



## Our experiences with human papilloma virus

### *İnsan papilloma virüs deneyimlerimiz*

Esra Çabuk Cömert

Uzm. Dr. Esra Çabuk Cömert Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği/Ankara/Türkiye, eccomert@yaani.com, 0000-0003-3143-1076

#### ABSTRACT

**Aim:** Human papillomavirus (HPV) is a non-enveloped, double-stranded, circular DNA virus responsible for causing multiple epithelial lesions and cancers. The link between cervical squamous cell carcinoma and virus has been known for a long time. The aim of this study is to share the experiences of HPV detected in patients who applied to a gynecology and obstetrics clinic in Turkey. **Materials and Methods:** The study was carried out on women who applied to a gynecology and obstetrics clinic in Turkey. A total of 84 women were included in the study. The study includes the data of our clinic for two years. HPV data obtained from the participants were classified and analyzed. HPV types were determined in our study. Pap smear test was performed on HPV positive participants and colposcopy was recommended. **Results:** The average age of the participants was 36.2. The youngest participant is 19 years old, while the oldest participant is 62 years old. While 34 of the participants are single, the number of married participants is 50. There is no participant without sexual experience. All are sexually active. As a result of HPV examination, it was determined that 18 participants were HPV positive. The average age of HPV positive participants is 34.7 years. Of these, five participants are married and 13 participants are single. As a result of typing, HPV type 6 and type 11 were detected in six participants. The most common types detected in the participants were HPV Types 6 and 11. **Conclusions:** Although the study does not reflect the frequency of HPV subtypes in our country, it is important in terms of giving an idea.

#### ÖZ

**Amaç:** İnsan papilloma virüsü (HPV), çoklu epitel lezyonlarına ve kanserlere neden olmaktan sorumlu, zarfsız, çift sarmallı, dairesel bir DNA virüsüdür. Servikal skuamöz hücreli karsinom ile virüs arasındaki bağlantı, uzun süredir bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı Türkiye’de bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuranlarda tespit edilen HPV’ye ilişkin deneyimlerin paylaşılmasıdır. **Gereç-Yöntem:** Çalışma Türkiye’de bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 84 kadın dahil edilmiştir. Çalışma kliniğimizin iki yıllık verilerini içermektedir. Katılımcılardan elde edilen HPV verileri tasnif edilerek düzenlenmiş ve analizler yapılmıştır. Araştırmamızda HPV tipleri belirlenmiştir. HPV pozitif olan katılımcılara pap smear testi yapılmış ve kolposkopi önerilmiştir. **Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması 36,2’dir. En genç katılımcı 19 yaşındayken en yaşlı katılımcı 62 yaşındadır. Katılımcılardan 34’ü bekarken evli katılımcı sayısı 50’dir. Cinsel deneyimi olmayan katılımcı yoktur. Tamamı cinsel açıdan aktiftir. HPV incelemesi sonucunda 18 katılımcının HPV pozitif oldukları belirlenmiştir. HPV pozitif katılımcıların yaş ortalaması 34,7’dir. Bunlardan beş katılımcı evli 13 katılımcı ise bekar. Yapılan tiplendirme sonucunda altı katılımcıda HPV tip 6 ve tip 11 saptanmıştır. Katılımcılarda en sık saptanan tipler de HPV Tip 6 ve 11’dir. **Sonuç:** Yapılan çalışma her ne kadar ülkemizdeki HPV alt tiplerinin sıklığını yansıtmasa da fikir vermesi açısından önem arz etmektedir.

#### ARTICLE INFO/MAKALE BİLGİSİ

**Key Words:** Human Papilloma Virus, Cervical Carcinoma, Typing

**Anahtar Kelimeler:** İnsan Papilloma Virüsü, Servikal Karsinom, Tiplendirme

**DOI:** 10.5281/zenodo.6768892

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Esra Çabuk Cömert Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği/Ankara/Türkiye, eccomert@yaani.com, 0000-0003-3143-1076.

**Received Date/Gönderme Tarihi:** 22.03.2022

**Accepted Date/Kabul Tarihi:** 10.04.2022

**Published Online/Yayımlanma Tarihi:** 30.06.2022

#### GİRİŞ

HPV genellikle kutanöz ve mukozal yüzeylerde lezyonlar yapmaktadır (1). Bazı HPV tiplerinin kansere neden olabildiği bilinmektedir. Neden olduğu kanserlerin başında serviks kanseri gelmektedir. HPV, nükleik asit dizilimi ve keşif sırası dikkate alınarak tiplere ayrılmıştır. HPV ailesinde 200’den fazla farklı tip bulunmaktadır (2).

