

NORMAL VE ANORMAL SERVİKAL SMEAR SAPTANAN KADINLARDA HPV DNA POZİTİFLİĞİ

Dr. Gonca Batmaz, Dr. Ahmet Çetin, Dr. Cem Dane, Dr. Hüsnü Görgeç, Dr. Banu Dane

ÖZET

Amaç: Serviks kanseri kadınlarda kanserle ilişkili nedenlerden ölümden beşinci sırayı almaktadır. Dünyada yapılan çalışmalarda serviks kanserlerinin HPV enfeksiyonu sonucu geliştiği anlaşılmıştır. Bu çalışmada anormal ve normal servikal smearlerde HPV tip dağılımının sıklığı ve HPV testiyle sitolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji kliniğine başvuran 248 hastadan alınan endoservikal örneklerde HPV DNA araştırıldı. 248 hastadan normal smear saptanan 70 tanesi kontrol grubu olarak belirlendi. Servikal smear örnekleri toplanırken aynı zamanda HPV DNA testi yapıldı. Onkojenik HPV testi PCR yöntemiyle bakıldı.

Bulgular: Anormal sitoloji saptananların yaş ortalaması 41 ± 8.19 bulundu. En yüksek enfeksiyon oranı %52,4 ile 30-45 yaş arasında saptandı. Normal smear grubunda HPV DNA test pozitifliği %44,3 olarak bulundu. 178 anormal smear'li hastada HPV pozitifliği %34,5 olarak saptandı. Yüksek riskli HPV DNA pozitifliği ASCUS saptananlarda %34,8 saptanırken HSIL olanlarda %66,6 saptandı. Yaş, parite, meslek ve partner sayısı, RIA ve OKS kullanımı ve sigara içimi HPV ile bağlantılı saptanmadı.

Sonuç: HPV enfeksiyon oranı yaptığımız çalışmada sıklığı %34-44 arasında saptanmış olup diğer yapılan çalışmalara uygunluk göstermiştir. HPV testi ile Pap smear kombinasyonu servikal prekanseröz lezyonlarının saptanma oranını daha iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Human papilloma virüs, Pap smear, HPV DNA, Genotip, Servikal kanser, Epidemiyoloji.

ABSTRACT

Objective: Cervical carcinoma is the fifth most common cancer-related cause of death among women. Worldwide research has clearly shown that virtually all cervical cancer is caused by Human papillomavirus (HPV) infection. In this study, we focus on the prevalence of different human papillomavirus (HPV) genotypes in an abnormal and normal cervical smear. Additionally, the relationship between the human papillomavirus (HPV) tests and the cytological findings was evaluated.

Materials and Methods: In this research HPV DNA's were investigated using the method of HPV DNA test in endocervical samples from 248 subjects in Training & Research Hospital Gynecology Outpatients polyclinics. In our study 248 patients were employed, 70 of them were normal cervical cytology and considered as a control group. A cervical smear samples were collected and used for cytological examination and a concomitant HPV test. Oncogenic HPV was identified by polymerase chain reaction.

Results: The mean age of the patient with abnormal cervical cytology patients were 41 ± 8.19 . Highest rate of infection was observed in patients between ages of 30-45 years (52, 4%). In normal smear group (44, 3 %) was found as HPV-DNA positive. Out of 178 abnormal smears, 34, 5 % tested positive for HPV. The prevalence of high-risk HPV types increased from 34, 8% in atypical squamous cell of undetermined significance to 66,6 % in high-grade intra-epithelial lesion (HSIL). Age, parity, job and partner status, contraceptive method (IUD and OCPill), cigarette smoking did not correlate with HPV infection.

Conclusion: HPV infection rate as 34 - 44 % in a Turkish population seems to be in accordance with the previous reports from other countries. Combination of HPV testing and Pap smear improves diagnostic performance for detection of cervical neoplasia.

Key Words: Human Papilloma virus, PCR, Pap smear, HPV DNA, Genotype, Epidemiology, Cervical cancer.

