

# Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları

## Histopathological results of high risk HPV DNA detected patients

Güven GÜNEY<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda Çorum ili sağlık müdürlüğü tarafından 2016-2017 yılları arasında Ulusal HPV tarama programı kapsamında Çorum ili genelinde HPV DNA taraması yapılan ve pozitiflik saptanması nedeni ile hastanemizde kolposkopik biyopsi işlemi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları ile HPV subtiplerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya HPV DNA pozitifliği nedeni ile kolposkopik biyopsi işlemi yapılan 30-65 yaş arasındaki kadınların tamamı dahil edildi. HPV tipleri tip 16, 18 ve diğerleri olarak üç kategoriye ayrıldı. Kolposkopik biyopsi materyallerine ait patoloji sonuçları normal / düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitel lezyon (HSIL) olarak kategorize edildi.

**Bulgular:** 212 hastaya HPV DNA pozitifliği saptanması nedeni ile kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi yapıldı. HPV tiplerine göre bu sayı dağıtıldığında HPV tip 16,18 ve diğerlerinde sırası ile 126, 13 ve 73 olarak dağılmaktaydı. Kolposkopi sonucunda 63 hastada (%30) LSIL, 56 hastada (%26) (HSIL) saptanırken 93 hastada (%44) displazi saptanmadı. HPV tiplerine göre bu sayı dağıtıldığında ise HPV tip 16, 18 ve diğerlerinde LSIL sırası ile 32 (%28), 3

### ABSTRACT

**Objective:** In our study, it was aimed to compare histopathologic results and HPV subtypes of the patients who were performed colposcopy because of detected HPV DNA positivity in National HPV Screening Program between 2016-2017 years in Çorum province.

**Methods:** All women aged 30-65 years who performed colposcopic biopsy cause of HPV DNA positivity were included in the study. HPV types were divided into three categories as types 16, 18 and others. Pathology results of colposcopic biopsy materials were categorized as Normal, Low grade squamous intraepithelial lesion (CIN I) and high grade squamous intraepithelial lesion (CIN II/III).

**Results:** A total of 212 patients detected HPV DNA positivity, were performed cervical biopsy accompanied by colposcopy. When distributed according to HPV types; HPV types 16, 18 and others were found to be positive in 126, 13 and 73 individuals, respectively. As a result of colposcopy, HSIL were detected in 63 patients (29%), LSIL were detected in 56 patients (26%) and no dysplasia was detected in 93 patients (44%). LSIL were detected in 32 (28%) patients with HPV 16, in 3 (24%) patients with HPV 18 and in 20 (28%) patients with other types. HSIL were detected in 39 (31%) patients with HPV 16, in

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Güven GÜNEY

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Çorum - Türkiye

Tel : +90 553 979 07 72

E-posta / E-mail : dr.guvenguney61@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 14.03.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.73555

Güney G. Yüksek riskli human papilloma virüs saptanan hastaların histopatolojik sonuçları.  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 321-328

(%24), 20 (%28) iken, HSIL sırası ile 39 (%31), 6 (%46), 11 (%15) saptandı. LSIL ve HSIL ayrımı yapmaksızın displazi saptanma yüzdeleri HPV tip 16,18 ve diğerlerinde sırası ile 79 (%62.6), 9 (%69.2), 31 (%42) olarak saptandı. Hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında displazi saptanma yüzdesinin yaş ile beraber arttığı ve 60-65 yaş aralığında % 68 e ulaştığı görüldü.

**Sonuç:** HPV 16 ve 18 pozitif saptanan hastaların kolposkopik biyopsilerinde displazi saptanma riski diğer subtiplere oranla daha yüksek olduğundan bu hastaların mutlaka kolposkopik biyopsi ile değerlendirilmesi gereklidir. HPV DNA insidansı toplumda yaş ilerledikçe azalmaktadır ancak özellikle 5. ve 6. dekatta HPV pozitifliği saptanması durumunda bu hastalara ivedilikle kolposkopi işlemi yapılmalıdır çünkü yaş ilerledikçe displazi saptanma yüzdesi artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** HPV, serviks, kolposkopik biyopsi, displazi

6 (46%) patients with HPV 18 and in 11 (15%) patients with other subtypes. The percentages of dysplasia (HSIL + LSIL ) were found 79 (62,6%) in HPV 16, 9 (69.2%) in HPV 18 and 31 (42%) in other subtypes. Patients were evaluated according to age range. A positive correlation between the detection rate of dysplasia and age was observed and it was observed that this ratio reached to 68% in the age range of 60-65 years.

