

Erzurum İlinde 52.000 Kadında Hybrid Capture 2 Yöntemi Kullanılarak Yapılan İnsan Papilloma virüs (HPV) Tarama Sonuçlarının Serviks Kanseri ile İlişkisi

Relation of Cervical Cancer with the Results of Human Papillomavirus (HPV) Screening Carried out via Hybrid Capture 2 Method on 52.000 Women in Erzurum

Berrin GÖKTUĞ KADIOĞLU¹, Esra ÇINAR TANRIVERDİ², Handan ALAY³, Mahmut UÇAR⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzurum.

¹ University of Health Sciences, Regional Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Erzurum, Turkey.

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Bilim Dalı, Erzurum.

² Atatürk University Faculty of Medicine, Division of Medical Education, Erzurum, Turkey.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum.

³ University of Health Sciences, Regional Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases, Erzurum, Turkey.

⁴ İl Sağlık Müdürü, Erzurum.

⁴ Providencial Health Director, Erzurum, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 29.05.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.09.2018

ÖZ

Serviks kanseri, kadınlarda sık görülen ve tarama yöntemleriyle erken tanı konulabilen bir kanser türü olup neredeyse tama yakın kısmında etken insan papillomavirüs (HPV)'dür. Bu nedenle, HPV DNA varlığının gösterilmesi erken tanı ve tedavi planlanması açısından önemlidir. Tarama testlerinin düzenli aralıklarla yapılması, özellikle serviks kanseri riskine sahip olan hastaların daha erken tespitini mümkün kılmaktadır. Bu düşünce ile Ağustos 2014 tarihinden bu yana Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) birimlerinde yeni bir tarama programı yürütülmektedir. Bu çalışmada, toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı kapsamında Erzurum ilinin HPV prevalansı ile sık görülen HPV tiplerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 30-65 yaş arası kadın hastalardan pap-smear ve HPV DNA örnekleri eş zamanlı olarak alınmıştır. Çalışma, pap-smear örneklerinde konvansiyonel yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. HPV negatif olan hastaların pap-smear örnekleri patolojik değerlendirmeye alınmazken, HPV pozitif pap-smear örneklerinin patolojik sonuçları ulusal merkez laboratuvarı tarafından KETEM'e gönderilmiştir. Çalışma kapsamında toplam 52.000 kadın taranmıştır. Kadınların %2.4'ünde HPV DNA pozitif bulunmuştur. HPV DNA örnekleri, mikropalak kemilüminesans yöntemi kullanılarak sinyal amplifikasyo-

İletişim (Correspondence): Berrin Gökтуğ Kadiođlu, Dr. Refik Saydam Caddesi Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Başhekimlik No. 25070 Erzurum, Türkiye.

Tel (Phone): +90 442 317 22 95, **E-posta (E-mail):** bgoktug@hotmail.com

nuyla nükleik asit hibridizasyonu gerçekleştiren bir teknoloji olan Hybrid capture 2 (Qiagen, Almanya) yöntemiyle test edilmiştir. HPV DNA pozitifliği 65 olguyla 40 yaş grubunda en yüksek (%5.1), iki olguyla da 65 yaş grubunda en düşük (%0.1) oranda saptanmıştır. Pozitif tespit edilen olgulardan %60.1'inin 30-45 yaş grubunda, %35.2'sinin 45-60 yaş grubunda, %4.6'sının 60 yaş üzeri grupta olduğu belirlenmiştir. HPV tip dağılımında, %12.2 ile HPV tip 16 en yüksek orandayken HPV tip 31 %7.4, HPV tip 51 %6.7, HPV tip 52 %4.4 ve HPV tip 68 %4.3 oranında tespit edilmiştir. Serviks kanseri açısından yüksek riskli olan HPV tip 18 ise %3.0 oranında belirlenmiştir. HPV pozitif olguların %49.2'sinde tek tip, %50.8'inde ise birden çok tip tespit edilmiştir. En sık saptanan sitolojik anomali 115 (%9.2) olgu ile "low grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL)" ve 93 (%7.4) olgu ile "atypical squamous cells of unknown significance (ASC-US)" olarak bildirilmiştir. Anormal sitoloji tespit edilen olgular kolposkopiye yönlendirilmiştir. Sonuç olarak, serviks kanserinin erken teşhisi ve aşılama bakımından tip tayini için bölgesel toplum taramasının çok önemli olduğu, prevalans çalışmalarının artırılması ve desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Serviks kanseri; HPV DNA; tarama; Türkiye.