Geliş tarihi: 16/08/2008

Kabul tarihi: 19/12/2008

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

İletişim: Dr. Cem Dane

Emlakbank Blokları B: 1 D: 12 Vatan Caddesi Fatih/İSTANBUL

E-posta: cemdane@yahoo.com

Giriş

Gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser tüm kadın kanserlerinin %15'ni oluşturur ve hayat boyu risk %3 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde ise tüm kadın kanserlerinin %4,4'nü oluşturur ve hayat boyu risk %1,1'dir (1). 1940'larda Papanicolaou yönteminin uygulamaya girmesiyle serviks preinvazif lezyonların tanısı ve tedavisi mümkün hale gelmiştir. İnvaziv serviks kanseri ve onun öncü lezyonları ile ilgili risk faktörleri benzer olmasına rağmen, risk faktörleri ile invaziv hastalık arasındaki ilişki daha kesin gözlenmiştir (1). Bu risk faktörleri; düşük sosyoekonomik koşullar, ırk, çoklu partner öyküsü, erken yaşta ilk koit, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu, sigara ve immunosupresyondur. Servikal kanserin ortaya çıkmasında en önemli risk faktörleri; taramanın yapılmaması, eksik veya yanlış yapılması ve anormal sonuçların yanlış yönetimidir.

Serviks kanseri-HPV ilişkisi ilk olarak 1980'lerin başında Alman virologist Harald zur Hausen tarafından belirlenmiş, zamanla daha iyi anlaşılmıştır (2). Bugün serviks kanseri gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranlarını arttırdığı ya da viral persistansı-karsinojenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Serviks skuamöz tip kanserinde HPV pozitifliği yaklaşık %99,7 bulunmuştur (3). Servikal adenokanser ile HPV arasındaki ilişki skuamöz kanserdeki kadar kuvvetli değildir. Yaş ile bağımlı olduğu belirtilen bu ilişkiye göre 40 yaş altında servikal adenokanserde HPV DNA'sına rastlanma sıklığı %89 iken 60 yaş üzerinde bu oran %43 olarak saptanmıştır (3).

HPV enfeksiyonunun çoğu asemptomatik ve geçicidir. Genellikle %70'i bir yıl içinde, %91'i 2 yıl içinde negatif hale gelir (4-6). Yeni bir enfeksiyonun ortalama süresi 8 aydır. HPV 16 enfeksiyonu servikal kanser gelişiminde en riskli olanıdır. Servikal kanserlerin yarısından fazlasında izole edilmiştir (7). HPV 16 enfeksiyonu diğer türlerden daha uzun süre persiste olmaya meyillidir ama çoğu HPV 16 enfeksiyonu 2 yıl içinde saptanamaz hale gelir (4). HPV 18 diğer yüksek riskli virüsdür, sadece skuamöz lezyonlarda değil serviks glandüler lezyonlarında da bulunmuştur ve serviks kanserlerinin %10-12 sinde görülür (6). HPV

'nin saptanamayan uyku halinde kalması ve yıllar sonra tekrar reaktif olması mümkündür. HPV ile enfekte kadınların yalnız %10'unda persiste HPV enfeksiyonu gelişir (8).

Bu çalışmamızda, Kadın Hastalıkları polikliniğimize başvuran hastaların sitolojik sonuçlarını demografik verilerine göre analiz ettik. Servikal smearleri anormal ve normal olan belli hasta grubunda servikal kanser risk faktörlerinin dağılımını ve HPV DNA tiplemesinin sıklığını değerlendirdik. Son olarak HPV-DNA testinin sitoloji ile ilişkisini gözde geçirdik.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Şubat 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Jinekoloji polikliniğine başvuran ve alınan servikal smear sonucunda anormal sitoloji (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC) saptanan 178 hasta ile servikal smear sonucu normal (atrofi, inflamasyon, normal) saptanan 70 hasta çalışma grubu olarak kabul edildi. Gebe olanlar, sistemik hastalığı olanlar ve smear sonucunda servikal kanser şüphesi olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Bu hastalara smear alınmadan önce çalışmanın amacı hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Ayrıca bu hastalara servikal kanser risk faktörleri olan yaş, obstetrik durum, meslek, öğrenim durumu, partner sayısı, cinsel ilişki ile bulaşan hastalık anamnezi, kondom, OKS, RİA kullanıp kullanmadığı, tüp ligasyon öyküsü, sigara alışkanlığı soruldu.

Hastaların servikal smearleri cervex-brush kullanılarak alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm.uzaklıktan püskürtülen %96'luk alkol ile fiske edildi ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm smearler Bethesda 2001 sistemine göre değerlendirildi. Smear alınırken; hastanın kanamalı olmadığına, en az üç gün içinde koitus anamnezinin olmamasına ve havanın kurutucu etkisini azaltmak için hemen fiksasyonuna dikkat edildi.