**Conclusion:** The probability of detecting dysplasia in colposcopic biopsies of patients with positive HPV 16 and 18 are higher than other subtypes. Therefore, these patients have to be absolutely evaluated with colposcopic biopsy. The incidence of HPV DNA decreases with age. However, colposcopy have to be performed immediately when HPV positivity is detected especially in the 5th and 6th decades because the percentage of dysplasia detection increases with age.

**Key Words:** HPV, Cervix, colposcopic biopsy, dysplasia

## GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen 3. kanser olup önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (1). Bir çok epidemiyolojik ve moleküler çalışma ile gösterilmiştir ki *Human papilloma virus* (HPV) serviks kanserinin ana nedenidir ve tüm serviks kanserlerinin %90'ından fazlasında pozitif bulunmaktadır. (2-5) HPV nin invaziv kansere yol açması prekanseröz lezyonlar üzerinden olmakta ve uzun bir zaman gerekmektedir. Bu nedenle HPV tarama programları ile invaziv kanser gelişmeden gerekli önlemler alınabilmektedir (6). Servikal kanser ve prekürsör lezyonları ile ilişkisine bağlı olarak yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Yüksek riskli HPV ler tip 16,18, 31, 33 ,34 ,35 ,39 ,45 ,51 ,52 ,56 ,58 ,59 ,66 ,68 ve 70 dir. ( 7 ) Ulusal rehberlerde ; HPV tip 16 ve 18 pozitif saptandığı veya diğer yüksek riskli subtiplere servikal

smear materyalinde atipik değişikliklerin eşlik ettiği durumlarda hastalara tanı amaçlı kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir.

Biz bu çalışmamızda “Ulusal HPV tarama programı” kapsamında servikste HPV pozitifliği saptanan ve bu nedenle kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarını geriye yönelik olarak değerlendirmeyi ve HPV tipleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya; Çorum ili genelinde 1 ocak 2016- 31 aralık 2017 yılları arasında ulusal tarama programı kapsamında yüksek riskli HPV DNA pozitifliği saptanması nedeni ile Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kolposkopi

eşliğinde servikal biyopsi örnekleme yapılan hastaların tamamı dahil edildi. Hastaların HPV subtipleri Çorum ili sağlık müdürlüğü kanser birimi ile resmi yazışmalar yapılarak belirlendi ve HPV 16, 18 ve diğer olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Hastalara ait servikal biyopsilerin histopatolojik sonuçları patoloji raporları üzerinden belirlendi. Servikal biyopsilerin histopatolojik sonuçları düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon/ LSIL (CIN I) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon /HSIL (CIN II/III) ve doğal olmak üzere üç kategoriye ayrıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normallik sağlanmadığı görüldü ve grup ortalamaları karşılaştırmaları için Kruskal Wallis testi kullanılmış olup verilerin sonuçları ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum ile yüzde şeklinde gösterildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $P < 0,05$  kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS programı 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) versiyonu kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Hitit Üniversitesi girişimsel olmayan etik kuruldan 2018-122 karar numarası ile alındı.

## BULGULAR

Ulusal kanser tarama programı kapsamında Çorum ili genelinde 2016 -2017 yılları arasında toplam 23.010 kadında HPV DNA taraması gerçekleştirildi .817 (%3.5) kadında HPV DNA pozitif olarak saptandı ve 212 (%25.9) hastadan kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi alındı.Bu hastalarda HPV subtip dağılımı HPV 16,18 ve HPV diğerde sırası ile 126,13 ve 73 idi (Tablo 1).