ABSTRACT

Cervical cancer is a common female cancer that could be diagnosed early with screening methods. Almost all cases are caused by human papilloma virus (HPV) infection. Therefore, detecting the presence of HPV DNA is important for early diagnosis and treatment. Regular determination of screening tests enables early detection of patients with the risk of cervical cancer. For this purpose, since August 2014 a new screening program has been carried out by Early Diagnosis, Screening and Training of Cancer Centers (KETEM). The aims of our study were to detect the HPV prevalence in Erzurum and determine the major HPV types under the scope of population based cervical cancer screening program. Female patients between the ages of 30-65 were included in the study. Pap-smear and HPV DNA samples were taken simultaneously. The samples were examined in a national central laboratory. The study was performed using conventional methods in pap-smear samples. Pap-smear samples from HPV (-) patients were not included in the pathological evaluation. Pathological results of the pap-smear samples, which were taken from the HPV (+) cases, were sent to KETEM by national central laboratory and then these results were used. Within the scope of this study, 52.000 women were screened. Among all these women 2.4% of the cases were HPV DNA positive. HPV DNA samples were screened by Hybrid capture 2 (Qiagen, Germany) method. The highest positivity was observed at age 40 with 65 cases (5.1%) and the lowest positivity was observed at age 65 with 2 cases (0.1%). 60.1% of the HPV positive cases were at 30-45 age group, 35.2% were at 45-60 age group and 4.6% were at 65 and above age group. The most common type was HPV 16 with the frequency of 12.2% and this was followed by HPV 31 with 7.4% and HPV 51 with 6.7%, HPV 52 with 4.4% and HPV 68 with 4.3% frequencies. The rate of the HPV 18, which is the type of HPV that carries high risk for causing cervical cancer, was 3.0%. 49.2% of the HPV positive cases had single and 50.8% of them contained more than one type of HPV. The most common pathological appearance was "low grade cervical intraepithelial lesion" (LGSIL) detected in 115 cases (9.2%) and "atypical squamous cells of unknown significance" (ASC-US) detected in 93 cases (7.4%). Cases that had abnormal cytology were referred to colposcopy. Consequently, it was concluded that regional screening is important in terms of the determination of the HPV type for the early diagnosis of cervical cancer and vaccination so prevalence studies should be increased and supported.

Keywords: Cervical cancer; HPV DNA; screening; Turkey.

GİRİŞ

Serviks kanseri, kadın kanserleri arasında yaygın görülen ve en çok ölümlü sonuçlanan kanserler arasında olup tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde serviks kanserlerinin %99'dan fazlasına HPV'lerin neden olduğu bilinmektedir^{1,2}. HPV tüm dünyada çok sayıda kadını etkilemekte ve asemptomatikten serviks kanserine kadar değişen bir yelpazede farklı klinik tablolara neden olmaktadır³. HPV'nin belirlenen 200'den fazla farklı tipi bulunmaktadır. HPV tipleri çeşitli histopatolojik tanı kategorilerindeki bağlı

dağılımlarına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarda sınıflandırılmaktadır. Dünya genelinde ilk sırada HPV tip 16'nın, ikinci sırada da HPV tip 18'in serviks kanserine sebep olduğu saptanmıştır⁴. Bunlara ek olarak, 11 yüksek riskli tip (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) de serviks kanseri açısından önemlidir⁵. Serviks kanseri uygun antiviral aşılarda önlenmektedir^{6,7}. Bu nedenle, serviks kanserinin kesin olarak eradike edilmesi mümkün görülmektedir.

