



Servikal Örneklerde Yüksek Riskli Human Papillomavirüs Genotiplerinin Dağılımı ve Prevalansı

Distribution and Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Specimens

Erkan ÖZMEN¹([iD](#)), Ülkü ALTOPARLAK¹([iD](#)), Muhammet Hamidullah UYANIK¹([iD](#)), Abdulkadir GÜLEN¹([iD](#))

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

* 2. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi (Bilmes 2018)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Makale atfı: Özmen E, Altoparlak Ü, Uyanık MH, Gülen A. Servikal örneklerde yüksek riskli human papillomavirüs genotiplerinin dağılımı ve prevalansı. FLORA 2020;25(3):325-31.

ÖZ

Giriş: Human papillomavirus (HPV) sıklıkla cinsel yolla bulaşabilen bir virüs olup kadınlarda servikal kansere yol açabilmektedir. Serviks kanseri gelişmekte olan ülke kadınları arasında en sık görülen ikinci kanser türüdür. Bu çalışmada bölgemizde yaşayan kadınlardaki servikal HPV DNA pozitifliği ve genotip dağılımları araştırılmış olup sonuçlar farklı çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 1 Temmuz 2017 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına HPV şüphesi ile gönderilen 433 servikal sürüntü örneği incelendi. Sürüntü örnekleri moleküler (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-PZR) yöntemleri kullanılarak HPV virüsü açısından değerlendirildi. Bu amaçla tek örnekte HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 tiplerini saptayabilen Xpert HPV Test (Cepheid, Inc, Sunnyvale, CA) kitleri kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaşları 20 ila 69 arasında olup, ortalaması 39.8 (\pm 10.0) idi. Toplam 433 hastanın 62'sinde (%14.3) pozitiflik tespit edildi. Pozitif olan hastaların yaş ortalamaları 40.2 (\pm 11.3) idi. Pozitif hastalar HPV tipleri açısından incelendiğinde HPV 16 varlığı %25.6 oranında görülürken, HPV 18/45 tipleri toplamda %9.0 olarak tespit edilmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde HPV DNA pozitifliği en fazla %38.7 ile 25-34 yaş grubunda görülmüştür. Yaptığımız istatistiksel çalışmada 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü hasta grupları arasında HPV DNA pozitiflik oranı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç: Bu çalışma Erzurum bölgesindeki kadınlarda HPV enfeksiyonunun prevalansını ve viral genotip dağılımını ortaya koymaktadır. Bölgemizde HPV 16 tipi yüksek oranda görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Human papillomavirus; Genotip; PCR

ABSTRACT

Distribution and Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Cervical SpecimensErkan ÖZMEN¹, Ülkü ALTOPARLAK¹, Muhammet HAMİDULLAH UYANIK¹, Abdulkadir GÜLEN¹¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is frequently a sexually transmitted virus and can cause cervical cancer in women. Cervical cancer is the second most common type of cancer among the developing countries. In this study, cervical HPV DNA positivity and genotype distributions were investigated in female patients living in our region and the results were compared with different studies.

Materials and Methods: Between 1 July, 2017 and 1 March, 2019, 433 cervical swabs were sent to Ataturk University, Medical Faculty Hospital, Medical Microbiology Laboratory due to suspicion of HPV. Swab samples were evaluated for HPV virus using molecular (Polymerase Chain Reaction-PCR) methods. For this purpose, Xpert HPV Test (Cepheid, Inc, Sunnyvale, CA) was used to identify HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68 t in a single sample.

Results: Mean age of the patients ranged from 20 to 69 years, with a mean of 39.8 years (± 10.0). Positivity was detected in 62 of the 433 patients. Mean age of the positive patients was 40.2 years (± 11.3). When the positive patients were examined in terms of HPV types, the presence of HPV 16 was observed with a rate of 25.6%, while the HPV 18/45 types were found to be 9.0% in total. When patients were evaluated according to age groups, HPV DNA positivity was highest in the 25-34 age group with 38.7%. In our statistical study, there was no significant difference in HPV DNA positivity rate between the ages of 35 and under 35 years.

Conclusion: This study demonstrates the prevalence and viral genotype distribution of HPV infection in women in Erzurum region. HPV type 16 is seen with a high rate in our region.