HPV 16 pozitifliği saptanan 126 hastanın servikal biyopsi sonucunda 39 (%31) hastada HSIL, 40 (%32) hastada LSIL saptanırken, 47 (%37) hastada ise displazi saptanmadı. HPV 18 pozitifliği saptanan 13 hastanın kolposkopik biyopsi sonucunda 6 (%46) hastada HSIL, 3 (%24) hastada LSIL saptanırken 4 (%30) hastada ise displazi saptanmadı. HPV diğer pozitifliği saptanan 73 hastanın kolposkopik biyopsi sonucunda 11 (%15) hastada HSIL, 20 (%28) hastada LSIL saptanırken 42 (%57) hastada ise displazi saptanmadı. (Tablo 1) LSIL veya HSIL ayrımı yapmaksızın displazi saptanma yüzdesi HPV 16, 18 ve HPV diğerde sırası ile 79 (%63) , 9 (%70) , 31 (%43) idi (Tablo 1).

HSIL saptanan hastaların yaş ortalamaları HPV 16, 18 ve HPV diğer gruplarında sırası ile 44 ( $\pm 10.18$ ) , 43

**Tablo 1.** HPV Tiplerine göre kolposkopik biyopsilerin histopatolojik sonuçları

	İnflamasyon	LSIL	HSIL	Displazi (HSIL+LSIL)
HPV tip 16 n=126 ( %100 )	47 (%37)	40 (%32)	39 (%31)	79 (%63)
HPV tip 18 n=13 ( %100 )	4 (%30)	3 (%24)	6 (%46)	9 (%70)
HPV diğer n=73 ( %100 )	42 (%57)	20 (%28)	11 (%15)	31 (%43)
Total n=212 ( %100 )	93 (%44)	63 (%30)	56 (%26)	119 (%56)

Kullanılan sayılar hasta sayısını ve yüzdeleri göstermektedir.

( $\pm 10.07$ ) ve 46 ( $\pm 9.34$ ) yaş olarak belirlendi. HPV 16 ve 18 saptanan hastaların yaş ortalamaları daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LSIL saptanan hastaların yaş ortalamaları ise HPV 16, 18 ve HPV diğer gruplarında sırası ile 46 ( $\pm 9.88$ ), 49 ( $\pm 10.07$ ) ve 45 ( $\pm 8.84$ ) yaş olarak belirlendi ve bu üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.396$ ) (Tablo 2)

LSIL saptanan hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında HPV 16 ve HPV diğerde en fazla hasta 40-49 yaş aralığında iken, HPV 18 de ise 50-59 yaş aralığında idi. (Grafik 1) HSIL saptanan hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında ise HPV 16 ve HPV diğerde en fazla hasta 30-39 yaş aralığında iken, HPV 18 de ise 40-49 yaş aralığında idi (Grafik 1). HPV subtip ayrımı yapılmaksızın hastalar yaş aralığına göre dağıtıldığında LSIL saptanan hastaların %33'ü

40-49 yaş aralığında saptanırken, HSIL saptanan hastaların %39'u 30-39 yaş aralığında idi (Grafik 1). LSIL/HSIL ve subtip ayrımı yapılmaksızın hastalar yaş aralığında göre dağıtıldığında displazi saptanan hastaların %34'ü 30-39 yaş aralığında iken %10 u , 60-65 yaş aralığında idi. (%10) (Tablo 3)

Kolposkopik biyopsi işlemleri yaş aralıklarına göre dağıtıldığında 79 hasta ile en sık kolposkopik biyopsi işlemi 30-39 yaş aralığındaki hastalara yapılmıştır. LSIL saptanma yüzdesi karşılaştırıldığında subtip ayrımı yapılmaksızın LSIL vakalarının %38 ile 50-59 yaş aralığında saptanmıştır. HSIL saptanan vakaların %32'si 60-65 yaş aralığındadır (Grafik 1 ). LSIL/HSIL ayrımı yapılmaksızın displazinin en yüksek yüzde ile saptandığı yaş aralığı %68 ile 60-65 yaş aralığıdır ve displazi saptanma yüzdesi yaş ile giderek artmaktadır (Grafik 1).

