

Normal Servikal Sitolojili Kadınlarda Yüksek Riskli Human Papillomavirus Sıklığı ve Tip 16/18 Dağılımı: Tek Merkez Çalışma

The Prevalence and Distribution of High Risk Human Papilloma Virus Infection from Turkish Women with Normal Cytology: A Single Center Study

Hatice ŞENELDİR¹  Beyda GÜMÜŞTAŞ²  Gülsüm GÜNHAN²  Feride Ebrar KILLI² 
Berivan OZAN²  İsmail CANBAŞ²  Deryagül SEVİNDİ² 

ÖZ

Amaç: Serviks kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanser türlerinden biridir. Serviks kanserinin Human Papilloma virüs (HPV) ile ilişkisi kanıtlanmış olup hastaların tamamına yakınında HPV DNA varlığı gösterilmiştir.

Çalışmadaki amacımız; normal servikal sitolojili kadınlarda yaşlara göre yüksek riskli HPV (hrHPV) sıklığını ve tip 16/18 dağılımını araştırmak ve diğer çalışmalarla karşılaştırmasını yapmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.10.2018-01.10.2020 tarihleri arasında, servikal sitolojisi malignite açısından negatif ve hrHPV DNA incelemesi yapılmış 4212 servikal sitolojik materyal retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular, yaşlarına göre 21-24 yaş, 25-29 yaş, 30-44 yaş, 45-54 ve 55-65 yaş olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Gruplar hrHPV pozitifliği ve tip 16/18 dağılımı açısından analiz edildi.

Bulgular: Toplam 4212 olgunun 494'ünde (%11.73) hrHPV pozitifliği saptandı. Grup 1 (21-24 yaş), grup 2 (25-29 yaş), grup 3 (30-44 yaş), grup 4 (45-54 yaş) ve grup 5 (55-65 yaş) hrHPV pozitiflik oranı sırası ile %31.97, %16.83, %18.34, %11.29, %8.73 ve %10.18 olarak bulundu.

HrHPV pozitifliği açısından Grup 1 ve 2 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$).

HPV tip 16 pozitifliği açısından Grup 1 ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$), grup 2, 3, 4 ve 5 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Sonuç: Meta analiz çalışmalarına göre; normal sitolojili kadınlarda yaklaşık %6.6 oranında hrHPV pozitifliği bildirilmiştir. Bu oran düşük-orta sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda daha sık olmak üzere %1.4 ile %25.6 arasında değişmektedir. Bu çalışmada da yaş gruplarından bağımsız bu oran %11.73 olarak saptanmış literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: hrHPV; normal sitoloji; serviks; tip16/18

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the prevalence and age distribution of high risk human papilloma virus (hrHPV) infection from Turkish women with normal cytology.

Materials and Methods: Our study population consisted of 4212 women with normal cytology and adequate hrHPV molecular testing. The cases were divided into 5 groups according to their age ranges as 21-25 years old, 25-29 years old, 30-44 years old, 45-54, and 55-65 years old. Groups were compared with hrHPV positivity and type 16/18 positivity.

Results: Hr HPV was detected in 494 (11.73 %) of 4212 cases. The positivity of hr HPV were 31.97% in group 1 (21-24 years), 18.34% in group 2 (25-29 years), 11.29% in group 3 (30-44 years), 8.73% in group 4 (45-54 years), and 10.18% in group 5 (55-65 years). There was statistically significant difference in the rates of hrHPV between group 1 and the other groups ($p < 0.05$). There was statistically significant difference in the rates of hrHPV of group 2 and the other groups ($p < 0.05$). There was statistically significant difference in the rates of type 16 between groups 1 and the other groups ($p < 0.05$).

Conclusion: According to meta-analysis studies, hrHPV positivity has been reported in approximately 6.6% of women with normal cytology. This rate varies between 1.4% and 25.6%, being more frequent in societies with low-middle socioeconomic status. In this study, this rate was found to be 11.73% independent of age groups and was found to be consistent with the literature.