HPV DNA örnekleri cervex-brush ile alınıp %24'lük alkol çözeltisine konuldu. HPV DNA'nın düşük, orta, yüksek riskli tipleri PCR yöntemi ile çalışıldı.

BULGULAR

Anormal servikal sitoloji grubunda yaş ortalaması 41 ± 8.19 olup, normal servikal sitoloji grubunda 39.40 ± 9.27 ' dir. Çalışmaya alınan tüm olguların smear sonuçları değerlendirildiğinde; 135 olgu ASCUS (%75.8), 32 olgu LSIL (%18), 3 olgu HSIL (%1.7), 6 olgu ASC-H (%3.4), 2 olgu AGC (%1.1) ve 70 olgu normal (atrofi ve enflamasyon) olarak saptandı.

Anormal ve normal servikal sitoloji grubu arasında gebelik sayısı ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir ($p=0.008$ ve $p=0.004$). Anormal ve normal servikal sitoloji grubu arasında, partner sayısı, kondom, RIA ve OKS kullanımına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Aynı şekilde anormal ve normal servikal sitolojik sonuçların tüp ligasyonu öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Anormal ve normal servikal sitoloji grubu arasında, meslek kategorisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Anormal ve normal servikal sitolojik sonuçların sigara kullanımına ve geçirdiği jinekolojik müdahale öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

Anormal ve normal sitoloji grubu arasında yaş grupları incelendiğinde HPV DNA pozitifliği açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1). Anormal servikal sitolojik ve normal servikal sitolojik sonuçlar arasında HPV DNA pozitifliği açısından; meslek durumu, parite, partner sayısı, OKS kullanımı, RIA kullanımı, tüp ligasyonu, sigara kullanımı, menapoz durumu ve geçirdiği müdahaleye göre fark saptanmamıştır. Anormal sitolojik sonuçlarda HPV testinin kondom kullanım öyküsüne göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$).

Tüm anormal pap. test sonuçları dikkate alındı-

Tablo 1—Pap Test Sonuçlarında HPV DNA Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş	Anormal Sitoloji		Normal Sitoloji	
	HPV Test Pozitif n	%	HPV Test Pozitif N	%
17-30	8	12,7	6	19,4
31-45	33	52,4	20	64,5
≥46	22	34,9	5	16,1

ğında HPV test (+)'liği %35,4 iken, normal pap. test sonucu olup HPV testi bakılan olguların %44,3'inde HPV test (+) bulunmuştur. HPV test dağılımı bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir.

Anormal ve normal servikal sitoloji saptanan hastaların HPV DNA tip dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2). Anormal sitolojik sonuçlara bakıldığında ASCUS ve LSIL grupları arasında HPV Tip 16 saptanması açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

ASC-US lezyonu olan %34,8'de (47 olgu), ASC-H lezyonlarının %66,6'sında (4 olgu), LSIL lezyonlarının %31,2'inde (10 olgu), HSIL lezyonlarının %66,6'sında (2 olgu), HPV test (+) iken, AGC lezyonu iki hastada HPV testi (-) olarak bulunmuştur.

HPV tiplerinin dağılımına bakıldığında ise anormal ve normal sitoloji saptananlarda HPV 16 ilk sırayı almaktadır. ASCUS lezyonlarının %9,6'sında HPV 16 saptanmıştır. LSIL lezyonlarının %6,25'de HPV tip 16 saptanmıştır. ASCUS ve LSIL grupları arasında HPV tip 16 saptanması açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tablo 2—Anormal ve Normal Servikal Sitolojik Sonuçlarda HPV Tip Dağılımı

	Anormal Sitoloji		Normal Sitoloji	
	n	%	N	%
HPV DNA Negatif	115	64,6	39	55,7
HPV DNA Pozitif	20	11,2		
Tip 11	3	1,7	2	2,9
Tip 16	17	9,6	13	18,6
Tip 18	2	1,1	7	10,0
Tip 31	2	1,1		
Tip 33	1	0,6		
Tip 35	1	0,6	1	1,4
Tip 35 ve 6	1	0,6		
Tip 45	1	0,6		
Tip 52			1	1,4
Tip 56	3	1,7	1	1,4
Tip 58	1	0,6	1	1,4
Tip 6	8	4,5	4	5,7
Tip 62	1	0,6		
Tip 66	1	0,6		
Tip 81			1	1,4
Tip 16 ve tip 11	1	0,6		

TARTIŞMA

Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invazif kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invazif kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler (9). Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Uygun bir tedavi ve takip programı ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük kısmını önlemek mümkün olmaktadır.