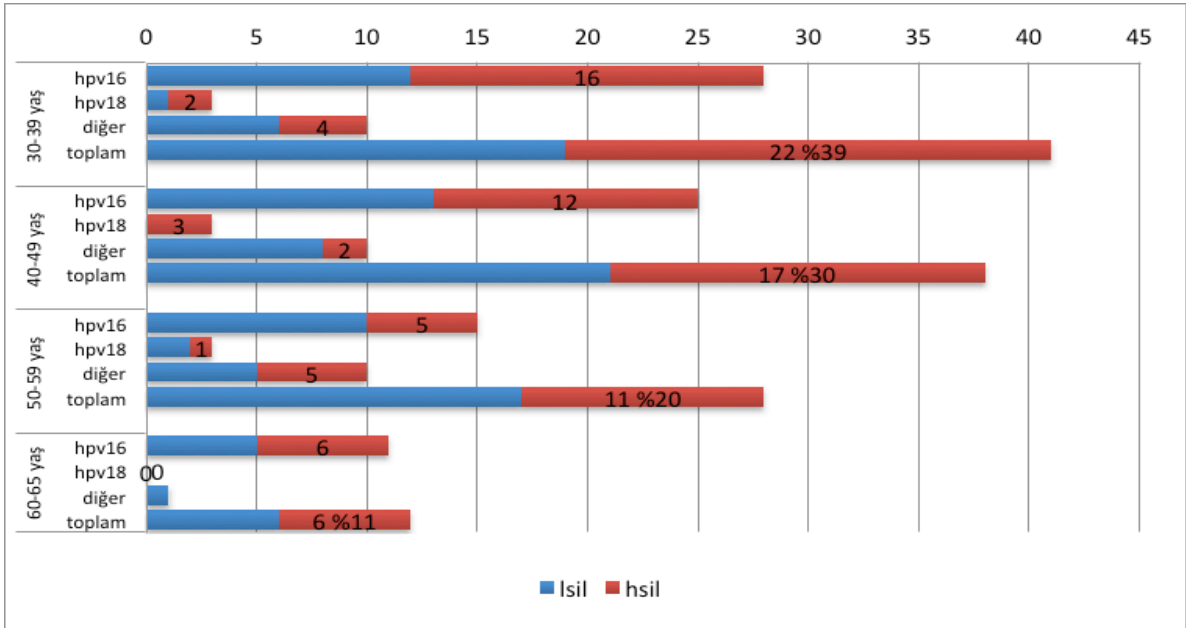
Tablo 2. Displazi saptanan Hastaların yaş ortalamalarının HPV tiplerine göre karşılaştırılması

	LSIL	HSIL
HPV 16	Min:30 Mak:62 Ort:46.18 ( $\pm 9.88$ )  Ortanca:45	Min:31 Mak:65 Ort:44.54 ( $\pm 10.18$ )  Ortanca:42
HPV 18	Min:39 Mak:59 Ort:49.64 ( $\pm 10.07$ )  Ortanca:51	Min:35 Max:52 Ort:43 ( $\pm 10.07$ )  Ortanca:45
HPV Diğer	Min:31 Mak:62 Ort:45.05 ( $\pm 8.84$ )  Min:31 Mak:62 Ortanca:45	Min:33 Mak:57 Ort:46.55 ( $\pm 9.34$ )  Min:33 Mak:57 Ortanca:46
P değeri *	0.396	0.643

\*Kruskal wallis testi min:Minimum Mak:Maksimum

Tablo 3. LSIL/HSIL ayrımı yapılmadan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	30-39 yaş	40-49 yaş	50-59 yaş	60-65 yaş
LSIL/HSIL	41 (% 34)	38 (%32)	28 (%24)	12 (%10)
N=119				



Grafik 1. HSIL ve LSIL saptanan hasta sayılarının yaş aralıklarına göre dağılımı

## TARTIŞMA

HPV tüm dünyada en sık rastlanan seksüel geçişli hastalıklardan biri olup önemli bir toplum sağlığı sorunudur. HPV'nin 200'den fazla subtipi tanımlanmıştır. Servikal kanser ve prekürsör lezyonları ile ilişkisine bağlı olarak yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Yüksek riskli HPV ler tip 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 ve 70 dir (7). Tüm dünyada ve Türkiye'de HPV DNA taramalarında en sık rastlanan HPV subtipi tip 16

dır ( 8-16 ). Bizim çalışmamızda da kolposkopi yapılan 212 hastanın 126'sı (%59 ) HPV 16 pozitif hastalardan oluşmakta idi. Bunun nedeni hem HPV tip 16'nın en sık saptanan tip olması hem de tedavi rehberlerde HPV 16 ve 18 saptandığında doğrudan kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmasının önerilmesi olabilir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hastalardaki viral yük direk olarak displazinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Kantitatif tip PCR ile yapılan çalışmalarda HPV tip 16,18, 31, 33 ve 45'in diğer tiplere göre