Keywords: cervix; hrHPV; normal cytology; type 16/18

Gönderilme tarihi: 12.01.2023; Kabul edilme tarihi: 10.08.2023

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Hatice Şeneldir, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

e-posta: hkodabas@yahoo.com

Makaleye atf için: Şeneldir H, Gümüştas B, Günhan G, Kılı FE, Ozan B, Canbaş İ, Sevindi D. Normal servikal sitolojili kadınlarda yüksek riskli human papillomavirus sıklığı ve tip 16/18 dağılımı: tek merkez çalışma. Ahi Evran Med J. 2024;8(1):29-34. DOI: 10.46332/aemj.1232937

GİRİŞ

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlarda görülme sıklığı ve mortalite açısından dördüncü sırada yer alan bir kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 600.000 yeni vaka tanımlanmakta ve 300.000'den fazla kadın da bu sebeple hayatını kaybetmektedir.¹⁻² Yeni servikal kanser vakalarının %90'dan fazlası gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmakta ve vakaların yaklaşık % 50'si kaybedilmektedir.²

Epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için majör risk faktörünün human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu olduğunu göstermiştir.² Serviks kanseri olgularının neredeyse tümünden (% 95'den fazlası) HPV DNA/RNA'sı izole edilebilmektedir. Bu nedenle serviks kanseri sıklığında azalma HPV enfeksiyonunun tanınması, önlenmesi ve tedavi edilmesi ile mümkündür.² Özellikle tarama programları ile sıklıkla asemptomatik olan prekürsör lezyonlar tanınmakta ve etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir.²

Bununla birlikte prekürsör lezyonlar henüz oluşmadan normal servikal sitolojili kadınlarda da HPV pozitifliği saptanabilmektedir. Güncel Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) kılavuzlarına göre yüksek riskli HPV (hrHPV) pozitifliği olan sitolojisi normal olan hastaların yönetimi farklılık gösterebilmektedir. Olgular, hrHPV test sonuçlarına göre kolposkopiye yönlendirilebilir veya bir yıl sonra hrHPV testi tekrar istenebilir.³ Türkiye'de hrHPV pozitifliği olan normal sitolojili kadınların sıklığı ile ilgili veri sağlayan bazı çalışmalar mevcuttur. HrHPV prevalansını, İnal ve ark. %1.5,4 Akçalı ve ark. %8.5,5 Tezcan ve ark. %18.9,6 Şahiner ve ark. %19.7,7 Yüce ve ark. %21.48 olarak bildirmişlerdir. Katalan Onkoloji Enstitüsü ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, HPV ve Kanser Bilgi Merkezi (ICO/IARC) 2023 verilerine göre, normal sitolojiye sahip Türk kadınları arasında hrHPV prevalansı %1.5 ila %32.1, HPV tip 16/18 prevalansı ise %4.2 olarak rapor edilmiştir.⁹

Bu çalışmadaki amacımız; bölgemizde servikal sitolojisi normal olan kadınlarda hrHPV sıklığını ve tip 16/18 dağılımını yaşlara göre araştırmak ve benzer diğer çalışmalarla karşılaştırmasını yapmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.10.2018-01.10.2020 tarihleri arasında, servikal sitolojisi malignite açısından negatif olan ve hrHPV DNA inceleme-si yapılmış toplam 4447 adet servikal sitolojik materyal patoloji raporları üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 21-65 yaş arası, 2014 Bethesda Sistemine göre yeterlilik kriterlerine uyan ve malignite açısından negatif tanısı alan, hrHPV DNA inceleme-si yapılmış ve yeterli sonuç elde edilmiş olgular dahil edildi. Yaşı 21'den küçük, 65'den büyük, yeterlilik kriterlerine uymayan yetersiz sitolojili ve hrHPV DNA çalışması yapılmış ancak yeterli sonuç elde edilememiş olan olgular dışlandı. Sonuç olarak 4212 adet servikal sitolojik materyal çalışmaya alındı.

Servikal sitolojik örnekler, sıvı bazlı sitoloji (ThinPrep Pap Test) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Kalan koruyucu solüsyonlarından Roche marka Cobas4800 System Liquid Cytology Preparation Kit kullanılarak DNA izolasyonu ve Real Time PCR yöntemiyle HPV DNA genotiplendirmesi yapılmıştır. Bu test HPV DNA genotip 16, Genotip 18 ve "diğer" başlığı altında HPV DNA HR (yüksek risk) Genotiplerini (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) saptamaktadır. Olgular, yaşlarına göre 21-24, 25-29, 30-44, 45-54 ve 55-65 olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Gruplar hrHPV pozitifliği ve tip 16/18 dağılımı açısından analiz edilerek karşılaştırıldı.

