) kiti kullanıldı.

Bulgular: 1068 örneğin 226 (%21,1) tanesinde HPV DNA pozitif olarak saptandı. HPV DNA pozitif bulunan örneklerin 141'inde (%62,3) yüksek riskli tipler tek başına saptandı. HPV DNA pozitif bulunan örneklerin içinde 73 (%32,3) hastada tek başına HPV tip 16 saptanırken 37

ABSTRACT

Objective: Cervical cancer is the second most common cancer type among women all over the world. Human papilloma virus (HPV) is the major etiologic agent associated with cervical cancer. More than 200 species of HPV have been identified so far and 40 of them are known to infect the genital system. The aim of this study was to determine the presence of HPV DNA and HPV genotypes in the cervical samples sent to our laboratory for HPV DNA investigation and to investigate the cytopathological changes in HPV positive patients.

Methods: A sample of 1068 cervical swabs taken from patients between the ages of 20 and 66 applied to the Obstetrics and Gynecology Clinic between 01 January 2015 and 30 January 2018 were included in the study. HPVsign® Q24 complete kit (Qiagen, Germany) was used for HPV typing with QIAamp® DNA Mini Kit PCR (Diatech Pharmacogenetics, Italy) and pyrosequencing for DNA isolation.

Results: HPV DNA was detected as positive in 226 (21.1%) samples of 1068 samples. In 141(62.3%) of the HPV DNA positive specimens, high-risk types were detected alone. Among HPV DNA positive samples, HPV type 16 was found in 73(32.3%) patients alone, multiple

¹Sağlık Bakanlığı Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya
²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sakarya
³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya



İletişim / Corresponding Author : Özlem AYDEMİR

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Sakarya - Türkiye

Tel : +90 505 636 94 00

E-posta / E-mail : akkozlem@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 15.06.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.68984

Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Turan G, Altındış M, Karakeçe E. Servikal örneklerde human papillomavirüs pozitifliği ve genotip dağılımı. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(1): 33-40

(%16,3) hastada multipl tipler ve 116 hastada da diğer tipler saptandı. HPV DNA pozitifliği 20-30 yaş grubu hastada en yüksek oranda (%26,3) saptandı. HPV DNA pozitifliği saptanan hastaların 20'sinde (%8,8) sitoloji pozitifliği belirlendi. Bu hastaların 13'ünde LSIL (%65), 4 (%20) hastada HGSIL, 1 (%5) hastada ASCUS, 2 (%10) hastada HGSIL /seviks CA bulundu.

Sonuç: Bu çalışma bölgemizde yapılan ilk kapsamlı çalışmadır. Servikal sürüntü örneklerinde saptanan HPV DNA pozitifliği oranı ve HPV tip 16 sıklığı ülkemizdeki diğer çalışmalarda bulunan oranlara göre kısmen yüksek bulundu. Ülkemizde HPV DNA ve HPV tip prevalansının ve HPV aşısında kullanılması gereken tiplerin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Human papilloma virus, servikal kanser, prevalans

types were found in 37 (16.3%) patients and other types were found in 116 patients. HPV DNA positivity was highest in the 20-30 age group (26.3%). Cytology positivity was found in 20 (8.8%) of the patients with HPV DNA positivity. Of these patients, 13 had LSIL (65%), 4 (20%) had HGSIL, 1 (5%) had ASCUS, 2 (10%) had HGSIL / seviks CA.

Conclusion: This is the first comprehensive study conducted in our region. The rate of HPV DNA positivity detected in cervical swab specimens and the frequency of HPV type 16 were found to be somewhat higher than the rates found in other studies in our country. More extensive work is needed to determine the type of HPV DNA and HPV type prevalence and the types of HPV that should be used in our country.

Key Words: Human papilloma virus, cervical cancer, prevalence

GİRİŞ

Human Papillomavirus (HPV) *Papillomaviridae* ailesine ait, zarfsız, 55 nm çapında, ikozahedral kapside sahip, çift iplikli çembersel DNA virüsüdür. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmış olup bunların 170'den fazlasının anogenital epiteli enfekte ettiği bilinmektedir (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü; HPV'nin dünyada cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyon olduğunu ve normal sitolojiye sahip kadınlar arasında prevalansının yaklaşık %11,4 olduğunu bildirmektedir (3).

