

Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Kadın Hastalarda Yüksek Riskli HPV Sıklığı ve Genotip Dağılımı Sonuçlarının 3 Yıllık Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of The 3-Year Outcomes of High-Risk HPV Frequency and Genotype Distribution in Female Patients Admitted to A University Hospital

Salim Yakut^{*@}, Nesrin Gareayaghi^{**@}, Fadile Yıldız Zeyrek^{*@}, Arjen Ulaba^{*@}, Mehmet Demirci^{***@}, Akın Yiğın^{****@}

* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

** Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul, Türkiye

*** Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

**** Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Atf/Cite as: Yakut S, Gareayaghi N, Yıldız Zeyrek F, Ulaba A, Demirci M, Yiğın A. Bir üniversite hastanesine başvuran kadın hastalarda yüksek riskli hpv sıklığı ve genotip dağılımı sonuçlarının 3 yıllık retrospektif analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(4):272-277.

ÖZ

Amaç: Human papillomavirus (HPV), deri ve mukozal epitel hücrelerinde çoğalabilen küçük, çift zincirli bir DNA virüsüdür. HR-HPV genotiplerinin kalıcı enfeksiyonları, servikal kanser vakalarının %99'dan fazlasında başlıca neden olarak kabul edilmektedir. Biz de çalışmamızla, üniversite hastanemize başvuran bölgemizde yaşayan 18 yaş üstü hastalarda HPV sıklığını ve HPV16, HPV18 ve 12 diğer HR-HPV genotipinin varlığını retrospektif olarak saptamayı ve sunmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Eylül 2017 – Nisan 2021 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 18 yaş üstü 685 hastadan alınan PreservCyt® solüsyonu içerisindeki servikal fırça numunesi ve pap smear sonuçları dahil edildi. HPV genotiplendirmesi Roche cobas® 4800 (Roche, İsviçre) tam otomatik sistemi kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 685 kadın hastanın 126'sında (%18.4) HR-HPV pozitifliği bulunmuştur. HPV pozitif bulunan kadınların %4.5'unda HPV16 pozitifliği saptanırken, HPV18 pozitifliği %1.8 ve diğer 12 HR-HPV genotipi pozitifliği ise %12.1 oranında saptandı. HPV16 pozitif hastaların üçünde LSIL, ikisinde HSIL ve birinde ASC-US tipi saptanırken, HPV18 pozitif 12 hastanın sadece birinde ASC-US saptandı. Diğer yüksek risk HPV genotipini taşıyan hastalarda ise bir LSIL, bir HSIL ve dört ASC-US belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen veriler bölgemizde hastanemize başvuran kadınlarda HR-HPV pozitifliğinin dünyadaki ve ülkemizdeki bazı verilerle uyumlu olduğu, ancak genel olarak daha düşük olduğu görüldü. Genotip dağılımına bakıldığında HPV16 ve HPV18 pozitifliği yanında diğer HR-HPV genotiplerinin de olduğunu, HPV16 ve HPV18'e karşı aşı ile korunma sağlanabilecek olmasına karşın bazı HR-HPV genotiplerinin ilerleyen süreçte sorun olabileceğini bize düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: HPV, HR-HPV, genotip, Cobas 4800

ABSTRACT

Objective: Human papillomavirus (HPV) is a small, double-stranded DNA virus that can replicate in skin and in mucosal epithelial cells. Persistent infections of the HR-HPV genotypes are considered as the causative agents in more than 99% of cervical cancer cases. In our retrospective study, we aimed to determine the frequency of HPV and the presence of HPV16, HPV18 and other 12 HR-HPV genotypes in patients over the age of 18, from our region who applied to our university hospital.

Methods: Cervical brush sample in PreservCyt® solution and pap smear results of 685 patients over the age of 18 who applied to the gynecology and obstetrics outpatient clinic between September 2017 and April 2021, were included in our study. HPV genotyping was performed using the Roche Cobas® 4800 (Roche, Switzerland) fully automatic system in accordance with the manufacturer's instructions.