HPV'nin serviks kanserine neden olduğu tespit edilmeden önce, serviks kanseri tanısında sitoloji temelli tarama programları kullanılmaktaydı. Sitoloji temelli taramaların yanlış negatiflik düzeylerinin yüksek olması (%20.0), değerlendirmenin uzmanlık gerektirmesi ve objektif kriterlere dayalı olmaması nedenleriyle, tek başına yeterli olmadığı anlaşıldıktan sonra, taramalardaki etkinliği artırmak için moleküler testler kullanılmaya başlanmıştır^{5,8,9}. Bu moleküler testlerden biri "Hybrid capture 2" testi olup T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Ağustos 2014 tarihinde başlatılan toplum tabanlı serviks kanseri tarama programında da tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle yüksek riskli HPV tipleri tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada, KETEM'de yapılan taramalardan elde edilen verilerle Erzurum iline ait bölgesel HPV prevalansı ile bu ilde sık görülen HPV tiplerini belirlemek ve aşı geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, ulusal serviks kanseri tarama programı standartlarına uygun olarak KETEM tarafından yürütülmekte olan çalışmanın Ağustos 2014-Nisan 2018 tarihleri arasındaki verileri kullanıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin etik kurulu onayı ve Sağlık Bakanlığı Kansere Daire Başkanlığı'ndan gerekli idari izinler alındı.

Taramaya 30-65 yaş aralığındaki kadınlar dahil edildi. Mükerrer kaydı önlemek için, çalışmaya alınan kadınların aile hekimliği kaydı kontrol edildi. HPV ve pap-smear testlerinin beş yılda bir tekrarlanacağı, son iki testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda taramanın kesileceği anlatıldı. Tüm kadınlara serviks kanser taraması için bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve kayıt çizelgesi dolduruldu. Kimlik ve iletişim bilgileri, kişiye özel hazırlanan etiketlerin numarası kaydedildi. Hekimler tarafından pelvik muayene ile taramaya dahil edilen kişilerden HPV DNA testi ve pap-smear örnekleri alındı. Taramada KETEM tarafından ücretsiz olarak gönderilen uluslararası altın standart test kitleri kullanıldı. Bu kitler HPV DNA ve pap-smear örneği almak için standart olarak HPV fırçası, HPV tüpü, lam, lam kabı, fiksatif, kilitli zarf, broşür, onay formu ve dört adet barkottan oluşmaktadır. Materyal alımında ve hasta kayıtlarının tutulmasında, programla birebir uyumlu olması için KETEM görevlisi hazır bulundu ve alınan numuneleri KETEM'e ulaştırdı. Bu numuneler, KETEM tarafından ulusal merkez laboratuvarına gönderildi. Burada HPV DNA örnekleri, uluslararası geçerliliği olan ve toplum tabanlı sağlık taramalarında kullanılabilen Hybrid capture 2 (Qiagen, Almanya) yöntemiyle test edildi. Hybrid capture 2 teknolojisi, mikroplak kemiluminesans yöntemi kullanılarak sinyal amplifikasyonu ile nükleik asidin hibridizasyonunu gerçekleştiren bir testtir. Servikal örneklerde 13

farklı yüksek riskli HPV tipini kalitatif olarak tespit edebilmektedir. Bu test, HPV varlığını göstermekte genotip belirleyememektedir¹⁰. Hybrid capture 2 testi, özellikle HPV tip 16 ve 18'in belirlenmesinde etkilidir¹¹. Laboratuvar sonuçlarına göre HPV pozitif olanlarda CLART kit (Genomica, SAU, İspanya) ile genotiplendirme yapılmaktadır. Bu kit, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli bir genotiplendirme yöntemi olup 13'ü yüksek riskli olan toplamda 35 genotipi tespit edebilmektedir¹².