Papanicolaou smear taramasının yaygın olarak kullanılması, invazif serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelyal lezyonların teşhisinde bir artış olmuştur. Pap smear nispeten ucuz bir yöntemdir. Konvansiyonel sitolojinin sensitivitesi %30-87, spesifitesi %86-100, sıvı bazlı sitolojinin sensitivitesi %61-95, spesifitesi 78-82 saptanmıştır (9-10).

Yaşa göre sitolojik sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamızda ASC-US lezyonlarının %12.6'sının 17-30, %48.9'unun 31-45, %38.5'inin >45 yaş grubunda olduğu, LSIL lezyonlarının %9.4'nün 17-30, %46.9'unun 31-45, %43.8'inin >45 yaş grubunda görüldü. Literatür ile uyumlu olarak düşük dereceli lezyonlar (ASCUS-LSIL) reproduktif dönemde daha sık görülmüştür.

Kanadalı kadınlar arasında yapılan bir çalışmada; HPV DNA pozitifliğini, 15-19 yaş grubunda %15,7, 20-24 yaş grubunda %24, 25-29 yaş grubunda %16,4, 30-34 yaş grubunda %12,3, 35-39 yaş grubunda %9,6, 40-44 yaş grubunda %8,3, 45 yaş ve üzerinde %3,4 tespit etmişlerdir (11). Yapılan başka bir çalışmada HPV DNA pozitiflik oranı yaşla birlikte bariz bir azalma göstermektedir (12). Bizim çalışmamızda HPV DNA oranı, anormal servikal sitolojide 17-30 yaş grubunda en düşük (%12.7) düzeyde iken 31-45 yaş grubunda en yüksek (%52.4) seviyededir ve 45 yaş üzerinde (%34.9) tekrar azalma gösterdiği saptanmıştır. Normal servikal sitolojide 17-30 yaş grubunda (%19.4) iken 31-45 yaş grubunda en yüksek (%64.5) seviyededir ve 45 yaş üzerinde (%16.1) en düşük düzeydedir. Bu oranlar Türkiye'de ilk koit yaşının daha geç oluşu ve partner sayısı konusunda kişilerin daha konservatif oluşu ile açıklanabilir.

Tablo 3—ASCUS ve LSIL da HPV Tip 16 Dağılımı

HPV Tip16	ASCUS		LSIL	
	N	%	N	%
Negatif	122	90,4	30	93,8
Pozitif	13	9,6	2	6,3

Yapılan bir çalışmada 1126 sağlıklı kadının %21'inde HPV DNA'sı tespit etmişler ve HPV DNA'sı prevelansının yaşla azaldığı, sigara kullanımı ile arttığı buna karşılık oral kontraseptif kullanımı ile azaldığını bulmuşlardır (13). Diğer bir çalışmada ise genç yaşta olmanın (30 yaş ve altı) ve OKS kullanımının HPV DNA saptanmasıyla kuvvetli ilişkili olduğu, sigara kullanımı ile ise bu ilişkinin zayıf olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamız verilerinde 70 sağlıklı kadının %44,3 ünde HPV DNA tespit edildi. HPV DNA prevalansının anormal ve normal sitoloji grubunda yaşla azaldığı, ayrıca OKS veya sigara kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü.

Çalışmamızda artmış paritenin anormal sitolojik sonuçlarının saptanmasında literatürle uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur (15).

Çalışmamızdaki anormal servikal sitolojili toplam 178 hastadan 14 tanesi (%7.9) kondom kullanmaktadır. Kondom kullananlardan %1'i HPV pozitif iken kondom kullanmayanların %98,4 ü HPV DNA pozitif çıkmıştır. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HPV enfeksiyonu riskinde kondom kullanımının anlamlı bir azalma yaptığı gösterilmiştir (p:0.021) (16). Sonuç olarak, kondom kullanımını HPV için koruyucu bir metottür.