çok daha fazla miktarda viral yük oluşturduğu saptanmıştır. Bu subtipler ile enfekte olan hastalarda displazi görülme riski ve displazinin şiddeti daha fazla olmaktadır (17, 18). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bilgiyi destekler nitelikte olup HPV 16 ve 18 saptanan hastaların biyopsilerinde HSIL saptanma oranı diğer HPV subtiplerine oranla çok daha fazladır (Tablo 1). Yani HPV 16 ve 18 diğer tiplerden daha fazla miktarda HSIL'ye neden olmakta bunun nedeni de bu subtiplerin viral yükünün daha fazla olması ve sonuç olarak da hastalığın daha ağır seyretmesi olabilir.

Servikal displazi ve kanserin gelişiminde HPV subtipi kadar önemli olan bir diğer faktörde yaştır (19,20). Servikal displazilerin büyük çoğunluğu skuamokolumnar bileşmeden başlamaktadır. Bu bölgedeki metaplastik değişiklik HPV enfeksiyonu için önemli risk oluşturmaktadır. Skuamokolumnar bileşkedeki metaplastik değişiklikler puberte ve ilk hamilelikte en fazladır. Bu nedenle HPV enfeksiyonun bulaşının en sık yaşandığı yaş aralığı 18-30 dur. 30 yaşından sonra ise bulaş riski giderek azalmaktadır. Servikal kanser görülme sıklığı ise 35 yaşından sonra pik yapmaktadır (7). Bunun nedeni ise HPV nin displaziye neden olması için uzun bir süreye ihtiyaç duymasıdır. Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması subtiplere göre karşılaştırıldığında LSIL ve HSIL saptanan hastaların yaş ortalamalarının 4. dekatta olduğu ve üç grup arasında da istatistiksel olarak bir fark saptanmadığı görüldü ( Tablo 2).

HPV enfeksiyonu her yaşta görülebilmekle birlikte Türkiye'de en sık görülme yaşı 30-39 yaş aralığıdır. Murat G ve ark ile Mehmet K. ve ark yaptıkları çalışmalarda da en sık pozitiflik saptanan yaş aralığı 30-39 olarak saptanmış olup yaklaşık %4.2 civarındadır. HPV pozitifliği oranı yaş ilerledikçe azalmakta olup 60-65 yaş aralığında % 3 civarına inmektedir (8, 9). Bizim çalışmamızda da LSIL ve HSIL saptanan hastalar dekatlara göre dağıtıldığında displazinin 30-39 yaş aralığında %39 oranında olduğu ve yaş ilerledikçe

hasta sayısının azaldığı görülmüştür (Tablo 2, Grafik 1). Bunun nedeni HPV pozitifliğinin en sık bu yaş grubunda saptanması ve yaş ile birlikte giderek azalması dolayısıyla da bu yaş grubundaki hastalara daha fazla kolposkopi yapılması olarak değerlendirilmiştir. Servikal kanser veya displazi gelişimi için yüksek riskli HPV varlığı ve yaşın dışında diğer bir önemli risk faktörü de virüsün vücutta bulunma süresidir. HPV virüsü servikte bazal hücrelerde replike olmakta ve displazi ortaya çıkarması için uzun bir latent süreye ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle displazilerin ve invaziv karisnomların çoğunluğu 35 yaş sonrasında görülmektedir (19, 20). Bizim çalışmamızda da kolposkopi yapılan hastaların sayısı 3. ve 4. dekatta en fazla iken ,hastalarda displazi saptanma yüzdesi ise yaş ile birlikte artmaktadır. 30-39 yaş aralığında, kolposkopik biyopsilerde displazi (LSIL+HSIL) %52 oranında saptanırken bu oran yaş ile birlikte artarak 60-65 yaş aralığında % 68 e ulaşmaktadır (Grafik 1). Yani toplumda HPV insidansı yaş ilerledikçe azalırken, HPV saptanan hastaların biyopsilerinde displazi saptanma oranı yaş ilerledikçe artmaktadır.