Son araştırmalara göre üreme çağındaki yetişkinlerde genital HPV prevalansı yaklaşık olarak erkeklerde %45 ve kadınlarda %40’dır (3). Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun Dünya genelindeki sıklığı yaklaşık %10’dur (4). Bu sıklık

bazı ülkelerde %35’e kadar çıkabilmektedir. Birden fazla cinsel partnerin olması HPV enfeksiyonuna yakalanma riskini artırmaktadır. Riski artıran diğer nedenler cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, erken yaşta cinsel aktiviteye sahip olmak ve yaşıdır. Enfeksiyon en sık 18-30 yaş aralığındaki cinsel açıdan aktif kadınlarda görülmektedir. Prevalansta 30 yaşından sonra düşüş görülmektedir. Serviks kanseri ise 35 üzeri kadınlarda daha siktir (5). Bu durum, enfeksiyonun daha genç yaşlarda ortaya çıktığını ve ileri yaşlarda kansere ilerlediğini düşündürmektedir. HPV enfeksiyonunun yüksek riskli veya onkojenik tipleri daha sık kronikleşmektedir. Kronik enfeksiyon invaziv



serviks kanserini tetikleyen önemli bir unsurdur. Serviks kanseri ektoserviks ile endoserviks arasındaki bölge olan ve metaplastik değişimlerin görüldüğü transformasyon bölgesinde gelişmektedir. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde HPV enfeksiyonu riski en yüksektir bu dönem ergenlik ve ilk hamilelik dönemidir. Menopozun ortaya çıkmasından sonra risk azalmaktadır (6).

HPV ve servikal skuamöz hücreli karsinom arasındaki bağlantı, 80'li yılların başından bu yana bilinmektedir. Geçtiğimiz yıllarda belirli tip kronik HPV enfeksiyonunun serviks kanserinde nedensel bir faktör olduğu gösterilmiştir. HPV ile serviks skuamöz hücreli karsinomu arasındaki ilişkinin büyüklüğü, sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha yüksektir. Cinsel temas yoluyla bulaşan ve başta serviks olmak üzere genital bölgelerde enfeksiyona sebep olan yaklaşık 30 HPV tipi tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları serviks skuamöz hücreli karsinom vakalarının %99,7'sinden sorumludur (7).

HPV ailesinde bulunan 200'den fazla farklı tipten 15'i serviks kanseri ile ilişkilidir. Düşük riskli veya onkojenik olmayan HPV tipleri 6, 11, 42, 43 ve 44; yüksek riskli veya onkojenik HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82'dir (8). Bir kadında serviks kanseri gelişme olasılığı onkojenik HPV tipleriyle birlikte birkaç faktöre bağlıdır. Bunlar; sigara (9), oral kontraseptif kullanımı (10), parite (11) ve bağışıklık düzeyidir (12).

Bu çalışmanın amacı Türkiye'de bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuranlarda tespit edilen HPV'ye ilişkin deneyimlerin paylaşılmasıdır.

## GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma Türkiye'de bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 84 kadın dahil edilmiştir. Kliniğe başvuranlarda; cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, genital siğil (anogenital warts) veya serviks kanseri gibi HPV bulaşını düşündüren durumlar tespit edildiğinde HPV testi yapılmaktadır.

Katılımcılardan HPV pozitif olanların tamamında tiplendirme yapılarak HPV tipi belirlenmiş, pap smear testi yapılmış ve kolposkopi önerilmiştir. Kolposkopi yapılan katılımcılardan gerek görülenlerden biyopsi alınarak patolojik inceleme yaptırılmıştır. Patolojik inceleme sonucunda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tespit edilen katılımcılara tanının doğrulanması amacıyla leep konizasyon işlemi yapılmıştır. Pap smear testleri kliniğimizde yapılmış ve tarafımızdan değerlendirilmiştir. Bir katılımcıya kendi isteği doğrultusunda pap smear yapılmamıştır. Kolposkopi önerilen katılımcılardan bazılarının işlemleri kliniğimizde yapılmış, diğerlerinin

işlemi başka sağlık merkezinde yapılmıştır. Bunların sonuçları da kliniğimizde takip edilmiştir. Bir katılımcı gebe olduğundan kolposkopi işlemine dahil edilmemiştir. İki katılımcının ise kolposkopi yaptırap yaptırmadıkları bilinmemektedir.

