

Az Riskli ve Çok Riskli Topluluklarda Serviks ve Vajinada İnsan Papillomavirüsünün Prevalansı

THE PREVALENCE OF THE HUMAN PAPILOMAVIRUS IN CERVIX AND VAGINA IN LOW-RISK AND HIGH-RISK POPULATIONS

Marc BAAY,^a Veronique VERHOEVEN,^b Kristien WOUTERS,^c Filip LARDON,^a Pierre van DAMME,^d Dirk AVONTS,^b Eric van MARCK,^e Paul van ROYEN^b and Jan B. VERMORKEN^a

From the ^aDepartment of Medical Oncology, ^bCentre for General Practice, ^cHealth House for Prostitutes in Antwerp, ^dDepartment of Epidemiology and Social Medicine, ^eDepartment of Pathology, University of Antwerp, Antwerp, BELGIUM

© Baay M, Verhoeven V, Wouters K, Lardon F, van Damme P, Avonts D, van Marck E, van Royen P, Vermorken JB. The Prevalence of the Human Papillomavirus in Cervix and Vagina in Low-Risk and High-Risk Populations. *Scand J Infect Dis* 2004;36:456-9.

Özet

Vajina ve serviksin İnsan Papilloma Virüsü (HPV) taşıma veya taşımama açısından birbirleriyle bağdaşması, örnek alma işlemi ve servikal epitel hücrelerinin akışındaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Servikal epitel hücrelerinin akışındaki değişiklikleri araştırmak amacıyla, pratisyen hekimini ziyaret eden 96 kadından ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) kliniğine başvuran 63 seks işçisinden, HPV aramak amacıyla vajinal ve servikal örnekler alınmıştır. Örnek toplama işlemi standardize etmek için, bu işlem bir hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Servikal epitel hücrelerin vajinaya akışını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla hastalara, kişisel hijyene ilişkin bir anket uygulanmıştır. Toplam HPV prevalansı %22.8, genel toplumda %14.3 (servikte %14.3, vajinada %11.9) ve seks işçilerinde %34.4 (servikte %31.1, vajinada %27.9) bulunmuştur. Vajinal ve servikal örnekler, HPV prevalansı açısından mükemmel bir şekilde bağdaşmıştır. Tüm toplulukta %94.5 (kappa=0.83, %95 GA: 0.77-0.89) bulunan bağdaşma oranı, genel toplumda %97.6'ya ulaşırken, seks işçilerinde %90.0'da kalmıştır. Vajinal enfeksiyon bu uyumu etkileyebilirse de, bu görüşü doğrulamak için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır. Vajina ve serviks arasında HPV prevalansı açısından saptanan yüksek düzeydeki uyum, kapsama oranını artırmak amacıyla, pap testi yaptırma niyeti olmayan hastalara cazip gelecek olan kendi kendine örnek alma işleminin uygulanabilir olup olmadığını incelemeyi gerektirir.

Abstract

Concordance of Human Papilloma Virus (HPV) between vagina and cervix may be influenced by sample taking and by differences in flow of cervical epithelial cells. To investigate the latter aspect, from 96 women visiting their general practitioner, and 63 sex workers visiting a Sexually Transmitted Infection (STI) clinic, both vaginal and cervical samples for HPV detection were obtained by the doctor to standardize sample taking. To identify factors that may influence the flow of cervical epithelial cells to the vagina, a questionnaire on intimate hygiene was obtained. The overall HPV prevalence was 22.8%; 14.3% in the general population (14.3% in the cervix, 11.9% in the vagina), compared with 34.4% in sex workers (31.1% in the cervix, 27.9% in the vagina). There was excellent agreement between HPV prevalence in vaginal and cervical samples. The overall agreement was 94.5% (kappa=0.83, 95% CI: 0.77-0.89); in the general population agreement reached 97.6%, compared with 90.0% in sex workers. Vaginal infection may influence concordance, but for validation of this finding larger studies are necessary. The high concordance found between HPV prevalence in vagina and cervix warrants further study of the applicability of self-sampling to improve coverage rates by attracting women who would otherwise not obtain a pap test.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:69-74