Toplum Tabanlı Serviks Kanseri Tarama protokolüne göre yapılan çalışmada, HPV taraması pozitif olan olguların sitoloji numuneleri patolojik incelenmeye gönderildi; negatif olanlar sitolojik incelemeye alınmadı ve yetersiz örnek alımı durumunda bireylerin tarama testleri üç ay sonra tekrar edildi. Test sonuçları ve sitolojik inceleme raporları ulusal merkez laboratuvarı tarafından KETEM'e gönderildi¹³. Ulusal merkez laboratuvarı sonuç raporlarında tip 16 ve 18 gösterilmekte, bunların dışında kalan tipler ise "diğer" olarak belirtilmektedir. HPV pozitif olanların örneklerinin sitolojik değerlendirmesinde konvansiyonel yöntemler uygulandı. HPV tip 16 ve 18 pozitif olanlar yeniden kuruma davet edilip kadın doğum uzmanlarına yönlendirildi, kolposkopi önerildi. Ancak bazı hastaların takipleri sırasında ulaşılamaz oldukları saptandı. HPV tip 16 ve 18 harici pozitif olanlar bir yıl sonra tekrar kontrole çağrıldı. Elde edilen tüm veriler HPV tiplerine, yaş gruplarına ve sitoloji bulgularına göre değerlendirildi.

BULGULAR

2014 yılı Ağustos ayından itibaren başlatılan tarama programının 2018 yılı Nisan ayına kadar olan sonuçları analiz edilmiştir. Buna göre, 2014-2018 yılları arasında sırasıyla, 4648, 17.329, 13.123, 12.425 ve 4475 olmak üzere toplam 52.000 kişi taramaya dahil edilmiştir. 2014 yılında 103 (%0.2), 2015 yılında 255 (%0.5), 2016 yılında 79 (%0.2), 2017 yılında 44 (%0.1) ve 2018 yılının ilk dört ayında 27 (%0.1) örnek yetersiz numune olarak kaydedilmiştir. Taramaya dahil edilen kişilerin %2.4'ünde HPV DNA pozitif olarak rapor edilmiştir. HPV DNA pozitifliği 65 olguyla 40 yaş grubunda en yüksek (%5.1), iki olguyla da 65 yaş grubunda en düşük (%0.1) oranda saptanmıştır. Bu pozitif olgulardan %60.1'inin 30-45 yaş grubunda, %35.2'sinin 45-60 yaş grubunda, %4.6'sının 60 yaş üzeri grupta olduğu saptanmıştır (Tablo I).

HPV pozitif olgularda en çok görülen tip %12.2 ile HPV tip 16 olarak saptanmıştır. Bunu %7.4 ile tip 31, %6.7 ile HPV tip 51, %4.4 ile tip 52 ve %4.3 ile tip 68 takip etmiştir. Serviks kanseri açısından yüksek riskli olan HPV tip 18 ise %3 sıklığında tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre HPV tip dağılımı Tablo II ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

HPV pozitif hastaların, %49.2'sinde tek tip, %50.8'inde ise birden çok HPV tipi tespit edilmiştir (Tablo III, Şekil 2).

HPV pozitifliği tespit edilen 1255 olgunun sitoloji sonuçları; 260 (%20.7) normal, 566 (%45.1) enfeksiyon, 207 (%16.5) yetersiz örnek ve 228 (%18.2) anormal örnek (LGSIL 115, ASC-H 4, ASC-US 93, AGC 10, HGSIL 5, diğer 1) olarak saptanmıştır. HPV tiplerinin yaşlara göre ve sitolojiye göre dağılımı Şekil 3'te özetlenmiştir.