Katılımcıların yaş, medeni durum ve cinsel aktivite özellikleri tanımlayıcı istatistik olarak sunulmuştur. Önemli bir risk faktörü olan oral kontraseptif (OKS) kullanımı sorgulanmıştır. Ancak katılımcıların tamamında OKS kullanım öyküsü olduğundan analizlere dahil edilmemiştir. Yaş değişkeni ortalama, en küçük ve en yüksek şeklinde verilirken; medeni durumları evli/bekar, cinsel aktivite özellikleri koitus var/yok şeklinde verilmiştir. Katılımcıların; HPV bulaşına ilişkin özelliklerine, HPV pozitif olanların tiplendirme sonuçlarına, pap smear ve kolposkopi sonuçlarına, alınan biyopsilerin patolojik özelliklerine ve leep konizasyon işlemine ilişkin bilgiler tablo halinde verilmiştir.

Katılımcılara ait veriler katılımcıların izni ile çalışmada kullanılmıştır. Çalışmaya katılımda gönüllülük esas alınmıştır. Katılımcıların tamamına çalışma hakkında bilgi verilmiştir.

Analizler SPSS 22 istatistik programında yapılmıştır.

## BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 36,2'dir. En genç katılımcı 19 yaşındayken en yaşlı katılımcı 62 yaşındadır. Katılımcılardan 34'ü bekarken evli katılımcı sayısı 50'dir. Cinsel deneyimi olmayan katılımcı yoktur. Tamamı cinsel açıdan aktiftir.

HPV incelemesi sonucunda 18 katılımcının HPV pozitif oldukları belirlenmiştir. HPV pozitif katılımcıların yaş ortalaması 34,7'dir. Bunlardan beş katılımcı evli 13 katılımcı ise bekarıdır.

Yapılan tiplendirme sonucunda altı katılımcıda HPV tip 6 ve tip 11 saptanmıştır. Katılımcılarda en sık saptanan tipler bunlardır. Bu tipleri takiben en sık saptanan tipler 18 ve 5'dir. Tip 18 ve 51'e üç katılımcıda rastlanmıştır. HPV pozitif olanlara yapılan pap smear incelemeleri sonucunda 10 katılımcının pap smear inceleme sonucunun negatif olduğu belirlenmiştir. Katılımcılardan üç'ünde Low-Grade Squamous İntraepithelial Lesion (LSIL) tespit edilmiştir. Bu, pap testinde yaygın olarak görülen anormal bir sonuçtur ve hafif displazi olarak da bilinmektedir, kanser anlamına gelmemektedir. Katılımcılardan üç'ünde ise pap smear sonucunun Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) olduğu tespit edilmiştir. Bu tanı, epitel hücrelerinin bazı değişiklikler gösterdiğini, bu değişikliklerin kanser öncüsü olup olmadığını anlamadığını ifade etmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. HPV Katılımcılara Ait Bulgular

| HPV Tipi       | Pap Smear Sonucu | Kolposkopi                      | Patoloji Sonucu | Leep Konizasyon |
|----------------|------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 6,11           | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 66             | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 18             | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 59             | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 16-18-51-59-66 | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 52             | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 6-53-58        | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 11,39,68       | AS-CUS           | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 6-11-16-53     | AS-CUS           | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 6 11           | AS-CUS           | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 6,11,66        | Alınmadı         | Kolposkopi Önerildi             | -               | -               |
| 18-51-66       | L-SIL            | Kolposkopi Önerildi             | CIN 1           | Yapıldı         |
| 56             | Negatif          | Kolposkopi Önerildi             | CIN 1           | Yapıldı         |
| 18,51,66       | L-SIL            | Kolposkopi Kliniğimizde Yapıldı | CIN 1           | Yapıldı         |
| 6,11,33,35     | L-SIL            | Kolposkopi Kliniğimizde Yapıldı | CIN 1           | Yapıldı         |
| 33,56          | Negatif          | Kendi isteği ile Yaptırmadı     | -               | -               |
| 31-59          | Negatif          | Gebelik Nedeniyle Yapılmadı     | -               | -               |