Key Words: Human papillomavirus; Genotype; PCR

GİRİŞ

İnsan papillomavirüsleri (Human papillomavirüs; HPV), *Papillomaviridae* ailesinin bir üyesi olup yaklaşık 55 nm çapında, ikozahedral simetrik, zarfsız, çift iplikli DNA'ya sahip virüslerdir^[1]. Tüm dünyada cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın görülen virüslerden biridir. Cinsel yoldan aktif durumdaki yetişkin bireylerin birçoğunun hayatlarının bir döneminde bir veya birden fazla HPV tipi ile enfekte olabileceği varsayılmaktadır^[2].

HPV insanlarda genellikle asemptomatik ve geçici bir enfeksiyon şeklinde görülebilir fakat düşük oranlarda bile olsa kadın ve erkeklerde enfeksiyon ilerleyerek benign ve malign karakterde çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir^[3,4]. Günümüzde 40'ın üzerinde HPV tipinin ano-genital bölgeye yerleşerek enfeksiyona yol açtığı gözlenmiş olup bu virüslerin en az 13'ü onkojenik tipler olarak sınıflandırılmıştır^[5]. Onkojenik tipteki HPV virüsleri rahim ağzı kanseri için önemli sebeplerden biridir. Yapılan çalışmalarda onkojenik HPV virüslerinin servikal ve vulvar kanserlerin neredeyse %50'si ve

vajinal kanserlerin de yaklaşık %65'inin kaynağı olduğu görülmüştür^[6,7].

Serviks kanseri gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadın popülasyonunda en çok görülen ikinci, gelişmiş ülkelerde ise yedinci sırada yer almaktadır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 300.000 kadın rahim ağzı kanseri nedeni ile ölmektedir^[8,9]. HPV ve servikal kanserler arasındaki mevcut ilişki ispatlandıktan sonra HPV'ler onkojenik risk durumlarına göre düşük riskli tipler (LR-HPV), muhtemel yüksek riskli tipler (PrHR-HPV) ve yüksek riskli tipler (HR-HPV) olarak 3 grupta sınıflandırılmışlardır. Servikal kanserler için yüksek riskli olarak bilinen HPV tiplerinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) vulvar, anal ve penil kanserler ile de ilişkili oldukları görülmüştür^[10]. Servikal kanserlerde HPV tiplerinden en çok 16 ve 18 görülmektedir. Tüm olguların yaklaşık %70'inden bu iki tip sorumlu tutulmaktadır^[11].

Son yıllarda, yüksek riskli insan papillomavirüsü testlerinin geliştirilmesi, serviks kanseri taramasına yaklaşımımızda önemli bir değişiklik yaratmıştır. Birçok randomize çalışmadan elde edilen kanıt-

lar, HPV moleküler testlerinin daha iyi hassasiyet ve daha az sıklıkta tarama ile servikal kanserin önlenmesinde sitolojiden daha etkili olduğunu göstermiştir^[12,13].

Yaptığımız bu çalışmada servikal sürüntü örneklerinde HPV-DNA varlığı araştırılmış ve pozitif bulunan örneklerin HPV tipleri saptanarak ülkemizde ve dünyadaki farklı ülkelerde yapılan diğer çalışma verileriyle karşılaştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 1 Temmuz 2017 ile 1 Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına HPV-DNA varlığı yönünden incelenmek üzere rutin analizler için gönderilen 433 servikal sürüntü örneği dahil edildi. Aynı hastadan gönderilen tekrarlayan örnekler çalışma kapsamına alınmadı.

İlgili kliniklerden serviks ağzından bir fırça ile alınan swab örnekleri içinde koruyucu sıvı bulunan taşıma besiyerlerine yerleştirilerek laboratuvarımıza gönderildi. Analiz için gelen taşıma besiyerlerinden birer mL sıvı alınarak test kartuşlarına aktarıldı. Sonrasında kartuşlar firma prosedürleri izlenerek dört modüllü GeneXpert cihazına yüklendi. Cihazda toplam 60 dakika içerisinde numune ekstraksiyonu, amplifikasyonu ve tespiti aynı kartuş içerisinde gerçekleştirilerek kalitatif gerçek zamanlı bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile örnekler HPV virüsü açısından değerlendirdi.