Results: HPV was identified in 126 (18.4%) of 685 female patients included in our study. While HPV16 was detected in 4.5% of HR-HPV positive women, HPV18 was found in 1.8% and 12 other HR-HPV genotypes was found in 12.1%. While LSIL was detected in three, HSIL in two, and ASC-US in one of HPV16 positive patients, ASC-US was detected in only one of 12 HPV18 positive patients. One LSIL, one HSIL and four ASC-US were determined in patients with other high-risk HPV genotypes. As a result, the data obtained from our study showed that HR-HPV positivity in women admitted to our hospital in our region was compatible with some data

Alındığı tarih / Received:

28.07.2023 / 28.July.2023

Kabul tarihi / Accepted:

11.10.2023 / 11.October.2023

Yayın tarihi / Publication date:

08.12.2023 / 08.December.2023

ORCID Kayıtları

S. Yakut 0000-0003-2675-6677

N. Gareayaghi 0000-0002-0812-1128

F. Yıldız Zeyrek 0000-0001-7386-9944

A. Ulaba 0000-0003-1454-8774

M. Demirci 0000-0001-9670-2426

A. Yiğın 0000-0001-9758-1697

✉ 21salimyakut21@gmail.com

in the world and in our country; however, it was relatively lower in general. Considering the genotype distribution, it led us to think that there were other HR-HPV genotypes besides HPV16 and HPV18 positivity.

Conclusion: *The data obtained from our study showed that HR-HPV positivity in women from our region admitted to our hospital was relatively compatible with some of the data in both our country and the world; however, it was relatively lower in general. Considering the genotype distribution, we think that there are other HR-HPV genotypes other than HPV16 and HPV18 positivity, and although protection against HPV16 and HPV18 can be provided by vaccination, some HR-HPV genotypes may be a problem in the future.*

Keywords: HPV, HR-HPV, cobas 4800

GİRİŞ

Human papillomavirus (HPV), deri ve mukozal epitel hücrelerinde çoğalabilen küçük, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Şu an uluslararası HPV referans merkezi, 230 HPV alt tipi bildirmiştir⁽¹⁾. Genital HPV genotipleri kanser yapma potansiyellerine göre yüksek risk (HR) ve düşük risk (LR) gruplarına ayrılmaktadır⁽²⁾. HPV enfeksiyonları dünya çapında en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardandır (STI) ve her iki cinsiyet içinde, cinsel olarak aktif bireylerin en az %50'sini hayatlarının bir noktasında etkiler⁽³⁾. GLOBOCAN'ın 2018 istatistiklerine göre, servikal kanserler kadınlarda en sık saptanan kanserler arasında dördüncü sırada görülmektedir. Yine bu rapora göre 2018'de, 310.000 ölüme neden olmuş ve 570.000 yeni vaka gözlenmiştir⁽⁴⁾. Servikal kanser vakalarının büyük çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde tespit edilmektedir. Bir veya birden fazla yüksek risk (HR)-HPV genotiplerinin kalıcı enfeksiyonları, servikal kanser vakalarının %99'dan fazlasında başlıca neden olarak kabul edilmektedir⁽⁵⁾. Piyasada HPV'den korunabilmek amaçlı, ticari olarak temin edilebilen üç tane HPV aşısı bulunmaktadır. Bunlar; ikili HPV aşısı, dördümlü HPV aşısı ve dokuzlu HPV aşısıdır. Buna karşın, bu aşuların içeriklerindeki genotipler tüm HR-HPV genotiplerini kapsamamaktadır^(6,7). HPV DNA tabanlı moleküler testler günümüzde WHO tarafından primer tarama için önerilen testlerdir. Türkiye'de 2004 yılında pap smear kullanılarak popülasyona dayalı bir HPV tarama programı başlatılmasına karşın, bu çok başarılı olamamıştır. 2014 yılında bu program tekrar dizayn edilmiş merkezi laboratuvarında primer HPV DNA ve HPV genotip tarama algoritması şeklinde yeniden oluşturulmuş ve ilk sonuçlar yayınlandığında farklı yüksek riskli (HR-HPV) tiplerinin de ülkemizdeki vakalarda sıklıkla gözlemlendiği anlaşılmıştır⁽⁸⁾. Biz de bu nedenle çalışmamızla, üniversite hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran bölgemizde yaşayan 18 yaş üstü hastalarda HPV sıklığını ve HPV16, HPV18 ve 12 HR-HPV genotip dağılımını retrospektif olarak araştırmayı ve böylelikle

bölgemize ait moleküler epidemiyolojik veri sunmayı amaçladık.