Tablo I. Yaş Aralığına Göre HPV Pozitiflik Oranları

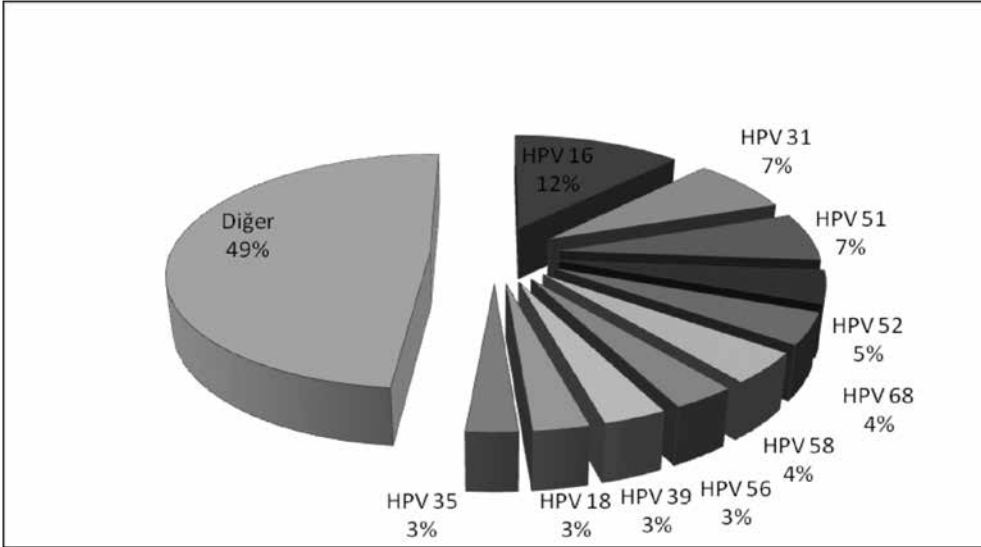
Yaş aralığı	HPV pozitif olgu (n= 1255)	
	n	%
30-34	230	18.3
35-39	249	19.8
40-44	248	19.7
45-49	145	11.5
50-54	197	15.6
55-59	112	8.9
60-65	74	5.8
Toplam	1255	100

Tablo II. Yaş Gruplarına Göre HPV Tip Dağılımı

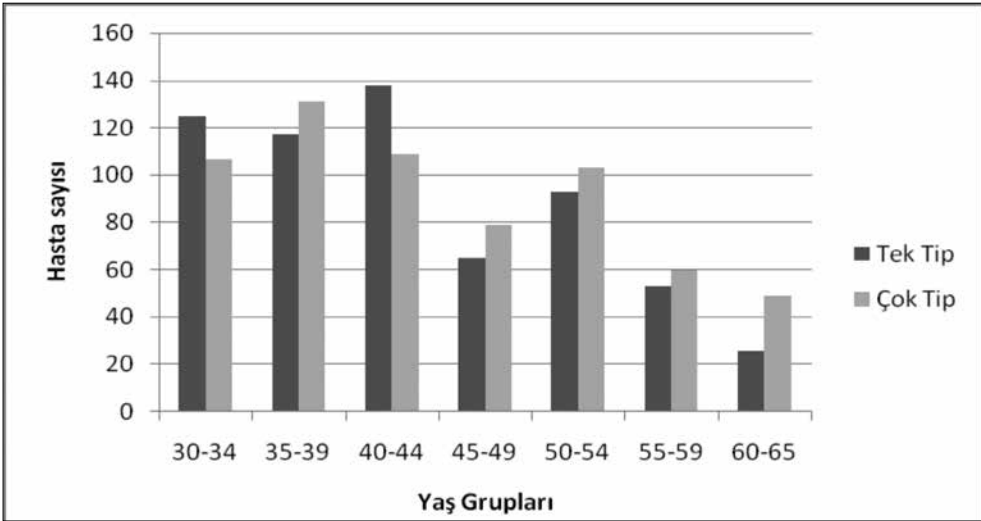
Yaş aralığı	HPV 16		HPV 31		HPV 51		HPV 52		HPV 68		Diğer	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30-34	51	2.3	23	1.0	19	0.8	17	0.8	26	1.1	252	11.1
35-39	59	2.6	36	1.6	40	1.8	13	0.6	17	0.8	293	13.0
40-44	55	2.4	39	1.7	24	1.1	20	0.9	22	1.0	221	9.8
45-49	34	1.5	20	0.9	21	0.9	15	0.7	5	0.2	177	7.8
50-54	46	2.0	25	1.1	24	1.1	22	1.0	14	0.6	253	11.2
55-59	20	0.9	15	0.7	15	0.7	11	0.5	7	0.3	159	7.0
60-65	12	0.5	9	0.4	6	0.3	2	0.1	6	0.3	116	5.1
Toplam	277	12.2	167	7.4	149	6.7	100	4.4	97	4.3	1471	65.0