HPV enfeksiyonları genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, kronik enflamasyon hücresel immun yanıtı baskılamakta ve intraepitelyal preneoplastik lezyon veya invaziv servikal kanser riskini arttırmaktadır (2).

HPV türleri onkogenik potansiyellerine göre düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (2). Düşük riskli türler (HPV tip: 6,11,40,42,43,44) genital siğil gibi benign lezyonlara

neden olurken yüksek riskli türler (HPV tip: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 58, 59,66) servikal kanser veya prekürsör lezyonlara neden olmaktadır. Özellikle tip 16 ve 18; servikal kanser vakalarının %70'den fazlası ile ilişkilidir (4,5). Ancak son yıllarda uygulamaya giren HPV aşuları sayesinde servikal ve anogenital kanser insidansında azalma olacağı öngörülmektedir (1,2).

Bu çalışmanın amacı; HPV DNA araştırılması için laboratuvarımıza gönderilen servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığını ve HPV genotiplerini belirlemek, aynı zamanda HPV pozitif hastalarda gelişen sitopatolojik değişiklikleri incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

01 Ocak 2015- 30 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 20-66 yaş arası hastalardan alınan 1068

servikal sürüntü örneği çalışmaya dahil edildi. Servikal sürüntü örnekleri menstrüasyon döneminde olmayan, üç gün öncesine kadar vaginal tedavi uygulanmamış, test öncesinde vaginal asetik asit ve lugol solusyonu uygulanmamış, 24 saat içerisinde cinsel aktivitede bulunmamış olan hastalardan seçildi. Hastalardan birden fazla örnek alınması durumunda çalışma sonuçları değerlendirildi. Aynı sonuç elde edilmesi durumunda sadece bir sonuç değerlendirmeye alındı.

Örnek alımı için HPV PCR çalışmalarına uygun şekilde serviks sürüntüsü alınması amacıyla Digene HC2 DNA collection device seti (Qiagen, Almanya) kullanıldı. Alınan örneklerde DNA izolasyonu QIAamp®DNA Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Örneklerden 350 µL ependorf tüplere alınarak üzerine 350 µL Buffer ATL eklendi. Daha sonra 30 µL proteaz stok çözeltisi eklenip 15 saniye boyunca vorteksenerek 5 sn spin santrifüj yapıldı. 56 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 200 µL absolü etanol ilave edildi ve karışım yıkama tamponu I ve II kullanılarak iki kez spin kolonlarında yıkandı. Daha sonra 3 dakika boyunca santrifüj edilerek 150 µL yıkama solüsyonu ile yıkandı. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

Üreticinin talimatları doğrultusunda; RotorGene Q Real-Time PCR (Qiagen, Milan, İtalya) platformunu kullanarak HPV Sign® Q24 Complete Real-Time PCR (Code 979990; Diatech Pharmacogenetics, Jesi, İtalya) kiti ile HPV viral DNA varlığı belirlendi. Tüm örneklerde DNA'nın varlığı ve bütünlüğü, bir iç kontrol olarak işlev gören β-aktin gen amplifikasyonu ile doğrulandı.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda, HPV pozitif örneklerde HPV Sign® Q24 Complete Real Time PCR kiti ile pyrosequencing yöntemi kullanılarak HPV tipleri araştırıldı. Elde edilen sekanslar, ortak veritabanında bulunan genotip spesifik sekanslar ile karşılaştırıldı (Diatech Pharmacogenetics, Jesi, İtalya) ve HPV tipleri belirlendi. Hastaların 2004 Bethesda sınıflandırma sistemine göre yapılmış olan servikal

smear sonuçlarına ulaşıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 190'ı (%17,7) 20-30 yaş, 353'i (%33) 30-40 yaş, 303'ü (%28,3) 40-50 yaş aralığında, 222'i(%20,7) ise 50 yaş ve üzeri idi. Toplam 1068 örneğin 226 (%21,1) tanesinde HPV DNA pozitif olarak saptandı. HPV DNA pozitif bulunan örneklerin 141'inde (%62,3) yüksek riskli tipler (HPV tip: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 58, 59, 66) tek başına saptandı.