Çalışmamız için S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (tarih 02.12.2020 ve sayı 2020/0723).

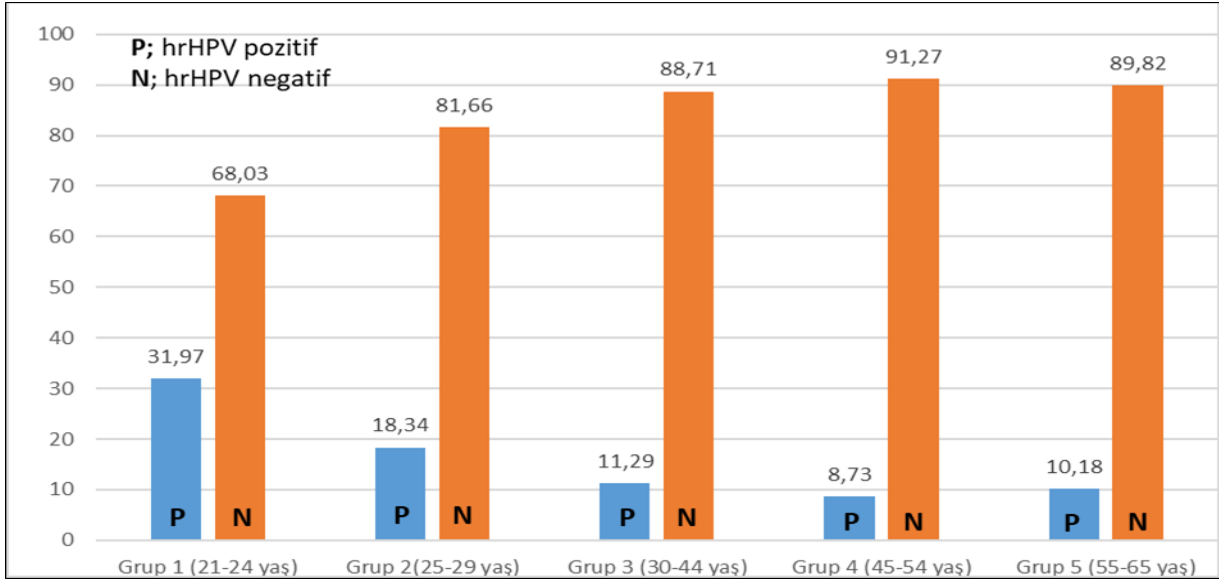
İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS versiyon 22 yazılımı (IBM, New York City, New York), çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, ortanca değer, grup dağılım ve yüzdeleri) ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında "Pearson Chi-Square" Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi (Şekil 1).

BULGULAR

Olguların yaşları 21 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama değer 51.50, ortanca değer 43 olarak bulundu. Toplam 4212 olgunun 147'si (%3.50) 21-24, 338'i (%8.02) 25-29, 2072'si (%49.19) 30-44, 1203'ü (%28.56) 45-54, 452'si (%10.73) 55-65 yaş aralığında idi (Tablo 1).

Olguların 494'ünde (%11.73) hrHPV pozitifliği saptandı. Grup 1 (21-24 yaş), grup 2 (25-29 yaş), grup 3 (30-44 yaş), grup 4 (45-54 yaş) ve grup 5'in (55-65 yaş) hrHPV pozitiflik oranı sırası ile %31.97, %18.34, %11.29, %8.73 ve %10.18 olarak bulundu (Şekil 1). Genel HPV durumları, tip 16 ve 18 dağılımları Tablo 2'de belirtilmiştir.



Şekil 1. Yaş gruplarına göre pozitif ve negatif hrHPV dağılımı.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre olgu sayılarının dağılımı.

Grup	Olgu Sayısı (n/%)
Grup 1 (21-24)	147 (%3.50)
Grup 2 (25-29)	338 (%8.02)
Grup 3 (30-44)	2072 (%49.19)
Grup 4 (45-54)	1203 (%28.56)
Grup 5 (55-65)	452 (%10.73)
Toplam	4212 (%100)

HrHPV pozitifliği açısından Grup 1 ile diğer tüm gruplar (2,3,4,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.00095$, $p<0.00001$, $p<0.00001$, $p<0.00001$ sırasıyla).