Kısaca Xpert HPV Test (Cepheid, Inc, Sunnyvale, CA); 14 HPV tipinin E6 ve E7 onkojenlerini hedef alan multipleks gerçek zamanlı bir PCR testidir. Cihaz tek tek HPV tiplerinin, HPV gruplarının ve insan referans geninin saptanması için altı floresan kanalı kullanmaktadır. Kanallar HPV 16 (P1 kanalı), HPV 18/45 (P2 kanalı), HPV 31/33/35/52/58 (P3 kanalı), HPV 51/59 (P4 kanalı) ve HPV 39/56/66/68 (P5 kanalı) tiplerini saptayabilmektedir. İnsan kontrol geni [hidroksimetilbilan sintaz (HMBS)] örnek ve amplifikasyon yeterliliğini, Probe Check Control (PCC) ise reaktif rehidrasyonunu, kartuşta PCR tüpünü doldurmayı, prob bütünlüğünü ve boya stabilitesini doğrulamaktadır.

Sonuçlarımız SPSS 20.0 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

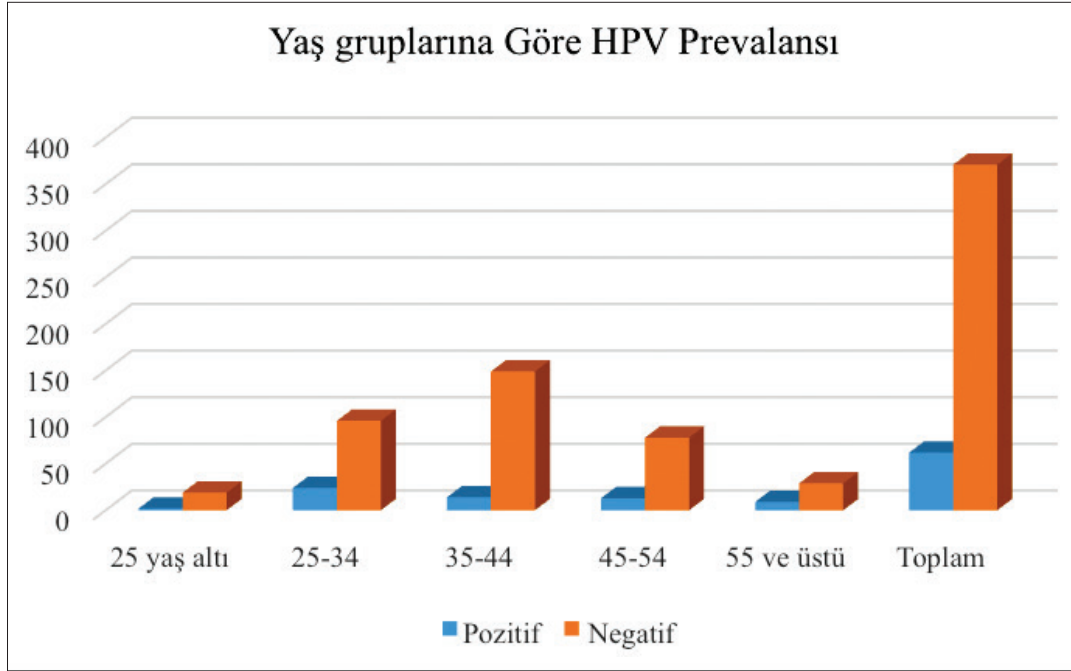
Çalışmamızda incelenen hasta grubunun yaşları 20 ila 69 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $39.8 (\pm 10.0)$ idi. HPV-DNA incelenen toplam 433 hastanın 62'sinde (%14.3) pozitif, 371'inde (%85.7) ise negatif saptandı. Pozitif olan hastalar incelendiğinde yaş ortalamalarının $40.2 (\pm 11.3)$, negatif olanların ise $39.7 (\pm 9.7)$ olduğu görüldü.

HPV pozitifliği açısından değerlendirildiğinde en fazla P3 kanalında pozitiflik görülmüştür. HPV 16 tipi toplam 20 hastada saptanırken, % 25.6 ile yüksek görülme oranına sahiptir. HPV tipleri arasında HPV 18/45 tespiti yapan P2 kanalı toplamda 7 (% 9.0) hastada tespit edilirken en az görülen grup olmuştur. Genotiplere göre dağılım ve pozitif örnekler içindeki yüzdesi Tablo 1'de verilmiştir.

Birden fazla grup ile enfekte pozitif hastalar incelendiğinde, 3 hastada HPV 16 ile P3, 3 hastada P4 ve P5, 2 hastada P3 ve P4, 1 hastada HPV 16 ve P5 ve 1 hastada ise P3 ve P5 kanallarında tespit edilen HPV tipleri birlikteliği görüldü. Yine birer hastada ise HPV 16 + HPV 18/45 + P3, HPV 16 + HPV 18/45 + P4 ve HPV 16 + P3 + P5 şeklinde birliktelikler görüldü.