Tablo III. Yaş Gruplarına Göre Tek ve Birden Çok Tip HPV Dağılımı

Yaş grupları	Tek tip		Birden çok tip	
	n	%	n	%
30-34	125	10.0	107	8.5
35-39	117	9.3	131	10.4
40-44	138	11.0	109	8.7
45-49	65	5.2	79	6.3
50-54	93	7.4	103	8.2
55-59	53	4.2	60	4.8
60-65	26	2.1	49	3.9
Toplam	617	49.2	638	50.8



Şekil 1. HPV tiplerinin dağılım oranları.

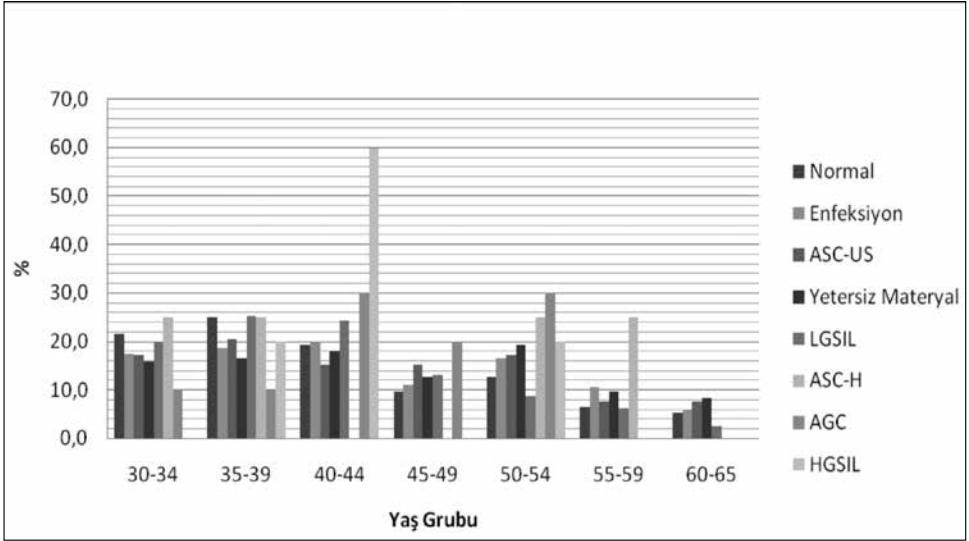


Şekil 2. Yaş gruplarına göre tek ve birden çok tip dağılımı.

HPV tip 16 ve 18 pozitifliği olan kadınlar kolposkopiye yönlendirilmiştir. 2016 yılında 7, 2017 yılında 28, 2018 yılının ilk altı ayında 25 kişi olmak üzere toplam 60 kişiye kolposkopi yapılmıştır.

TARTIŞMA

Serviks kanserleri tüm dünyada kadın kanserleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Serviks tarama programlarının yaygın olarak uygulanması sonucunda daha erken teşhis



Şekil 3. HPV pozitif olguların sitolojik tanılarına göre dağılımı.

konulabilmektedir¹. Bu taramalarda kullanılan pap-smear testleri önemli kolaylık getirmekte, ancak numunenin mutlaka bir patolog tarafından incelemesinin gerekmesi tanı ve teşhis süresini uzatmaktadır. Buna karşılık, HPV DNA testi sonuca daha hızlı ulaşmayı sağlamaktadır. Son yıllara kadar, serviks kanserinin öncü lezyonlarını erkenden tanıyabilmek için pap-smear ile tarama yapılmıyordu^{14,15}. Tek bir pap-smear testinin duyarlılığının düşük (%50-60)¹⁶, yanlış negatiflik oranının çok yüksek (%20)⁸ ve tekrarlanabilirliğinin düşük¹⁷ olmasına rağmen, bu tarama sistemi kullanılarak serviks kanseri insidansında önemli oranda azalma sağlanmıştır¹⁸.