HrHPV pozitifliği açısından Grup 2 ile diğer tüm gruplar (1,3,4,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.00095$, $p=0.000251$, $p<0.00001$, $p=0.000948$ sırasıyla).

HrHPV pozitifliği açısından grup 3 ile 5 arasında ve grup 4 ile 5 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0.493478$, $p=0.361762$ sırasıyla).

HPV tip 16 pozitifliği açısından Grup 1 ve diğer tüm gruplar (2,3,4,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta ($p=0.000105$, $p<0.00001$, $p<0.00001$, $p<0.00001$ sırasıyla), grup 2, 3, 4 ve 5 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

HPV tip 18 pozitifliği açısından Grup 1 ve diğer tüm gruplar (2,3,4,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta ($p=0.005002$, $p<0.00001$, $p<0.00001$, $p=0.001229$), grup 2, 3, 4 ve 5 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre genel hr HPV durumları, tip 16 ve 18 dağılımları.

Gruplar (yaş aralığı)	HPV (genel) Pozitif n (%)	HPV (genel) Negatif n (%)	HPV Other Pozitif n (%)	HPV Other Negatif n (%)	Tip 16 Pozitif n (%)	Tip 16 Negatif n (%)	Tip 18 Pozitif n (%)	Tip 18 Negatif n (%)
Grup 1 (21-24)	47/147 (%31.97)	100/147 (%68.03)	33/147 (%22.45)	114/147 (%77.55)	19/147 (%12.93)	128/147 (%87.07)	9/147 (%6.12)	138/147 (%93.88)
Grup 2 (25-29)	62/338 (%18.34)	276/338 (%81.66)	54/338 (%15.98)	284/338 (%84.02)	12/338 (%3.55)	326/338 (%96.45)	5/338 (%1.48)	333/338 (%98.52)
Grup 3 (30-44)	234/2072 (%11.29)	1838/2072 (%88.71)	195/2072 (%9.41)	1877/2072 (%90.59)	59/2072 (%2.85)	2013/2072 (%97.15)	17/2072 (%0.82)	2055/2072 (%99.18)
Grup 4 (45-54)	105/1203 (%8.73)	1098/1203 (%91.27)	86/1203 (%7.15)	1117/1203 (%92.85)	24/1203 (%1.9)	1179/1203 (%98)	9/1203 (%0.75)	1194/1203 (%99.25)
Grup 5 (55-65)	46/452 (%10.18)	406/452 (%89.82)	34/452 (%7.52)	418/452 (%92.48)	14/452 (%3.1)	438/452 (%96.9)	6/452 (%1.33)	446/452 (%98.67)
Toplam	494/4212 (%11.73)	3718/4212 (%88.27)	401/4212 (%9.54)	3811/4212 (%90.46)	127/4212 (%3.04)	4085/4212 (%96.96)	46/4212 (%1.09)	4166/4212 (%98.91)

HrHPV; High risk human papilloma virüs.

TARTIŞMA

Serviks kanserinin insidans ve mortalite oranları tüm dünyada coğrafi farklılıklar göstermektedir.¹⁻² En yüksek bölgesel insidans ve ölüm oranı Güney ve Doğu Afrika, Güneydoğu Asya ve Güney Amerika ülkelerinde görülmektedir.¹ Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Asya ise 7 ila 10 kat daha düşük insidans oranına sahiptir.¹ Türkiye, serviks kanseri açısından kadınlarda görülen kanserler arasında yaklaşık dokuzuncu sırada olması nedeni ile düşük insidanslı ülkeler grubunda yer almaktadır.¹⁰

Yüksek riskli HPV enfeksiyonu servikal kanser gelişimindeki ana etiyolojik ajandır.² Özellikle yüksek riskli HPV tipleri olarak bilinen 16, 18, 31, 45 tüm serviks kanseri hastalarının %80'inde bulunmaktadır.¹¹ HPV enfeksiyonunun başlangıcı ile kanser gelişimi arasında uzun bir latent dönemin bulunması nedeniyle öncül lezyonlar veya kanserler tarama programlarıyla erken evrelerde saptanabilmektedir. Bu nedenle servikal kanser taramasında temel olarak servikal sitoloji incelemesi yapılmakta ve HPV testleri kullanılmaktadır. Hasta yönetimi; olgunun yaşına, sitolojik inceleme, hrHPV ve tip 16/18 sonuçlarına göre planlanmaktadır.¹²