GEREK VE YÖNTEM

Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (06.09.2021 tarih ve HRU/21.15.30 sayı) onaylanmıştır.

Çalışmamıza Eylül 2017 – Nisan 2021 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran 18 yaş üstü 685 hastadan alınan PreservCyt® solüsyonu içerisindeki servikal fırça numunesi dahil edildi. Tüm numuneler klinikten hızlıca laboratuvarımıza ulaştırılarak, çalışmalar yapılana kadar 2-8°C'da bekletildi. HPV genotiplendirmesi cobas 4800 tam otomatik (cobas® x480) ve real-time PCR (cobas® z 480) sistemi kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda çalışıldı. cobas® 4800 sistemi ile geçerli çalışmalar sonrası 14 farklı yüksek risk içeren HPV genotipine karşı üç farklı sonuç elde edildi. Bunlar: tek başına HPV16, tek başına HPV18 ve diğer 12 HR-HPV havuzu genotipi (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68) pozitifliği idi. Tam otomatize sistem tarafından her bir çalışmada pozitif ve negatif kontrol sonuçları yanında, internal kontrol olarak numunedeki hücresel durum beta globin varlığı tespit edilerek kontrol edildi ve tüm bu verilerin otomatik analizi ile geçerliliği kontrol edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 685 kadın hastanın 126'sında (%18.4) HR-HPV pozitifliği saptandı. Pozitif saptanan hastalarda HPV16, HPV18 veya diğer 12 HR-HPV pozitifliği sonuçlarından birisi saptandı. Çalışmamızda incelenen tüm numunelerde sadece tek HR-HPV pozitifliği saptanırken, birden fazla HPV genotipi ile pozitiflik gözlenmedi. Hastaların yaş ortalaması 39 (18-74) olarak saptanırken, farklı

Tablo 1. HPV tespiti için başvuran hastaların yaş gruplarının dağılımı

Yaş aralığı	Yaş Ortalaması	Toplam Sayı n (%)	HPV16 (+) n (%)	HPV18 (+) n (%)	Diğer 12 HR-HPV (+) n (%)	Saptanmadı n (%)
18-19	18	4 (0.6)	0 (0)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.4)
20-29	26	95 (13.9)	3 (0.4)	2 (0.3)	8 (1.8)	82 (12)
30-39	35	292 (42.6)	15 (2.2)	5 (0.7)	37 (5.4)	235 (34.3)
40-49	44	199 (29.1)	9 (1.3)	3 (0.4)	25 (3.6)	162 (23.6)
50-59	54	75 (10.9)	3 (0.4)	2 (0.3)	10 (1.5)	60 (8.8)
60-69	63	17 (2.5)	1 (0.1)	0 (0)	2 (0.3)	14 (2)
70-77	74	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Toplam	39	685 (100)	31 (4.5)	12 (1.8)	83 (12.1)	559 (81.6)

HR=Yüksek risk

Tablo 2. Yıllara göre HPV kontrolü için başvuran hastaların yaş ortalamalarının dağılımı

Yıllar	Yaş Ortalaması	Toplam Sayı n (%)	HPV16 (+) n (%)	HPV18 (+) n (%)	12 HR-HPV (+) n (%)	Saptanmadı n (%)
2017	39	103 (15)	2 (0.3)	2 (0.3)	13 (1.9)	86 (12.6)
2018	39	375 (54.7)	20 (2.9)	6 (0.9)	49 (7.2)	300 (43.8)
2019	39	170 (24.8)	9 (1.3)	4 (0.6)	19 (2.8)	138 (20.1)
2020	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2021	34	37 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	35 (5.1)
Toplam	39	685 (100)	31 (4.5)	12 (1.8)	83 (12.1)	559 (81.6)

HR=Yüksek risk

yaş gruplarında hasta dağılımları incelendiğinde 30-39 yaş aralığı grubunun diğer yaş gruplarına göre daha fazla hastaneye başvurduğu anlaşıldı. HR-HPV pozitifliğinin dağılımı yaş gruplarına göre incelendiğinde en sık 30-39 yaş grubunda pozitiflik olduğu görüldü. Tüm hastalarda HPV16 pozitifliği hastaların %4.5'unda saptanırken, HPV18 %1.8 ve diğer 12 HR-HPV genotipi pozitifliği ise %12.1 oranında saptandı (Tablo 1).