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Pap smear testi, serviks kanseri taramasında kullanılmaktadır. Pap smear testi ile oluşum aşamasındaki kanseröz lezyonlar teşhis edilmekte, erken tedavi mümkün olmaktadır. Kolposkopi serviksin detaylı incelenmesi gereken durumlarda kullanılmaktadır. Bu işlemde serviks 15 ile 40 kat arası büyütülmekte ve lezyonlar detaylı olarak incelenmekte gerektiğinde biyopsi de alınabilmektedir. CIN kanser öncüsü epitel lezyonlarını tanımlamaktadır. Serviksi örten epitel içerisinde gelişen hücresel değişikliklerdir. Leep konizasyon ise CIN belirlendiği durumlarda cerrahi olarak hem tanı hem de tedavi için uygulanan bir işlemdir (13).

CIN lezyonlarının doğal seyri, derecesine bağlı olarak farklıdır. CIN 1 (LSIL) (low-grade intraepithelial lesion) düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyondur. CIN 1 lezyonlarının %70-80'inden fazlası tedavi olmaksızın kendiliğinden gerilemektedir. Bu nedenle, CIN 1, hastalık gelişimindeki bir aşamadan ziyade enfeksiyon durumunu yansıtmaktadır. CIN 2 ve CIN 3, yüksek dereceli displazi veya yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) (high-grade intraepithelial lesion) olarak kabul edilmektedir. CIN 2 daha az sıklıkla kansere ilerlerken, CIN 3, 12 ay içinde %0,2 ila %4 oranında invaziv kansere ilerleme potansiyeli olan gerçek bir öncü olarak kabul edilmektedir. AS-CUS pap smear incelemesinde önemi bilinmeyen anormal hücreleri tanımlamaktadır. Pap smear incelemesinde bazı anormal hücreler mevcuttur,

fakat ne ifade ettikleri hakkında kesin bir yargıya varılamamıştır. AS-CUS basit bir enfeksiyon veya serviks kanserinin öncü hücre değişimini temsil edebilir (14).

HPV alt tipleri, bazı vücut bölgelerini tercih etmektedir ve enfeksiyondan kaynaklanan hastalık belirtileri değişkenlik göstermektedir. Verruka vulgaris veya verruca plantaris gibi el ve ayaklardaki kutanöz siğiller en yaygın olarak HPV alt tipleri 1, 2, 4, 27 veya 57'den kaynaklanmaktadır. Beklendiği gibi çalışmamızda bu türlere rastlanmamıştır.

Condyloma acuminatum gibi anogenital siğillerin çoğuna HPV alt tipleri 6 veya 11 neden olmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri olarak bilinen HPV 6 veya 11 ayrıca tekrarlayan respiratuar papillomatozdan sorumludur. Serviks, anogenital alanlar ve orofaringeal bölgenin kanserli lezyonlarına en yaygın olarak HPV alt tipleri 16 ve 18 neden olmaktadır. Bununla birlikte alt tipler 31, 33, 35, 45, 52 ve 58 de yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir (15). Bizim çalışmamızda en sık rastlanan alt tipler HPV 6 ve 11'dir.

HPV'nin 5 farklı genotipi mevcuttur. Bunlara  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  ve  $\nu$  olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek riskli  $\alpha$  mukozal HPV'ler en çok incelenen genotiptir. Yalnızca  $\alpha$  genotipine ait HPV enfeksiyonu serviksin skuamöz intraepitelyal lezyonlarının ve kanserlerinin yaklaşık tamamıyla ilişkilendirilmiştir.  $\alpha$  genotipi HPV ayrıca penil, vulvar ve vajinal kanserlerle bağlantılıdır. Bu kanserlerle ilişkili en yaygın 14 onkojenik HPV türü belirlenmiştir. HPV 16 bunların içinde en tespit edilen ve kansere ilerleme riski

en yüksek orandır (16). Bir meta analiz çalışmasında HPV-pozitif servikal olmayan anogenital kanserlerin %75'inde HPV 16 bulunmuştur. Serviksteki immatür skuamöz hücreler onkojenik HPV'lerin özellikle enfekte ettiği hücelerdir. İmmatür skuamöz hücreler, dış serviks skuamöz epitelinin endoserviksin kolunlar hücrelerine geçiş yaptığı alanda yer almaktadır (17).