HPV DNA pozitif bulunan örneklerin içinde 73 (%32,3) hastada tek başına HPV tip 16 saptanırken 37 (%16,3) hastada multipl tipler ve 116 (%51,3) hastada da diğer tipler saptandı (Tablo 1). Multipl HPV DNA saptanan hastaların tümünde yüksek riskli HPV DNA tiplerinin en az birinin de yer aldığı saptandı.

HPV DNA pozitiflik yüzdeleri yaşlara göre incelediğimizde; 20-30 yaş grubunda 50 hasta (%26,3); 30-40 yaş arasında 64 hasta (%18,1) 40-50 yaş grubunda 56 hasta (%18,4) ve 50 yaş ve üzerinde 56 hastada (%25,2) HPV DNA pozitifliği saptandı.

HPV DNA pozitifliği saptanan hastaların 20'sinde (%8,8) anormal sitoloji saptanırken 206'sında (%91,1) sitoloji normaldi. Bu hastaların 13'ü düşük dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi (LSIL) (%65,0), 4'ü (%20,0) yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi (HGSIL), 1'i (%5,0) nedeni tanımlanamayan anormal skuamöz hücreler (ASCUS), 2'si (%10,0) HGSIL/serviks kanseri tanısı aldı.

Normal sitolojili HPV pozitif bulunan 206 hastada en sık görülen HPV tipi %32,0 oranla HPV 16 olup bunu %7,2 oranla HPV 39, %4,3 ile HPV 18 ve HPV 11 izledi.

Anormal sitoloji saptanan hastalarda en sık saptanan HPV tipi % 45,0 oranla HPV tip 16 bulundu. Bunu %20,0 ile HPV tip 18 takip etti. LSIL saptanan hastaların HPV genotipleri incelendiğinde; 4'ünde (%30,7) HPV tip 18, ikişer hastada (%15,3) HPV tip 16, tip 51 ve tip 70 saptandı. Bunları birer hasta (%7,6) ile tip 42,39,97 izledi. Serviks CA saptanan hastaların ikisinde de HPV tip 16 bulundu. HGSIL saptanan

hastaların tümünde de tip 16 görüldü. ASCUS saptanan bir hastada ise tip 16 ve tip 39 birlikteliği saptandı. Anormal sitoloji saptanan hastalardan sadece 1'inde düşük riskli HPV tipi belirlendi.

TARTIŞMA

HPV enfeksiyonları dünya genelinde cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalıklardır. Genital HPV enfeksiyonları hakkında edinilen bilgiler hem enfeksiyonun kontrolünde hem

Tablo 1. HPV pozitif olguların genotip dağılımı

HPV Genotipleri	HPV pozitif (n = 226)	
	n	%
Multipl tip	37	16.3
Tip 16	73	32.3
Tip 11	14	6.1
Tip 39	13	5.7
Tip 59	10	4.4
Tip 52	9	3.9
Tip 66	15	6.6
Tip 31	5	2.2
Tip 55	4	1.7
Tip 56	5	2.2
Tip 42	6	2.6
Tip 45	6	2.6
Tip 51	8	3.5
Tip 87	6	2.6
Tip 70	3	1.3
Tip 33	2	0.8
Tip 18	10	4.4

de tedavi şekillendirmesinde önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar, HPV enfeksiyonlarının servikal kanser gelişimindeki ana rolünü de kanıtlamıştır (2,6).