Servikal kanserin, pap sürüntü yöntemini kullanmak suretiyle kitlesel olarak araştırılmaya başlanmasıyla birlikte, endüstrileşmiş dünyada insidans ve mortalitede azalma olmuştur. Ancak, tüm kadınlar taramayı kabul etmemekte ve incelenmeyen kadınlarda invaziv servikal kanser gelişme riski artmaktadır.¹ Bu taramaya katılmama

nedenleri arasında, sağlık hizmetine ilişkin sorunlar (örn., incelemeyi yapacak bir kadın sağlık çalışanının bulunmaması) ve hastaya ait sorunlar (özellikle utanç veya ağrı duymaktan korkma) sayılabilir.^{2,3} Tıbbi açıdan invaziv kabul edilmemekle birlikte, pap sürüntü incelemesi, kadınların gözünde invaziv bir incelemedir. Dolayısıyla, daha az invaziv bir test kullanıma sunulduğu takdirde, daha etkin bir kanser taraması yapmak mümkün olacaktır. İnsan papillomavirüsü (HPV), sık rastlanan bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) etkenidir ve yüksek riskli persistan HPV enfeksiyonu,

Yazışma Adresi/Correspondence: M. BAAY
Department of Medical Oncology,
University of Antwerp, Universiteitsplein 1,
2610 Wilrijk, BELGIUM
Marc.Baay@ua.ac.be

servikal kanser ile yakından ilişkilidir.⁴ Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, HPV'nin saptanması için, hastaların kendi kendilerine aldığı vajinal örneklerin kullanılabilmesini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda, hastanın aldığı vajinal örnek ile, bir profesyonelin aldığı servikal örneğin, birbirleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir.⁵⁻⁹ *Chlamydia trachomatis* taramasına ilişkin daha önce yapılmış bir çalışmada, genel uygulamada kendi kendine örnek alma eşiğinin düşük olduğu ve kadınların çoğunun bu yöntemi, bir profesyonel tarafından örnek alınmasına tercih ettikleri bildirilmiştir.¹⁰

Vajina ve serviksin HPV açısından birbirlerine uyumu, olasılıkla örnek alma ve servikal epitel hücrelerinin akışındaki değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu çalışmada, örneklerin bir profesyonel tarafından alınması suretiyle, örnek alma işlemini standart hale getirip, olası en yüksek uyumu elde etmeyi amaçladık. Serviks ve vajinada HPV'nin prevalansı, hem az riskli (servikal kanser taraması için pratisyen hekimini ziyaret eden kadınlar) hem de yüksek riskli (CYBE'den korunma ve hepatit B aşılması amacıyla bir CYBE kliniğine başvuran seks işçileri) kadınlarda araştırılmıştır. Ayrıca, bir anket formu aracılığıyla, servikal epitel hücrelerinin vajinaya akışını etkileyen faktörleri tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Ekim 2001 ve Mart 2003 tarihleri arasında, 159 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kadınların 96'sı, rutin pap sürüntüsü için pratisyen hekimini ziyaret eden kadınlar, 63'ü ise düzenli kontrol için CYBE kliniğine başvuran seks işçileridir. Tüm kadınlar, çalışma ile ilgili yazılı bilgi almışlar ve çalışmaya katılmak üzere sözlü onay vermişlerdir. Çalışma protokolü, Antwerp Üniversitesi'nin tıbbi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Pratisyen hekim veya CYBE kliniği hekimi, önce, poliüretan uçlu bir eküviyon (Culturette EZ, Becton Dickinson) ile vajinal örnek, daha sonra da Cervex-Brush (Rovers, Oss, Hollanda) kullanarak servikal örnek almıştır. CYBE kliniğinde, sitoloji ve HPV incelemeleri için iki farklı fırça kullanılmıştır.

Son olarak, hekim, hasta ile görüşerek anket formunu doldurmuştur.

Örneklerin hazırlanması ve HPV aranması

Örnekler, vorteks ile hızlı bir biçimde çalkalandıktan sonra, elde edilen hücre süspansiyonu, 3000 devirde 5 dk boyunca santirfüj edilmiştir. Hücre çökeltisi, 0.5 ml TE (10 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM EDTA) içinde yeniden süspansiyon haline getirildikten sonra, 1 saat boyunca -80°C'de dondurulmuştur. Daha sonra çözündürülen süspansiyondan 100 µl alınmış ve 10 dk boyunca kaynatılmış ve sonra da santirfüj edilmiştir (12.000 devirde 5 dk). DNA'nın izolasyonu, PC03/04 öncülleri kullanılarak, β-globin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile doğrulanmıştır.¹¹ β-globin olumsuz olgularda, kalan örnek, 0.2 µg/ml proteinaz K ile birlikte, bir gece boyunca 37°C'de enkübe edilmiştir. Kaynatma (10 dk) ve santrifügasyon işlemlerinden sonra, β-globin PZR işlemi yinelenmiştir.