Araştırmamızda yalnızca iki katılımcıda HPV 16 tespit edilmiştir. Bunlara Kolposkopi yaptırmaları önerilmiştir.

HPV, malign tümörlerde konak genomuna entegre olmaktadır. Entegrasyonun HPV kaynaklı kanserin ilk kanıtı olduğu kabul edilmektedir. Entegrasyon sonucu gelişen bazı genomik yapısal varyasyonlar (translokasyonlar, delesyonlar ve inversiyonlar) ile HPV enfeksiyonu arasında güçlü ilişki tespit edilebilir. Sonuç, HPV pozitif kanserlerin bir özelliği olan genomik kararsızlığın gelişmesidir. HPV enfeksiyonuna sekonder gelişen genetik ve epigenetik değişimler, hücresel transformasyonu ve kanser oluşumu için gereklidir. Kanser gelişiminde meydana gelen gecikme süresi bu yolla kısmen açıklanabilir (18).

Onkojenik HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyonun, CIN ve kanser için temel risk faktörü olduğu çok sayıda araştırma tarafından doğrulanmıştır (19). VIVIANE çalışması olarak bilinen 26 yaş ve üzeri sağlıklı yetişkin kadınlarda insan papilloma virüsü aşısının etkinliğinin değerlendirilmesi çalışmasında, araştırmacılar HPV33 ve HPV16'nın en yüksek CIN gelişimi riski ile ilişkili olduğunu ve bunu HPV18, HPV31 ve HPV45'in izlediğini bulmuşlardır (20).

Çalışmamızda tespit edilen HPV türleri incelendiğinde iki katılımcıda HPV 16, farklı iki katılımcıda da HPV 33 tespit edilmiştir. Bunlara Kolposkopi yaptırmaları önerilmiştir. HPV 33 tespit edilen katılımcılardan birinin Pap Smear incelemesi sonucunda katılımcıda LSIL tespit edilmiş, takiben yapılan Kolposkopi sonucunda katılımcıda CIN 1 geliştiği belirlenmiştir. HPV 16 tespit edilen katılımcılardan birinin Pap Smear incelemesi sonucunda katılımcıda AS-CUS tespit edilmiş, katılımcıya Kolposkopi yaptırmaları önerilmiştir. HPV 16 ve 33 tespit edilen diğer katılımcıların Pap Smear sonucu negatiftir. Dört katılımcının HPV 18 pozitif olduğu belirlenmiş, bunlardan iki tanesinin pap smear sonucu LSIL olarak gelmiştir. Çalışmamızda incelenen katılımcılar arasında HPV31 ve HPV45 pozitif katılımcı yoktur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Katılımcılar HPV enfeksiyonuna ait risk faktörleri açısından incelenmemiş ve istatistik açıdan analiz edilmemiş olması bunlardan biridir. Katılımcılarda OKS kullanımının sorgulanmamış olması da başka bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada ülkemizde bir kadın doğum kliniğine başvuran ve HPV tespit edilen kadınlarda

HPV alt tiplerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan çalışma her ne kadar ülkemizdeki HPV alt tiplerinin sıklığını yansıtmasa da fikir vermesi açısından önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bradbury M, Xercavins N, García-Jiménez Á, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Cabrera S, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Clinical Presentation, Management, and Outcomes in Relation to HIV Infection Status. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(1):7-12.
2. Unger ER, Barr E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(11):2031-2.
3. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sichero L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(suppl 1):e489s.
4. 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(7):453-9.
5. 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.
6. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):1.
7. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):602-8.
8. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25 Suppl 1:2-23.
9. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17.
10. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):257-64.
11. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol.* 2011;6(1):45-57.
12. Singh DK, Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Shi Q, Ngendahayo L, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women. *J Infect Dis.* 2009;199(12):1851-61.
13. Najib FS, Hashemi M, Shiravani Z, Poordast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(3):453-8.
14. Jahic M, Jahic E. Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2016;70(4):296-8.
15. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(33):918-24.
16. Nyitray AG, Iannacone MR. The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:75-91.
17. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):758-9.
18. Akagi K, Li J, Broutian TR, Padilla-Nash H, Xiao W, Jiang B, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res.* 2014;24(2):185-99.
19. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, et al. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses.* 2018;10(2):80.

20. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2428–38.