On bir farklı ülkenin (Nijerya, Hindistan, Vietnam, Tayland, Kore, Kolombiya, Arjantin, Şili, Hollanda, İtalya ve İspanya) 13 ayrı bölgesindeki genel popülasyondaki kadınlardan rastgele seçilerek yapılan meta analiz çalışmalarına göre normal sitolojili kadınlarda yaklaşık % 6.6 oranında hrHPV pozitifliği bildirilmiştir. Bu oran düşük-orta

sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda daha sık olmak üzere %1.4 ile % 25.6 arasında farklılık göstermektedir.¹¹ Bu çalışmada da yaş gruplarından bağımsız olarak bu oran %11.73 olarak saptanmış olup literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Literatürde yaş gruplarına göre olan dağılımda 25 yaş altı kadınlarda en yüksek hrHPV pozitifliği saptanırken 35 yaş altındaki kadınlarda da yüksek hrHPV pozitifliği görülmüştür.¹¹ HrHPV prevalansı 35-44 yaş grubunda azalmış, 45-54 yaş ve daha ileri yaş grubunda ise tekrar artış göstermiştir.¹¹ Bu çalışmada da yaş gruplarına göre; 25 yaş altı kadınlarda en yüksek hrHPV pozitifliği, 29 yaş altı kadınlarda yüksek hrHPV pozitifliği, 45-54 yaş arasında en düşük hrHPV pozitifliği saptanmış olup 54-65 yaş arasında tekrar hafif bir artış gözlenmiştir.

Sanjose ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasına göre hrHPV ile enfekte olan kadınların %23.3'ünün tip 16, %8.5'inin tip 18 ile enfekte olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde 494 hrHPV pozitif olgunun %25.70'i tip 16, %9.31'i tip 18 pozitifliği göstermiştir. Ayrıca 21-24 yaş arası kadınlarda tip 16 ve 18 pozitifliği diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Türkiye'de 2014 yılından itibaren hrHPV tabanlı organize tarama programları uygulanmaya başlanmış ve bu verilerden elde edilen ilk sonuçlara göre bir milyon kadın taramaya alınmıştır. Bu çalışmada hrHPV pozitif olguların % 66.7'sinde sitolojik olarak benign özellikler saptandığı

gösterilmiştir.¹⁰ Türk popülasyonunda normal sitolojili olgularda HPV oranı Dursun ve arkadaşlarının çok merkezli ve 6388 vakalık çalışmasında %27, 2013'te Akyar ve arkadaşlarının çalışmasında %17.7, Eren F. ve arkadaşlarının çalışmasında % 34, Erdoğan tarafından yapılan çalışmada %16.7 olarak bulunmuştur.¹³⁻¹⁶ Bu çalışmadaki sonuçlar da ulusal çalışmalara benzer şekilde toplumumuzda sanıldığı gibi aksine yüksek oranda HPV taşıyıcılığı olduğunu, nüfus dağılımının heterojenitesini göstermekte ve tarama yöntemlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar sözkonusudur. Tek merkezli ve hastane bazlı bir çalışma olması, nisbeten sosyoekonomik düzeyi yüksek bir çevreye ait hasta popülasyonunun olması toplumun tümünü temsil edebilme açısından sınırlılık oluşturmuş olabilir. Veriler hastane kayıtlarından oluşturulmuştur. Bu kişiler sağlık sorunu olan veya benzeri bir sebeple hastaneye başvuran kişilerdir. Bu nedenle çalışma toplum taraması niteliğinde değildir.