Bizim çalışmamızda tüm anormal sitolojik sonuçlar ele alındığında HPV pozitifliği %35,4 iken, normal sitolojik sonuçlarda bu oran %44,3'dür. Buna göre HPV anormal sitolojik sonuçlar için önemli bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. ALTS de ASCUS da HPV pozitifliği %63, ASC-H de %86 olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızdaki oranlar ise sırasıyla ise %34,8 ve %66,6'dır. LSIL'da HPV(+)liği için yapılan bir çalışmada oran %76,6'dır (17). Bizim çalışmamızdaki oran ise %31,2'tir. HSIL için literatürde bazı HPV DNA oranları ise %71,9 -97,2'dir (17). Bizim çalışmamızdaki oran ise %66,6'dır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda saptanan HPV DNA oranları yapılan

yukarıdaki çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Literatür bilgisinden farklı olarak çalışmamızda ASC-H, HSIL lezyonlarındaki daha düşük HPV DNA pozitifliği bizim popülasyonumuzun özelliğinden ve hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada 120 servikal preinvazif lezyonlu hastanın %30'unda yüksek riskli HPV ve en yaygın yüksek riskli HPV tipinde 16 olarak tespit etmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda 104 servikal preinvaziv lezyonlu hastaların %39,4 ünde HPV DNA pozitif saptanırken, %20,1'i yüksek risk HPV olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en yaygın yüksek riskli HPV tipi 16 olarak bulunmuştur.

Anormal servikal sitolojide %47,6 yüksek riskli HPV (Tip 16,18, 31, 33, 45, 52, 56 ve 58) saptanırken, normal servikal sitolojide bu oran %77,4 olarak saptanmıştır. Normal servikal sitoloji saptananlarda anormal servikal sitolojiye göre yüksek HPV DNA saptanmasının nedeni aktif HPV infeksiyonu geçiriyor olmasına bağlı olabilir. Bir müddet sonra vücudun immün sisteminin devreye girmesiyle servikste, HPV infeksiyonu azalıp servikal lezyon ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada jinekoloji polikliniğine başvuran belli bir grupta servikal kanser risk faktörlerini ve HPV DNA tespit etmeye çalıştık.

KAYNAKLAR

1. Te Linde's Operative Gynecology 9.Basım (Türkçe Basım) Edi. John A.Rock, Howard W. Jones, s 1231-1254, zur Hausen H. The role of viruses in human tumors. Adv Cancer Res. 1980;33:77-107
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999; 189:12-19.
3. Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. N Engl J Med. 1998;338:423-428
4. Moscicki AB, Hills N, Shilboski S. Risks of incident human papillomavirus infection and low- grade squamous intraepithelial leion development in young females. JAMA. 2001;285:2995-3002
5. Woodman CB, Collins S, Rollason TP. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. Lancet. 2003;361:40-43.
6. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;3:3-13.
7. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates. Perspectif Sex Reprod Health. 2004;36:6-10
8. Belison J, Qiao YL, Pretorius Rea. Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multipl techniques to detect cervical neoplasia. Gynecol Oncol. 2001;83:439-444
9. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. JAMA. 2002;288:1749-1757.
10. Seslor JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S. Prevalans and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. CMAJ. 2000;163:503-508
11. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Deist PJ, Bleker OP. Prevelans of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the PCR, is age- dependent. Int J Cancer. 1993; 53: 919-923
12. Davidson M, Schnitzer PG, Bulkow LR, Parkinson AJ, Schloss ML, Fitzgerald MA. The prevalence of cervical infection with human papillomaviruses and cervical dysplasia in Alaska Native women. J Infect Dis. 1994; 169:792-800.
13. Vandervelde C, Beers DV. Risk factors inducing the persistence of high-risk genital papillomaviruses in the normal cervix. J Med Virol 1992; 38:226-232.
14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. Int J Cancer 2006;119:1108-24.
15. Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile leions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer. 2003;107:804-810
16. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of metaanalyses. Vaccine 2006;24:S78-89.
17. Günaydın G, Onan A, Taşkıran C, Yılmaz E, Kurdoğlu M, Kurdoğlu Z. HPV DNA prevelance in routine clinical practice of a Turkish Subpopulation. Poster presentation in Arch Gynecol Obstet. 2005;271:58.