β-globin PZR açısından olumlu bulunan örneklerle, GP5+/6+HPV PZR işlemi uygulanmıştır (12). PZR ürünleri, Jacobs ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bir enzimli immün deney (EİA) ile saptanmıştır.¹³ HPV'nin, çok riskli (ÇR) bir HPV prob kokteyli ile saptanmasının ardından, ÇR HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 problemleri ayrı ayrı kullanılarak, EİA yöntemiyle tip analizi yapılmıştır. HPV olumluluğu için sınır değeri, plaktaki tüm örneklerin standart sapmasının (SS'nin) ortalama artı 3 katı olarak hesaplanmıştır. Uçlardaki değerler dışlandıktan sonra, ortalama + 3SS yeniden hesaplanmıştır. Bu işlem, uç değer kalmayınca kadar yinelenmiştir. Elde edilen son ortalama + 3SS, sınır değer olarak alınmıştır.¹⁴

Anket

Basit bir anket formu ile, tampon, vajinal duş, kayganlaştırıcı, kondom, vajinal krem, spermisit krem ve/veya başka bir kişisel ürün kullanımı sorulanmıştır. Ayrıca kadınlara, vajinal bir enfeksiyonları olup olmadığı ve/veya hekime başvurmadan önceki ay içinde antibiyotik kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Son olarak, kadının adet

döngüsünün evresi not edilmiştir (son adetten bu yana geçen günler şeklinde).

İstatistiksel inceleme

Pratisyen hekime başvuran grup ile CYBE kliniğine başvuran grup arasındaki karşılaştırmalar için X^2 testi kullanılmıştır. Vajina ve servikste HPV'nin ilişkisi, şans eseri beklenen ilişkinin ötesindeki oranı belirlemek açısından, ağırlıksız kappa istatistiği kullanılarak değerlendirilmiştir. Vajina ve servikste HPV prevalansının, kişisel hijyen ile ilişkisini belirlemek için Fisher's exact testi kullanılmıştır. Yapılan incelemeler, p değeri <0.05 olduğunda, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Taşınmada yaşanan sorunlar nedeniyle servikal örneklerin 6'sı kaybolmuş, 6 örnek ise β -globin PZR testinde olumsuz bulunmuştur. Böylece, 145 hastada HPV incelemesi tam olarak yapılabilmektedir. Pratisyene başvuran kadınların ortalama yaşı 31.5 (%95 GA: 29.7-32.9) ve CYBE kliniğine başvuran kadınlarınki 28 (%95 GA: 25.9-30.1) bulunmuş ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.01). Bu çalışmada, serviks ve/veya vajinada birlikte HPV prevalansı %22.8 bulunmuştur; genel toplumda bu oran %14.3 iken, seks işçilerinde %34.4'tür (p<0.01, Tablo 1). Vajinal ve servikal örneklerin HPV prevalansı açısından bağdaşması, tüm grup için %94.5 (kappa = 0.83, %95 GA 0.77-0.89) bulunmuştur; genel toplumda bu oran %97.6'ya ulaşırken, CYBE kliniğine başvuran grupta %90.0'dır. Servikste HPV prevalansı, vajinadakinden biraz daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %21.4 ve %18.6). Biri (CHA 135) hariç, olumlu bulunan diğer tüm olgularda, en azından 1 HPV tipinin, her iki anatomik bölgede de bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Hem vajinada (HPV olumlu 27 kadının 16'sı, %59) hem de servikste (HPV olumlu 31 kadının 18'i, %58), çoklu enfeksiyona sık rastlanmıştır. Kondom kullanma oranı, HPV olumlu kadınlarda, HPV olumsuzlara göre daha yüksektir (Fisher's exact testi, p<0.01). HPV uyumsuz örneklerde kişisel hijyen uygulamaları (tampon, kondom vb. kullanımı), anlamlı sonuçlar ver-

Tablo 1. Az riskli ve çok riskli topluluklarda vajina ve servikste HPV prevalansının istatistikleri.