Genital HPV enfeksiyonunun prevalansı; seçilen populasyonun sosyokültürel özellikleri, tanımlamada kullanılan yöntemler, çalışma için alınan örneğin kalitesi gibi değişkenlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (4). Ülkemizde yapılan çalışmalarda HPV prevalansının %2,1 ile %19,2 arasında değiştiği bildirilmektedir (4,7-12). Merkezimizde saptanan %21,1 oranındaki HPV DNA pozitifliği ülkemizdeki değerlerin üzerinde saptandı. Dünya genelinde yapılan, bir meta analizde, normal sitolojiye sahip kadınlarda HPV prevalansı %10,4 olarak bulunmuş ve bölgeler arasında değişiklikler saptanmıştır. En yüksek prevalans; %22,1 oranıyla Afrika'da saptanırken sırasıyla, Orta Amerika ve Meksika'da %20,4, Kuzey Amerika'da %11,3, Avrupa'da %8,1 ve Asya'da %8 olarak belirlenmiştir. Avrupa ülkelerinde 18 çalışmanın verilerinin kullanıldığı meta analizde, 30-64 yaş arası kadınlarda yüksek riskli HPV prevalans aralığı; İspanya'da %2 iken, Belçika ve Fransa'da %12'ye kadar yükseldiği belirlenmiştir (13,14). Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise %74 gibi çok daha yüksek prevalans bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15,16).

Yapılan bazı çalışmalarda; yaş gruplarının HPV prevalansı için önemli bir parametre olduğunu, en düşük HPV prevalansının 14-19 yaş arası kadınlarda, en yüksek prevalansın ise 20-24 yaş grubu kadınlarda olduğu belirtilmiş olup, daha sonra bağışıklığın oluşmasıyla ilerleyen yaş ile birlikte azalma olduğunu belirtilmiştir (4,7). ABD'de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada; HPV prevalansı 14-19 yaş arası %24,5; 20-24 yaş arası %44,8; 25-29 yaş arası %27,4; 30-39 yaş arası %27,5; 40-49 yaş arası %25,2 ve 50-59 yaş arası %19,6 olarak bulunmuştur (4,7). De Sanjose ve ark. 2007 (13) yılında 70 ülkeden 346.000 kadının HPV pozitifliği yönünden değerlendirildiği bir çalışmada, HPV sıklığının 25 yaş civarında artmakta, daha yaşlı gruplarda ise

azalmakta olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada bazı bölgelerde yeni edinilmiş enfeksiyona bağlı veya reaktive olmuş latent enfeksiyona bağlı ileri yaşlarda bir yükseliş olduğu da gözlenmiştir. Tüm bu verilere rağmen yaş ile HPV prevalansı arasında bir ilişki saptayamadıklarını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (4,8,9). Çalışmamızda da HPV pozitifliği; 20-30 yaş grubunda %26,3; 30-40 yaş arasında %18,1; 40-50 yaş grubunda %18,4 ve 50 yaş ve üzerinde %25,2 olarak saptandı. Çalışmamızda elde edilen veriler otomasyon sisteminden geriye dönük olarak tarandığı için oral kontraseptif kullanımı, cinsel partner sayısı, sigara kullanımı, öğrenim durumu, evlilik sayısı gibi risk faktörleri sorgulanamadı. Bu durum çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı oldu.

HPV enfeksiyonu kadınlarda yaygın ve çoğunlukla asemptomatik olarak seyretmekle birlikte prekanseröz lezyonlar ve serviks kanseri ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir (7). Ancak HPV enfeksiyonu çoğunlukla kendi kendini sınırlamaktadır (7). Ancak yüksek riskli HPV enfeksiyonu mevcut olan bir kadında, HGSIL ve servikal kanser gelişme riski artmaktadır (7). Çalışmamızda HPV pozitif hastaların 20'sinde (%8,8) anormal sitoloji saptandı. Bu hastaların sadece bir tanesinde düşük riskli HPV bulundu.

HPV'nin özellikle yüksek riskli tipleri, serviks yassı hücreli kanseri ve servikal intraepitelyal neoplazi ile ilişkilidir. Bu nedenle serviks kanseri açısından risk taşıyan kişilerin belirlenmesi, uygun klinik takibin sağlanması ve yeni aşı çalışmaları için rutin sitolojik taramalara ek olarak HPV pozitifliği ve HPV tipinin saptanması, bu konuda uluslararası kabul görmüş olan yaklaşımdır (17). Ülkemizde de yenilenmiş Ulusal Servikal Tarama programına göre, beş yılda bir HPV testi ve HPV pozitif olgularda smear değerlendirmesi 30-65 yaş arasındaki her kadına önerilmektedir (18,19). HPV genotiplerinin dağılımı, konakçıdaki immüno-genetik faktörler, coğrafi özellikler, farklı tanı yöntemlerinin kullanılması ve çalışmaların genel olarak sınırlı sayıdaki hasta gruplarında yapılması nedeniyle dünya genelinde önemli ölçüde değişmekle