Yıllara göre hastaneye başvuru ve HPV genotip pozitiflikleri incelendiğinde 2018 yılında en fazla başvuru ve pozitifliğin saptandığı görülürken, 2020 yılında pandemi nedeniyle polikliniklerin kapalı olması ve uzun süren kapanmalar nedeniyle hiç hasta başvurusunun olmadığı takip eden yılda da pandeminin etkisinin devam ettiği görüldü. Tüm yıllarda diğer 12 HR-HPV pozitifliği hastalarda en fazla saptanan genotip olduğu görüldü (Tablo 2).

HPV16 pozitif 31 hastanın üçünde “Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon” (LSIL), ikisinde “Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon” (HSIL) ve birinde “Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler” (ASC-US) tipi saptandı. HPV18 pozitif 12 hastanın ise sadece birinde ASC-US saptandı. 12 yüksek risk HPV genotipini taşıyan 83 hastada ise bir LSIL, bir HSIL ve dört ASC-US belirlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

HPV enfeksiyonları ve özellikle HR-HPV enfeksiyonları servikal kanserlerin ana nedenidir ve çeşitli HPV genotipleri ile ilişkili olabilmektedir⁽⁹⁾. Ayrıca yaş, hormonal kontraseptif kullanımı, sigara, alkol tüketimi HPV enfeksiyonlarını etkileyerek servikal kanser gelişimine etki edebilmektedir⁽¹⁰⁾.

Tablo 3. Yüksek risk HPV pozitifliği saptanan hastalarda "smear"de saptanan patolojik değişimlerin dağılımları

	LSIL	HSIL	ASC-US	Inflamasyon	Bakteriyel Vajinoz benzeri vajinal flora
HPV16 (n=31)	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	19 (2.8)	6 (0.9)
HPV18 (n=12)	1 (0.1)	-	-	9 (1.3)	2 (0.3)
Diğer 12 HR-HPV (n=83)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.6)	62 (9.1)	15 (2.2)

HR=Yüksek risk; LSIL=Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; HSIL=Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; ASC-US=Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler

Mosmann ve ark.⁽¹⁰⁾ 2021 yılında yaptıkları çalışma incelendiğinde, genital numunelerdeki HPV pozitiflik oranının %18 olduğu görülmektedir. Jaworek ve ark.⁽¹¹⁾ 1198 servikal sürüntü numunesinde cobas 4800 ile yaptıkları karşılaştırma çalışmasında, numunelerin %21'inde HPV DNA tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Biz de benzer şekilde çalışmamızda hastalarımızın 126'sında (%18.4) en az bir HR-HPV genotipi saptandığını gördük. Smolarz ve ark.⁽¹²⁾ Polonya'da cobas 4800 sistemi ile 280 servikal hasta numunesi üstüne yaptıkları çalışmalarında, %20'sinde HPV16, %14'ünde HPV18 ve %33'ünde de diğer 12 HR-HPV saptadıklarını bildirmişlerdir. Wang ve ark.⁽¹³⁾ ise yine cobas® 4800 sistemi ile Çin'de 5650 asemptomatik kadın hastada yaptıkları çalışmada, HPV16'yı %2.25, HPV18'in %0.5, diğer 12 HR-HPV'nin ise %9.15 oranında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Cai ve ark.⁽¹⁴⁾ 2019 yılında Çin'de yaptıkları çalışmalarında hastalarının yaş ortalamasının 39.8 olduğunu ve çalışmaya dahil ettikleri 356 numunenin 65'inde HPV16, 5'inde HPV18 ve 57'sinde diğer 12 HR-HPV saptadıklarını bildirmişlerdir. Yurtdışında yapılan bu sonuçlar incelendiğinde yaş ortalamalarının bizim çalışmamızla benzer olduğu, pozitiflik oranlarında değişiklikler görülebilse de genel hatları ile diğer 12 HR-HPV'nin daha yüksek oranda, sonrasında HPV16 ve HPV18'in saptandığı görülmektedir. Bu da bizim sonuçlarımızla uyumlu görülmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, Gültekin ve ark.⁽⁸⁾ 2018 yılında bildirdikleri tarama çalışmasında özellikle 30-44 yaş aralığında daha sık HPV saptandığı, diğer HR-HPV'lerin HPV-16 ve HPV18'den daha yüksek görüldüğü bildirilmiştir. Tarama sonuçlarına göre numunelerin sadece %3.5'inde HPV pozitifliği saptandığı görülmektedir⁽⁸⁾. Demirci ve ark.⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmalarında ise hastaların %26.3'ünde HPV pozitifliği saptadıkları