	Tüm topluluk s (%)	CYBE kliniği s (%)	P s (%)
Kadınların sayısı	145	61	84
HPV prevalansı	33 (22.8)	21 (34.4)*	12 (14.3)*
Srv prevalans	31 (21.4)	19 (31.1)	12 (14.3)
Va prevalans	27 (18.6)	17 (27.9)	10 (11.9)
Tüm toplulukta bağdaşma	%94.5	%90.0	%97.6
HPV + bağdaşma	%75.8	%71.4	%83.3
Kappa değeri	0.83	0.76	0.90
%95 GA	0.77-0.89	0.65-0.87	0.83-0.96

* CYBE kliniği ve pratisyene başvuran hastalarda HPV prevalansının karşılaştırılması, X^2 p<0.01.

CYBE= Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon; P= Pratisyen hekim, Srv= Servikste, Va= Vajinada, HPV+ bağdaşma= Vajina ve/veya servikste HPV bulunan örneklerin bağdaşması, GA= Güven aralığı.

Tablo 2. HPV'nin vajina ve servikste tipe özgül prevalansı.

Hasta sayısı	Va HPV	Srv HPV
cha004	52	52
cha017	31	31
cha020	31	31 + 51
cha027	33 + 58 + 66	66
cha032	16	16
cha050	58	58
cha051	0	16
cha052	33 + 58	33 + 58
cha057	0	31 + 35
cha063	0	18 + 45
cha064	16 + 33 + 35	33 + 35
cha067	58	58
cha071	0	18 + 66
cha076	33 + 35 + 58	35
cha078	45	45
cha085	16	16
cha087	45	45
cha088	18 + 56	18 + 52 + 56
cha092	33 + 35	33 + 35
cha093	31 + 35	0
cha108	33 + 35	33 + 35
cha112	16 + 35 + 59	16 + 35 + 59
cha114	18 + 59	18 + 59
cha118	16 + 18 + 52	16 + 18
cha122	18 + 31 + 35	31 + 35
cha124	51 + 56 + 58	56 + 58
cha126	0	58
cha127	35 + 45	0
cha128	35 + 51	33 + 35 + 51 + 59
cha135	45	33 + 35
cha152	0	31 + 39
cha154	56 + 66	56 + 66
cha157	16	16

Srv= Servikste, Va= Vajinada.

miştir (Tablo 3). Sadece, hastanın kendi bildirdiği vajinal enfeksiyonların, daha fazla uyumsuzluk nedeni (vajinada olumsuz, servikste olumlu) oldu-

Tablo 3. Kişisel hijyen uygulamalar: Uyumlu olmayan HPV sonuçları açısından olası bir faktör.

Vajina ve/veya servikte HPV	Va+/Srv +		Va-/Srv+		Va+/Srv-	
	(s=24)	%	(s=5)	%	(s=2)	%
Tamponlar	9	37.5	2	40.0	1	50.0
Kondomlar	18	75.0	3	60.0	2	100.0
Vajinal duşlar	4	16.7	1	20.0	0	0.0
Kayganlaştırıcılar	3	12.5	0	0.0	1	50.0
Vajinal krem	2	8.3	1	20.0	0	0.0
Spermisit krem	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Diğer kişisel ürünler	1	4.2	0	0.0	0	0.0
Antibiyotikler	3	12.5	0	0.0	0	0.0
Vajinal enfeksiyonlar	7	29.2*	3	60.0*	0	0.0

Srv= Serviks, Va= Vajina.

* Fisher's exact testi, p=0.25.

ğu düşünülmektedir. Ancak, genel bağdaşmanın iyi olması, bir başka deyişle, birbiriyle uymayan sonuçların ve vajinal enfeksiyonu bulunan kadınların az sayıda olması, vajinal enfeksiyona bağlı bu farklılığın anlamlı düzeyde olmasını engellemiştir (Fisher's exact testi, p=0.25). Son olarak, kadınların bildirdiği, son adetten itibaren geçen gün sayıları arasında bir farklılık göze çarpmaktadır. Vajinaları HPV olumlu, serviksleri HPV olumsuz bulunan kadınlarda örneklerin, diğer kadınlardakine göre, adet döngüsünün daha erken döneminde (sırasıyla 7 gün, SS 1.4 ve 17.7 gün, SS 9.2) alınmış olduğu tespit edilmiştir. Ancak, ilk grupta yalnızca 2 kadın bulunmaktadır.