HPV tarama testleri erken teşhis için çok önemli olmakla birlikte sekonder profilaktik yöntemlerdir; yani var olan enfeksiyonu erken teşhis edip invaziv kansere yol açmadan tedavi edilmesi hedeflenmektedir. HPV enfeksiyonunda primer korunmada en etkili yöntem HPV aşısıdır. HPV aşısının var olan enfeksiyona sahip kişilerde etkili olmadığı ancak henüz enfeksiyon ile karşılaşmamış kişilerde ise büyük oranda profilaktik olduğu belirtilmektedir (21). Amerikan bağışıklama uygulamaları danışma komitesi (ACIP) kız çocuklarının 11-12 yaşlarında rutin olarak HPV aşılmasını önermektedir (22). Çalışmamızda elde edilen ve Türkiye'deki diğer veriler ile de benzerlik gösteren % 3.5 lik HPV pozitiflik oranı da göz önüne alındığında HPV aşısının önemi daha da anlaşılmaktadır (8).

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol* 2016;68(1):73-84.
3. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis* 2017 Jan 31;17(1):107. doi: 10.1186/s12879-017-2223-1.
4. Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, Moriya T, Mikami Y, Iihara K, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2017 Mar;27(3):523-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000898.
5. Fernandez AF, Rosales C, Lopez-Nieva P, Graña O, Ballestar E, Roperio S, et al. The dynamic DNA methylomes of double-stranded DNA viruses associated with human cancer. *Genome Res* 2009 Mar;19(3):438-51. doi: 10.1101/gr.083550.108.
6. Ghosh S, Seth S, Paul J, Rahman R, Chattopadhyay S, Bhadra D, et al. Evaluation of Pap smear ,high risk HPV DNA testing in detection of cervical neoplasia with colposcopy guided or conventional biopsy as gold standard.int J Healthcare Biomed Res 2014;2(2) :192-7.
7. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003 Jan;16(1):1-17. Review. PubMed PMID: 12525422.
8. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, ve ark. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer* 2018 May 1;142(9):1952-8. doi: 10.1002/ijc.31212. Epub 2017 Dec 23.
9. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, Nayki UA, Nayki C, Ata N, 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. doi: 10.5114/wo.2017.69591. Epub 2017 Sep 29.
10. Zhao XL, Hu SY, Zhang Q, Dong L, Feng RM, Han R, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. *J Gynecol Oncol* 2017 Jul;28(4):e30. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e30.
11. Dinc B, Rota S, Onan A, Bozdayi G, Taskiran C, Biri A, ve ark. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010 Jan-Feb;14(1):19-23.
12. Luo HX, Du H, Liu ZH, Zhang LJ, Wang C, Wu RF. Evaluation of CIN2+ /CIN3+ risk of different HPV subtypes infection combined with abnormal cytology status. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018 Mar 23;40(3):232-8. doi: 10.3760/cma.j.isn.0253-3766.2018.03.015. Chinese.
13. Xiaolin L, Xiaojie W, Feiyun Z, Haiyan Z, Xuejie Z, Jianqin Y. Comparison of human papillomavirus genotype distributions in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Biomedical Research* 2017; 28 (5):2284-9.
14. Tezcan S, Ozgur D, Ulger M, Aslan G, Gurses I, Serin MS, ve ark. Human papillomavirus genotype distribution and E6/E7 oncogene expression in Turkish women with cervical cytological findings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(9):3997-4003.
15. de Oliveira GR, Vieira VC, Ávila EC, Finger-Jardim F, Caldeira TD, Gatti FA, et al. Human papillomavirus type distribution and HPV16 intratype diversity in southern Brazil in women with and without cervical lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017 Jul;112(7):492-8. doi: 10.1590/0074-02760160530.

16. Li K, Yin R, Li Q, Wang D. Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in Western China. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jul;96(29):e7304. doi: 10.1097/MD.0000000000007304.
17. Bedell MA, Hudson JB, Golub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, et al . Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991; 65:2254-60.
18. zur Hausen, H. Human genital cancer: synergism between two virus infections and or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982 ii:1370-2.
19. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am. J Obstet Gynecol* 2000; 182:257-64.
20. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg S, Vermund H, Deltovitz JA, et al. Landesman. Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex. Transm. Dis.* 1996;23:333-41.
21. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol* 2017;3:635-57.
22. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes and Control* 2002; 13: 839-46.