Çalışma alanlarındaki yaş dağılımındaki farklılıkları göz önünde bulundurmak için 25 yaş altı, 25-34, 35-44, 45-54, 55 ve üstü yaş grupları için yaşa özel yaygınlık tahminleri uygulayarak yaşa göre standartlaştırılmış HPV prevalansını hesapladık. Bu yaş gruplarına göre HPV-DNA pozitifliği en fazla %38.7 ile 25-34 yaş grubunda görülürken, en az görülme oranı %3.2 ile 25 yaş altı hasta grubunda bulunmuştur (Şekil 1). Yaş gruplarımızdaki HPV-DNA pozitifliğini genotip bazında değerlendirdiğimizde her HPV genotipi için en fazla pozitif olgunun özellikle 25-34 yaş grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Yaş gruplarına göre istatistiksel bir değerlendirme yaptığımızda hastalar 35 yaş altı, 35 yaş ve üstü şeklinde iki grupta değerlendirilmiştir. 35 yaş altı grubunda incelenen hastaların HPV-DNA



Şekil 1. Yaş gruplarına göre insan papillomavirüs (HPV) prevalansı.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre insan papillomavirüs (HPV) genotiplerinin dağılımı

	25 yaş altı	25-34	35-44	45-54	55 ve üstü	Toplam	
						Sayı	Yüzde
HPV 16	0	7	6	5	2	20	25.6
HPV 18/45	0	3	2	1	1	7	9
HPV 31/33/35/52/58	2	8	5	3	4	22	28.2
HPV 51/59	1	6	1	2	2	12	15.4
HPV 39/56/66/68	0	9	1	3	4	17	21.8
Toplam	3	33	15	14	13	78	100

(Not: Pozitif bulunan hasta sayısı 62 olup bazı hastalarda birden fazla HPV tipi görüldüğü için genotiplerin dağılımında toplam 78 sayısına ulaşılmıştır.)

Tablo 2. 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlarda insan papillomavirüs (HPV) prevalansı

Yaş	Pozitif (n/%)	Negatif (n/%)	Toplam (n/%)
35 yaş altı	26/18.4	115/81.6	141/100
35 yaş ve üstü	36/12.3	256/87.7	292/100
Toplam	62/14.3	371/85.7	433/100

(p=0.089)

pozitiflik oranı %18.4 iken 35 yaş ve üstü hastaların pozitiflik oranı ise %12.3 olarak tespit edilmiştir. Her iki yaş grubunda da HPV-DNA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmamıştır (p= 0.089). Otuz beş yaş ve üstü ile altı gruplara göre HPV-DNA pozitiflik oranları Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen kanser türleri arasında sıklık bakımından ikinci ve kansere bağlı ölümlerde ise meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır^[14]. Serviks kanserinin primer sebebi HPV'dir. HPV infeksiyonları cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar arasında en yaygın görülenlerden biridir. Kadın popülasyonunun tüm yaşamı boyunca bu infeksiyona yakalanma riski %50'den fazladır. HPV infeksiyonlarının %80'den fazlası genellikle geçicidir. Herhangi bir klinik semptom vermeden %70-90'ı birkaç yıl içerisinde iyileşirken %10'undan daha azı ise persistan HPV infeksiyonuna yol açabilmektedir. Yüksek risk HPV infeksiyonunun bir yıldan fazla süre tespit edilmesi persistan infeksiyonun göstergesidir. Prekanseroz lezyon ve servikal kanser gelişmesi için persistan yüksek derecede HPV infeksiyonu majör risk faktörü olarak görülmektedir. HPV infeksiyonuna sahip bireylerin yalnızca %1'inden daha azında servikal kanser gelişebilmektedir^[15].