Serviks kanseri taramalarının daha programlı, belli bir disiplinde yapılması ve daha çok sayıda kadına ulaşmayı hedefleyen Toplum Tabanlı Serviks Kanseri Tarama programı, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı önderliğinde ülkemizde uygulanmaktadır¹⁹.

Son yıllarda, serviks kanserlerinin hemen hepsinin HPV ile oluştuğunun anlaşılması üzerine¹, HPV DNA tayini önem kazanmış ve toplum taramalarında ön plana çıkmıştır²⁰. Serviks kanserlerinde HPV DNA testinin duyarlılığı %96, özgüllüğü %92 olarak belirlenmiştir²¹. Pap-smear testinde negatif çıkan olguların %25-50'si HPV DNA testi ile yakalanabilmektedir²².

Meta-analiz çalışması sonucu, Avrupa ülkelerinde HPV enfeksiyon sıklığı %2 ile %12 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir²³. Aslan ve arkadaşlarının²⁴ 1081 kadının dahil olduğu çalışmasında HPV DNA pozitifliği %6.8 olarak bildirilmiştir. Erzurum ilini kapsayan çalışmamızda HPV insidansı %2.4 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda en yüksek HPV pozitiflik oranının 30-34 yaş grubunda olduğu, HPV tip 16'nın en sık görülen genotip olduğu gözlemlenmiştir. Bildirilen Toplum Tabanlı Serviks Kanseri Tarama Programı tarama

sonuçlarının çalışma sonuçlarımızla paralel olduğu görülmüştür²⁵. Dünyada genel olarak HPV tip 16'nın en sık görülen genotip olduğu bildirilmektedir²⁶. Psirri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma⁴ da bunu desteklemektedir. Söz konusu çalışmadaki tarama sonuçlarına göre olguların %49'unda tek bir HPV tipi tespit edilirken, %51 olguda birden çok tip saptanmıştır. Chaturvedi ve arkadaşlarının²⁷, HPV DNA pozitif 2478 olguyla yaptıkları bir çalışmada birden çok tip ile enfeksiyon görülme oranı %43.2 olarak bulunmuş ve örneklerin %6.8'inde beş veya daha fazla HPV tipi aynı anda tespit edilmiştir. Çalışmamızda HPV DNA saptanan olguların %49.2'si tek tip, %50.8'i birden çok tip pozitif olarak bulunmuştur (Tablo III, Şekil 3).

Ulusal merkez laboratuvarı, yüksek riskli HPV tiplerinden tip 16 ve 18 olarak belirlenen genotipleri sonuç raporlarında yazmakta, bunların dışında kalan tipleri ise "diğer" olarak belirtmektedir. HPV tip 16 ve 18 DNA pozitif saptanan olgularımızın sitolojik değerlendirme sonuçlarına göre en fazla rapor edilen lezyon %9.2 ile LSIL olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, Gültekin ve arkadaşlarının²⁵ sonuçlarıyla benzer bulunmuştur.

Ücretsiz uygulanan tarama programında konvansiyonel sitoloji yöntemiyle anormal bulgu saptanan olgular ileri tetkik amacıyla kadın doğum uzmanlarına yönlendirilerek kolposkopi önerilmiştir. Hastaların takip sırasında takip dışı kalmasının nedeninin kolposkopi deneyimli uzman bulunmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, yürütülen programın bu basamağının desteklenmesi gerektiği görülmektedir.