birlikte yapılan çalışmalara bakıldığında en sık rastlanan tipin HPV 16 olduğu ve bunu farklı tiplerin takip ettiği belirtilmektedir (7,20-24). Fındık ve ark. (10) HPV DNA saptanan örneklerdeki HPV tiplerinin %60,4'ünü yüksek riskli, %25'ini düşük riskli olarak belirlemişlerdir. Ankara'da yapılan bir çalışmada da hastaların %66,9'unda yüksek riskli HPV, %27,4'ünde düşük riskli HPV belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, %33,7 ile en sık HPV16 saptanırken, HPV52 %12,6, HPV58 %11,6 oranında saptanmış bunu HPV 18, 31, 35 ve diğerleri takip ettiği belirtilmiştir (25). Koyuncu ve ark. (24) normal sito-lojili kadınlarda %52,9 ile HPV 16'yı ilk sırada bildirirken, %29,1 ile HPV 18 ikinci sırada ve azalan sıklıklarla HPV 52, HPV 45'i belirlemiştir. Sivas'ta yapılan bir çalışmada, HPV 6 %25 oranında en sık bulunurken, genotip 16 %16,6 oranında, genotip 18, 45, 51, 56, 58, 59 ve 66 %8,35 oranında tespit edilmiştir (20). Genel olarak çalışmalar incelendiğinde aşılarda yer alan tip 18'in ilk sıralarda olmadığı görülmektedir. Ülkemizdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi merkezimizde de en yüksek oranda saptanan yüksek riskli HPV tipinin HPV16 olduğu görüldü. Çalışmamızda anormal