HPV prevalansı hesaplanırken hasta gruplarının sosyoekonomik seviyeleri, alınan örneklerin uygunluğu ve tercih edilen yöntemle göre değişiklikler gösterebilmektedir. Ülkemizde ve dünyadaki farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar saptanmıştır. Kuzey ve Batı Avrupa başta olmak üzere toplamda on dört Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalarda HPV-DNA pozitifliği en az %2.2 ile İspanya'da gözlemlenirken bu ülkeyi %2.5 ile Yunanistan takip etmiştir. Yine aynı çalışmada Belçika ve Fransa için sırasıyla %15.2 ve %15.3 pozitiflik oranları ile birbirlerine oldukça yakın değerler saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek pozitiflik oranı %22.8 ile Danimarka'da görülmüştür^[16]. Dünyanın farklı kıtalarındaki ülkelere baktığımızda Kazakistan'da Balmagambetova ve arkadaşları 2014-2017 yılları arasında 1166 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %25.0 oranında pozitiflik saptamışlardır^[17]. Yapılan benzer çalışmalarda Zimbabve'de %17.0, Çin'de %14.0, Nijerya'da %27.0, Meksika'da %12.4, Arjantin'de %17.7, Hindistan'da %16.8 pozitiflik oranları bulunmuştur^[18,19]. Ülkemizde ise Hasbek ve arkadaşları Sivas'da %28.8, Polat ve arkadaşları Ankara'da %23, Fındık ve arkadaşları Konya'da %11.6 oranında pozitif sonuç saptamışlardır^[20,21,22]. Bizim

çalışmamızda da yüksek riskli HPV tiplerinin yaygınlığı %14.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda HPV pozitif hastalar genotip dağılımları göz önüne alınarak incelendiğinde HPV 16 tipi, % 25.6 oranında tespit edilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda HPV 16 pozitifliğini Dursun ve arkadaşları %34, Fındık ve arkadaşları %18.7, Akçalı ve arkadaşları %28.5 ve Külhan ve arkadaşları ise %11.25 olarak bulmuştur^[21-24]. Vuyst ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı çalışmada ise HPV 16 için %29.8 oranında pozitiflik saptanmıştır^[16]. Çalışmamızda P2 kanalında tespit edilen HPV 18-45 genotipleri 7 hastada görülürken toplamda %9'luk görülme oranı tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da HPV 18 ve 45 tiplerinin toplamı için Külhan ve arkadaşları %4.0, Dursun ve arkadaşları %13, Fındık ve arkadaşları %22.7 oranlarını tespit etmişlerdir^[21,22,24].

Yapılan çalışmalarda ırk, coğrafi bölge ve diğer değiştirilebilir risk faktörlerinin tümü HPV prevalansı ile ilişkili olsa bile, yaş HPV prevalansının en güçlü belirleyicisi olarak görülmektedir. En düşük prevalans 14-19 yaş arası kadınlarda, en yüksek prevalans ise 20-24 yaş arası kadınlarda bulunurken, bazı çalışmalar menopoz sonrası kadınlarda HPV prevalansında ikinci bir tepe olduğunu da bildirmiştir. HPV prevalansı 14-24 yaşları arasında her yıl artmakta ve ileri yaşlarda yavaş yavaş azalmaktadır^[25,26]. de Sanjosé ve arkadaşları tarafından 2007 yılında 70 ülkeden 346 bin kadının değerlendirildiği bir çalışmada, HPV'nin yaşa bağlı prevalansının bölgeye ve popülasyona göre değiştiği tespit edilmiştir^[27]. HPV prevalansı çoğu bölgelerde 34 yaş altı kişilerde en yüksek saptanırken, bazı bölgelerde yeni edinilmiş infeksiyon veya reaktif latent infeksiyon nedeniyle yaşlılarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Franceschi ve arkadaşları dört kıtada yaptıkları kapsamlı çalışmada; Hollanda, Arjantin ve Meksika'da yüksek riskli HPV pozitifliğinin 35 yaş altındaki kadınlarda anlamlı derecede yüksek olduğunu saptarken, çalışmadaki diğer ülkelerde 35 yaş altı ve 35 yaş ve üstü kadınlarda önemli bir fark olmadığını tespit etmişlerdir^[19]. Ülkemizde Hasbek ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar 30 yaş ve altı ile 30 yaş üstü olarak iki grupta incelenmiştir. HPV-DNA pozitifliği 30 yaş ve altı grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur^[20]. Altun

ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 30 yaş altındaki hastaların hepsi HPV-DNA negatif iken tüm pozitif hastalar 30 yaş üstünde görülmüştür^[15]. Bizim çalışmamızda hastalar 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü şeklinde iki grupta değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde iki yaş grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Demir ve arkadaşlarının 530 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 25-29 yaş grubu %31.8 ile en yüksek HPV pozitifliğine sahipti^[28]. Bizim çalışmamızdaki HPV-DNA pozitifliği açısından 25-34 yaş kadınlar arasında %20 ile yüksek oranlarda bulunduğu ve yaş ilerledikçe bu oranların düştüğü görülmüştür. Yine bazı çalışmalarda menopoz sonrası kadınlar arasında ikinci bir HPV prevalansı zirvesi olduğu görülürken bizim çalışmamızda da bu yaş grubu hastalarda HPV-DNA pozitifliğinin artışa geçtiği görülmüştür^[26].