Sonuç olarak, kadın hayatını ciddi bir şekilde tehdit eden serviks kanserinin tanısını kolaylaştırmak, erken teşhisini sağlamak ve bu sayede önüne geçebilmek adına tarama programlarına katılımın artırılması ve geliştirilmesi önemlidir. Bu nedenle, tarama programlarına ek olarak bölgesel özelliklere göre HPV aşısı planlamasının yapılabilmesi için bölgesel prevalans çalışmaları önem arz etmektedir. Bu çalışma, 52.000 kişi üzerinde yapılmış, yaş grupları, sitolojik özellikler ve birden fazla tip HPV taşıma durumlarına göre bölgesel prevalansı ayrıntılı olarak ortaya koyan geniş çaplı bir araştırmadır. Çalışma sonuçlarının, serviks kanserinin önlenmesi, erken tedavisi ve aşısı planlamasına katkı açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wu EQ, Liu B, Cui JF, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study. *Cancer Causes Control* 2013; 24(4): 795-803.
2. Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL. Cervical cancer screening. *Am Fam Physician* 2018; 1;97(7): 441-8.
3. Köse MF, Turan T, Naki MM. Human papillomavirus ile ilişkili hastalıklar. *Flora İnfek Hast Klin Mikrobiyol Derg* 2012; 17(1): 22-33.
4. Psyrri A, Di Maio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(1): 24-31.
5. Sobota RS, Ramogola-Masire D, Williams SM, et al. Co-infection with HPV types from the same species provides natural cross-protection from progression to cervical cancer. *Infect Agent Cancer* 2014; 9: 26.
6. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD009069.

7. Köse FM, Naki MM. Cervical premalignant lesions and their management. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15(2): 109-21.
8. Andre B, Kemetli L, Sparen P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 622-9.
9. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and the early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137(4): 516-42.
10. Clavel C, Masure M, Putaud I, et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol* 1998; 51(10): 737-40.
11. Eun YK, Yoon KL, Ahwon L, et al. Comparison of the PANArray HPV genotyping chip test with the Cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 tests for detection of HPV in ASCUS women. *Yonsei Med J* 2018; 59(5): 662-8.
12. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 321-2.
13. Turkish Public Health. Available at:<http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/serviks.pdf>. Accessed on December 15, 2017.
14. Smith ER, George SH, Kobetz E, et al. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. *Diagn Cytopathol* 2018; 46(6):507-15.
15. Chew GK, Cruikshank ME, Smith AP. Abnormal cervical smear, pp: 878-884. In: *Oxford textbook of primary medical care*, 2004. Oxford University Press.
16. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann intern Med* 2000; 132(10): 810-9.
17. Wright TC, Stoler Mark H, Behrens Catherine M, et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insight from the ATHENA trial. *Int J Cancer* 2014; 134: 1835-43.
18. Chen YY, You SL, Chen CA, et al. Effectiveness of national cervical cancer screening programme in Taiwan:12-year experiences. *Br J Cancer* 2009; 101(1): 174-7.
19. Keskinliç B, Gültekin M, Akarca AS, et al., eds. Turkey cancer control program. Ankara: Turkish Ministry of Health publication, 2016; 90.
20. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32.
21. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, et al. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24(3): S3/90-7.
22. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlée F, et al. CCCaST Study Group. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119: 615-23.
23. De Vuyst H, Clifford G, Li N, et al. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2632-9.
24. Aslan F G, Us T, Kaşifoğlu N, et al. Eskişehir'de kadınlarda insan papillomavirüs prevalansının, pap yayması, hibrit yakalama 2 testi ve konsensus gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması ve prodizileme yöntemiyle tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(1): 73-85.
25. Gültekin M, Zayıfoğlu Karaca M, Küçükyıldız J, 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): 1952-8.
26. Wu Q, Zhao X, Fu Y, et al. A cross-sectional study on HPV testing with type 16/18 genotyping for cervical cancer screening in 11064 Chinese women. *Cancer Med* 2017; 6(5): 1091-101.
27. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. CVT Group. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis* 2011; 203(7): 910-20.