sitolojili hastalarda en sık görülen HPV tipi %45 oranla HPV 16 olarak tespit edildi. Bunu %20 oranla HPV 18 izledi. Aydoğan ve ark. (26) anormal sitoloji saptadıkları hastada %38 ile en fazla HPV tip 16 saptamışlardır. Normal sitolojili HPV pozitif bulunan 206 hastada en sık görülen HPV tipi %32,0 oranla HPV 16 olup bunu %7,2 oranla HPV 39, %4,3 ile HPV 18 ve HPV 11 izlemiştir. 9 valanlı aşılama programına dahil edilmeyen HPV 39'un en sık saptanan ikinci HPV tipi olduğu gözlenmiştir. Aşılama programına dahil edilen HPV 6 ve HPV 45 ise sırası ile %0,4 ve %1,3 oranlarında tespit edildi (20,21). Normal sitolojili HPV pozitif hastaların %13,1'inde ise çoklu enfeksiyon gözlenmiştir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda genel olarak HPV tip dağılımında bir uyum görülmemektedir. Ancak HPV16'nın en sık saptanan yüksek riskli tip olduğu, diğer tiplerin ise farklı sıklık-larda saptandığı söylenebilir. Bu nedenle ülkemiz-de HPV DNA ve HPV tip prevalansının ve HPV aşısında kullanılması gereken tiplerin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Xu H H, Lin A, Chen Y, Dong S, Shi W, Y Jia et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) genotypes in the Taizhou area, China: a cross sectional study of 37967 women from the general population. *BMJ Open*, 2017;7:e014135.
2. Aziz H, Iqbal H, Mahmood H, Fatima S, Faheem M, Sattar AA, et al. Human papillomavirus infection in females with normal cervical cytology: genotyping and phylogenetic analysis among women in Punjab, Pakistan. *Int J Infect Dis*, 2018; 66: 83-9.
3. Coscia MF, Monno R, Ballini A, Mirgaldi R, Dipalma G, Pettini F et al. Human papilloma virus (HPV) genotypes prevalence in a region of South Italy (Apulia). *Ann Ist Super Sanità*, 2015; 51(3): 248-25.
4. Aslan FG, Us T, Kaşifoğlu N, Özalp SS, Akgün Y, Öge T, ve ark. Eskişehir bölgesindeki kadınlarda human papillomavirus DNA pozitifliği ve olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi; *TAF Prev Med Bull*, 2015; 14(3): 222-28.
5. Nascimento M DSB, Vidal BFC, Silva MACN, Batista JE, Barbosa MCL, Filho WEM et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil. *BMC Women's Health*. 2018; 18(1).
6. Dursun P, Senger SS, 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.
7. Fındık D, Dağı HT, Arslan U, Fındık Y. Servikal örneklerde human papillomavirus sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Derg*, 2012; 22(4): 116-20.
8. Akcalı S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlıdag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013; 14(1): 503-6.
9. Yıldırım D. Sivas Yöresinde Human Papillomavirus İnfeksiyonlarının Araştırılması. Uzmanlık tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2012.
10. Inal MM, Köse Ş, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gyna Cancer*. 2007;17(6):1266-70.
11. Vardar MA, Altıntaş A, Doran F, Arıdoğan N, Demir C, Burgut R. et al. Human papillomavirus detection in cervical smears and cervical tissue excised by the loop electrosurgical excision procedure (LEEP). diagnostic value of cytology, colposcopy and histology. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995;16(6): 494-9.
12. Özalp S, Us T, Arslan E, Öge T, Kaşifoğlu N. HPV DNA and pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012; 13(1): 8-14.
13. Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infect Dis*, 2007;7(7): 453-9.
14. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*, 2009; 45(15): 2632-9.
15. Akarolo-Anthony SN, Famooto AO, Dareng EO, Olaniyan OB, Offiong R, Wheeler CM, Adebamowo CA. Age-specific prevalence of human papilloma virus infection among Nigerian women. *BMC Public Health*. 2014;14(1):656.
16. Watson-Jones D, Baisley K, Brown J, Kavishe B, Andreasen A, Chagalucha J, et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort. *Sex Transm Infect*, 2013; 89: 358-65.
17. Cronje HS. Screening for cervical cancer in developing countries. *Int J Gynecol Oncol*, 2004; 84:101-8.
18. Açıköz A, Ergör G. Cervical cancer risk levels in Turkey and compliance to the national cervical cancer screening standard. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011;12(4):923-7.

19. Özmen V, Dağoğlu N, Dede İ, Akçakaya A, Kerem M, Göksel F, et al. Turkish ministry of health, 2nd Turkish medical general assembly clinical oncology study group report. *J Breast Health*, 2016;12(1):9-17.
20. Ortiza AP, Tortolero-Lunaa G, Romaguerac J, Pérezb CM, Gonzálezb D, Muñozc C, et al. Seroprevalence of HPV 6, 11, 16 and 18 and correlates of exposure in unvaccinated women aged 16-64 years in Puerto Rico. *Papillomavirus Res*, 2018; 5:109-13.
21. Xue H, Lin X, Li T, Yan X, Guo K, Zhang Y. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning province, China. *J Med Virol*, 2015;87(7):1248-53.
22. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 2008; 26(1); 1-16.
23. Casalegno JS, Benchaib M, Le Bail Carval K, Piaton E, Mathevet P, et al. Human papillomavirus genotype distribution among French women with and without cervical abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011;114(2): 116-9.
24. Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniđi'ne Başvuran Hastaların Servikal Sitolojilerin Servikal Kanseri Risk Faktörlerine Göre Analizi-Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkogenik Hpv Prevalansı. Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi, . İstanbul; 2006.
25. Şahiner F, Gümrall R, Şener K, Yiđit N, Dede M, Yapar M. Servikal sürüntü örneklerinde iki farklı yöntemle HPV-DNA varlığının araştırılması: MY09/11 Konsensus PCR ve Tipe Özgül Gerçek Zamanlı PCR. *Mikrobiyol Bul*. 2012; 46: 624-36.
26. Aydoğan S, Yazgan A, Taş EE, Gözalan A, Yavuz F, Açıkgöz ZC. Eş zamanlı servikal sitoloji örneklerinde yüksek riskli HPV tiplerinin varlığı ve dağılımı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2018; 75(1): 13 - 20.