HPV enfeksiyonu açısından en önemli risk faktörü seksüel aktivitedir. Erkek ve kadınlarda HPV bulaşma riskinin partner sayısı, ilk seksüel ilişkinin erken yaşta olması, seksüel temasla bulaşan diğer hastalıkların varlığı ile arttığı bilinmektedir.² Aynı zamanda düşük sosyoekonomik durum, kötü hijyenik koşullar, sigara içilmesi, ilk gebelik yaşının erken olması, ırk, immunsupresyon, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörlerin de servikal neoplazi riskini artırdığı bildirilmiştir.² Bu çalışmada da genç kadınlarda daha yüksek olarak saptanan HPV prevalansının başta partner çeşitliliği olmak üzere yaşam şekillerindeki ve tercihlerdeki değişiklikler ile birlikte, tarama ya da erken tanı için sağlık kuruluşlarına başvurma oranının artışı ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.¹⁷ Ayrıca bu çalışmadaki gibi hrHPV ve tip 16 için, 55-65 yaş arasında görülen ikinci pikin nedeninin de kadınlarda gebe kalma endişesinin azalması veya ortadan kalkması olarak değerlendirilebileceğini öngörmekteyiz.¹⁷

HPV enfeksiyonundan korunmayı sağlayacak profilaktik HPV aşılarının topluma sunulması ve bu konuda toplumun bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.¹² Ülkemizde, HPV için ulusal bir aşılama programı bulunmamaktadır. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği HPV aşısını önermektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalar daha çok HPV aşısı farkındalık oluşturma ve genel tutum çalışmalarıdır.¹⁶

Sonuç olarak, ülkemizdeki hrHPV sıklığının ve yaş dağılımının diğer toplumlardakine benzer olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizdeki gerçek HPV prevalansı ve tiplerinin belirlenebilmesi için toplum tabanlı geniş sayıda hasta içeren serilere ve bilinçlenme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisinde olduğu gibi, ülkemizde de aşılama çalışmaları, tarama testlerinin yaygınlaştırılması ve prekanseröz lezyonların tanınması ile serviks kanserinin elimine edilmesinin mümkün olabileceğini öngörmekteyiz.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Çalışmamız 20-21 Mart 2021 tarihinde gerçekleşen 2021 MEDJR CONGRESS'de çevrim içi sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (02.12.2020 tarih ve 2020/0723 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: HŞ. Veri toplama/İşleme: HŞ, BG, GG, FEK, BO, İC, DS. Veri analizi ve yorumlama: HŞ, BG, GG, FEK, BO, İC, DS. Literatür taraması: HŞ, BG, GG, FEK, BO, İC, DS. Yazım: HŞ. Gözden geçirme ve düzeltme: HŞ.

KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3): 209-249.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):e191-e203.
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus

- Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131.
4. Inal MM, Köse S, Yildirim Y, et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2007;17(6):1266-1270.
 5. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu A R, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2013;14(1): 503-506.
 6. Tezcan S, Ozgur D, Ulger M, et al. Human papillomavirus genotype distribution and E6/E7 oncogene expression in Turkish women with cervical cytological findings. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2014;15(9):3997-4003.
 7. Şahiner F, Kubar A, Yapar M, Şener K, Dede M, Gümral R. Detection of major HPVs by a new multiplex real-time PCR assay using type-specific primers. *J. Microbiol. Methods.* 2014;97:44-50.
 8. Yuce K, Pinar A, Salman MC, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286(1):203-208.
 9. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC HPV ve Kanser Bilgi Merkezi. Dünyada İnsan Papilloma Virüsü ve İlgili Hastalıklar. Özet raporu; 2023.
 10. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer.* 2018;142(9):1952-1958.
 11. 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 metaanalysis. *The Lancet. Infect. Dis.* 2007;7(7):453-459.
 12. Wang Z, Liu T, Wang Y, et al. Risk of cervical lesions in high-risk HPV positive women with normal cytology: a retrospective single center study in China. *Infect Agent Cancer.*2020;15:34.
 13. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, et al. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(3):210-216.
 14. Akyar I, Aydın Ö, Yakıcıer MC, Kocagöz T, İnce Ü, Ünsal İ. Human papillomavirus prevalence and type in liquid-based cervical samples from Turkish women in a selected risk group. *Turk J Med Sci.* 2013;43(6):963-970.
 15. Eren F, Erenus M, Bas E, Ahiskali R, Yoldemir T. Prevalence of HPV infection by cytologic diagnosis and HPV DNA extraction and prevalence of the HPV genotypes detected in urban Turkish women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):235-238.
 16. Erdoğan İH. Moleküler Hpv Uygulanan Olgularda Hpv Sonuçları ile Patolojik Materyallerin Karşılaştırılması. *Dicle Tıp Derg.* 2019;46(1): 167-172.
 17. Argyri, E., Papaspyridakos, S., Tsimplaki, E. et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1): 1-8.