fakat bu çalışmada hem HR-HPV hem de LR-HPV tiplerinin incelendiği görülmektedir. Beyazit ve ark.⁽¹⁵⁾ 201 hastada yaptıkları çalışmalarında HPV DNA'nın %45.2 oranında saptandığını bildirmişlerdir. Fındık ve ark.⁽¹⁶⁾ 2019 yılında yaptıkları çalışmada kadınların %3.1'inde HPV tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalamasının 42 olduğu görülmektedir. Muderris ve ark.⁽¹⁷⁾ da 495 kadının dahil olduğu çalışmada yaş ortalamasının 37 olduğunu, en yüksek 30-39 yaş grubunda hastanın çalışmaya dahil olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil olan tüm kadınların HPV ile enfekte olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca HPV16'nın %36.9, HPV18'in ise %13.9 oranında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Biz de çalışmamızda HPV16 pozitifliğini hastaların %4.5'unda, HPV18 pozitifliğinin %1.8 ve diğer 12 HR-HPV genotipi pozitifliğinin ise %12.1 oranında olduğunu saptadık. Ülkemizdeki çalışmalar incelendiğinde, çalışılan yöntem, bölgeye, hasta sayılarına göre HPV DNA sonuçlarında ciddi farklılıklar olabildiği görülmektedir. Bunun nedeninin bize sosyoekonomik seviye ve yaşam tarzları olabileceğini düşündürmüştür. Başvuran hastaların yaş ortalamalarının benzerlik gösterdiği, özellikle 30-39 yaş aralığında bizim çalışmamıza benzer şekilde yükseklik saptandığı görülmektedir. LR-HPV genotiplerinin varlığını saptayan çalışmaların özellikle bu oranların yüksekliğine katkı sağladığı görülmektedir.

Demirci ve ark.⁽⁹⁾, HPV16'nın ASC-US ve LSIL patolojili hastalarda, HPV18'in ise HSIL hastalarda sık saptandığını bildirmişlerdir. Karimi-Zarchi ve ark.⁽¹⁸⁾ benzer şekilde HPV16'nın ASC-US patolojili hastalarda sık olduğunu tespit etmişlerdir. Wang ve ark.⁽¹⁹⁾ HSIL patolojili hastalarda HPV16'nın %34, HPV18'in %16 oranında pozitif saptandığını bildirmişlerdir. Xue ve ark.⁽²⁰⁾ LSIL hastalarda, HPV16'nın %5.4,

HPV18'in %2.98 saptandığını tespit etmişlerdir. Bu veriler patolojilere göre genotip dağılımlarının hasta sayısına, coğrafik konuma, yaş gruplarına göre farklılıklar gösterdiğini bize düşündürmüştür.