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışma ve ülkemiz ile dünyada yapılmış olan diğer çalışmalar ışığında HPV enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. HPV enfeksiyonunun kadınlarda servikal kansere yol açabilmesi bu enfeksiyonun erken tanısının önemini artırmaktadır. Günümüzde kullanılan moleküler tanı yöntemleri sayesinde servikal kanser riski olan grupların erken tanı ve takibinde, HPV prevalansının ve genotiplerinin belirlenmesinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Çalışmamızın yapıldığı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Erzurum ve çevresindeki birçok ile sağlık hizmeti vermesi sebebi ile sonuçlarımızın HPV prevalansı ve genotipleri açısından bölgemizi temsilen ülke verilerine önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlamaları

Çalışmamızda laboratuvarımıza gelen hasta örnekleri yaş ve HPV genotipleri açısından geriye dönük araştırılmış olup sonuçlar örneklediğimiz çalışmalar ile birlikte karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. Hastaların sitoloji sonuçları ve tanıları ile ilgili veri alınmadığı için test sonuçlarımızın klinik yansımaları değerlendirilememiştir. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda hastaların laboratuvar sonuçları ile birlikte sitoloji sonuçları ve klinik tanıların da birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 8/17, Tarih: 27.12.2018)

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EÖ, ÜA

Analiz/Yorum: EÖ, MHU

Veri sağlama: EÖ, AG

Yazım: EÖ, ÜA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: EÖ, ÜA, MHU

Onaylama: EÖ, ÜA, MHU, AG

KAYNAKLAR

1. Avcı GA. İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:507-15.
2. Rahman S, Pierce Campbell CM, Rollison DE, Wang W, Waterboer T, Michel A, et al. Seroprevalence and associated factors of 9-valent human Papillomavirus (HPV) types among men in the multinational HIM study. *PLoS ONE* 2016;11:e0167173.
3. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006 Suppl:40470
4. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F24-33.
5. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009 1;4:8
6. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106:S2-S8
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
9. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F12-23.

10. Sahiner F, Gümrall R, Sener K, Yiğit N, Dede M, Yapar M, et al. Investigation of HPV-DNA in cervical smear samples by two different methods: MY09/11 consensus PCR and type-specific real-time PCR. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:624-36.
11. Leto MD, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011;86:306-17.
12. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88-99.
13. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32.
14. Açıkgöz A, Ergör G. Cervical cancer risk levels in Turkey and compliance to the national cervical cancer screening standard. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:923-7.
15. Altun Z, Yarkin F, Vardar MA, Uğuz HA. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran kadınlarda genital human papillomavirus enfeksiyon prevalansı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31:307-14.
16. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632-9.
17. Balmagambetova SK, Tinelli A, Urazayev ON, Sakieva KZ, Koyshybaev AK, Zholmukhamedova DA, et al. HPV Types distribution in general female population and in women diagnosed with cervical cancer across Western Kazakhstan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:1089-96.
18. Fitzpatrick MB, Dube Mandishora RS, Katzenstein DA, McCarty K, Weber J, Sahoo MK, et al. hrHPV prevalence and type distribution in rural Zimbabwe: A community-based self-collection study using near-point-of-care GeneXpert HPV testing. *Int J Infect Dis* 2019;82:21-9.
19. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
20. Hasbek M, Çelik C, Çabuk A, Bakıcı MZ. Sivas bölgesinde servikal örneklerde human papillomavirüs sıklığı ve genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48:199-204.
21. 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.
22. Findik D, Dağı HT, Arslan U, Findik Y. Servikal örneklerde human papillomavirüs sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Derg* 2012;22:116-20.
23. Akcali 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;14:503-6.
24. 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;21:218-23.
25. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:169-75.
26. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5-25.
27. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9.
28. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, Gunduz T, Arlier S, Aytac R, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear 2012. *J Med Virol* 2012;84:1242-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Erkan ÖZMEN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Yakutiye, Erzurum-Türkiye

E-posta: drerkan81@gmail.com