Sonuç olarak çalışmamız verileri bölgemizde hastanemize başvuran kadınlarda HPV16 ve HPV18 pozitifliği yanında diğer HR-HPV genotiplerinin de olduğunu, HPV16 ve HPV18'e karşı aşı ile korunma sağlanabilecek olmasına karşın bazı HR-HPV genotiplerinin ilerleyen süreçte sorun olabileceğini bize düşündürmüştür. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)'nin 2019 önerilerine göre diğer 12 HR-HPV için yıllık HPV testiyle birlikte altı aylık aralarla sitoloji takibi veya üç yıllık HPV testiyle birlikte yılda bir sitoloji takibi önerilir⁽²¹⁾. Yine bu hastalara servikal intraepitelyal neoplazi ve servikal kanserin önlenmesi için dokuzlu HPV aşısı önerilebilir. Verilerimiz bölgemizdeki durum hakkında moleküler epidemiyolojik bir veri sunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Harran Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (06.09.2021 tarih ve HRU/21.15.30 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Harran University, Clinical Research Ethics Committee (09.06.2021; HRU/21.15.39).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. International Human Papillomavirus Reference Center (IHRC). [https://www.hpvcntr.se/] (Erişim tarihi: 08.Eylül.2023).
2. Ozaydin-Yavuz G, Bilgili SG, Guducuoglu H, Yavuz IH, Elibuyuk-Aksac S, Karadag AS. Determinants of high-risk human papillomavirus infection in anogenital warts. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):76-81. https://doi.org/10.5114/ada.2019.82915
3. Del Valle-Mendoza J, Becerra-Goicochea L, Aguilar-

Luis MA, et al. Genotype-specific prevalence of human papillomavirus infection in asymptomatic Peruvian women: a community-based study. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):172.

https://doi.org/10.1186/s13104-021-05588-7

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
5. Tanton C, Soldan K, Beddows S, et al. High-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in Britain: Evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):842-53. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1333
6. Lee CY, Tseng CJ, Chang CC, Lee MC, Yang SF. Postpartum HPV vaccination rate and differences in background characteristics between HPV vaccinated and unvaccinated postpartum women: Strict monitoring and follow-up of postpartum HPV vaccination program. *Front Immunol.* 2021;12:626582. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626582
7. Aftab M, Poojary SS, Seshan V, et al. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):10323. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89388-w
8. 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):1952-8. https://doi.org/10.1002/ijc.31212
9. Demirci M, Guzel AD, Ersahin AA, Yorulmaz E, Ersahin SS, Borsa BA. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among Turkish women with or without cervical lesion. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(4):517-21. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_232
10. Mosmann JP, Zayas S, Kiguen AX, Venezuela RF, Rosato O, Cuffini CG. Human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):422. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06118-3
11. Jaworek H, Koudelakova V, Drabek J, et al. A head-to-head analytical comparison of Cobas 4800 HPV, PapilloCheck HPV screening, and LMNX Genotyping Kit HPV GP for detection of human papillomavirus DNA in cervical and cervicovaginal swabs. *J Mol Diagn.* 2018;20(6):49-58. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.07.004
12. Smolarz B, Samulak D, Szyłto K, et al. Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of Polish women. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019;23(2):92-5. https://doi.org/10.5114/wo.2019.85880
13. Wang S, He X, Meng F, Pan Q, Zhang L, Zeng J. Application

- of the Cobas 4800 system for the detection of high-risk human papillomavirus in 5650 asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1635324. <https://doi.org/10.1155/2020/1635324>
14. Cai X, Guan Q, Huan Y, Liu Z, Qi J, Ge S. Development of high-throughput genotyping method of all 18 HR HPV based on the MALDI-TOF MS platform and compared with the Roche Cobas 4800 HPV assay using clinical specimens. *BMC Cancer.* 2019;19(1):825. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6036-z>
 15. Beyazit F, Silan F, Gencer M, et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):62-7. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0011>
 16. Findik S, Findik S, Abuoğlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(4):1391-8.
 17. Muderris T, Afsar I, Yıldız A, Akpınar Varer C. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology in Turkey. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):516-24.
 18. Karimi-Zarchi M, Tabatabaie A, Dehghani-Firoozabadi A, et al. The most common type of HPV in women with atypical squamous cell of undetermined significance (ASCUS) in pap smear in Iran-Yazd. *Int J Biomed Sci.* 2015;11(4):173-5.
 19. 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. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00291-x>
 20. Xue H, Gao H, Zheng J, et al. Use of extended HR-HPV Genotyping in improving the Triage Strategy of 2019 ASCCP recommendations in Women with positive HR-HPV diagnosis and simultaneous LSIL cytology results. *J Cancer.* 2021;12(14):4332-40. <https://doi.org/10.7150/jca.55826>
 21. 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):102-31. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>