Tartışma

Bu çalışma, HPV ile enfekte olma açısından farklı risk düzeylerinde bulunan iki toplulukta, vajinal örneklerin, bir profesyonel tarafından poliüretan uçlu bir eküviyon kullanılarak alınması koşuluyla, vajinal ve servikal HPV prevalansı açısından üst düzeyde uyum olduğunu ortaya koymuştur. Örnek alma işlemi, standardizasyonu sağlamak açısından, bir profesyonel tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak, bu standardizasyonun, örnekler arasındaki uyum üzerinde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konu, ancak hastanın kendi aldığı örneklerin, bir profesyonel tarafından alınmış örnekler ile doğrudan karşılaştırılması halinde açıklığa kavuşabilir. Bu yaklaşım, çalışmanın amaçlarından birini teşkil etmediğinden, bu çalışmada uygulanmamıştır. Örnekler arasında bulunan

yüksek düzeydeki uyum, daha önce yapılmış bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.⁵⁻⁹ Bu çalışmalarda, hastaların kendi kendine örnek alması için çeşitli gereçler kullanılmış olmakla birlikte, bunlar arasında pamuk uçlu eküviyonlar en az tercih edileni olmuştur.¹⁵ Kondom kullanımının, HPV olumlu kadınlarda, HPV olumsuz olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kondom kullanımı, genellikle daha riskli aktiviteler ile ilişkilidir. CYBE kliniğine başvuran hastalar arasında kondom kullanımı sıklığının daha fazla olması bu görüşü desteklemektedir. Seks işçileri, diğer birçok CYBE açısından olduğu gibi, HPV açısından da daha fazla risk altındadır.¹⁶ Diğer taraftan, bu saptama, kondom kullanımının, HPV enfeksiyonuna karşı koruyucu olmadığı görüşü ile aynı doğrultudadır.¹⁷ Son olarak, bu çalışmada, seks işçileri ve genel toplum arasında, HPV prevalansı açısından saptanan fark, en azından kısmen, 2 grup arasındaki belirgin yaş farkına bağlıdır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, HPV prevalansının yaş ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur¹⁸ ve seks işçileri için de bu durum geçerlidir.¹⁹

Araştırılan olası faktörler arasında, sadece (hasta tarafından bildirilen) vajinal enfeksiyonlarda daha fazla uyumsuzluk olduğu görülmüştür. Vajinal bir enfeksiyonun, (HPV ile enfekte) servikal hücrelerin atılımını hızlandırdığı ve böylece, bu hücrelerin vajinada kalış süresini kısalttığı muhakkaktır. Ancak, bu bulguyu desteklemek için, daha fazla sayıda kadından örnek alınması gerekir. Halihazırda, vajinal enfeksiyonun, servikal ve

vajinal uyumluluk üzerindeki etkisini keskinleştirmek amacıyla, daha geniş kapsamlı bir saha çalışması yürütmekteyiz. Kadınların bildirdiği, son adetten itibaren geçen günler arasında da farklılık bulunduğu belirlenmiştir. Vajinaları HPV olumlu, serviksleri HPV olumsuz bulunan 2 kadına ait örneklerin, diğer kadınlardakine göre, adet döngüsünün daha erken döneminde alınmış olduğu tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada, bir adet döngüsü sırasında, servikste HPV prevalansının ciddi ölçüde dalgalanmalar gösterdiği ve en yüksek HPV prevalansının, foliküler evrede (7.-11. günler) olduğu gösterilmiştir.²⁰ Eğer vajinadaki HPV prevalansı da dalgalanma gösteriyorsa, kendi kendine örnek almanın etkinliği ve kuralları da bundan ciddi ölçüde etkilenebilir. Adet döngüsü sırasında hastanın kendi kendine örnek alması için en uygun zamanın belirlenmesi açısından daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada, tüm gruptaki bağdaşma oranı yüksek olmakla birlikte, az riskli genel toplumda vajina ve serviksin HPV prevalansı açısından bağdaşması, çok riskli CYBE grubuna göre daha iyi bulunmuştur. Bunun tek nedeni, az riskli grupta serviks ve vajinası HPV açısından olumsuz bulunan kadın sayısının az olması değildir; çünkü bu bulgu, HPV olumlu kadınlar için de geçerlidir (%83.3'e karşılık %71.4). Bu nedenle, kendi kendine örnek alma işleminin, az riskli toplumlar için daha uygun olduğu söylenebilir. Ancak, kendi kendine örnek alma işleminin, tarama çalışmalarına katılmayan kadınları kapsamaması amaçlanmaktadır ki bu da, servikal kanser açısından daha fazla risk taşıyan bir toplum olduğu anlamına gelir. Yine de, çok riskli toplumda elde edilmiş olan %90 uyum, böyle bir grupta dahi, kendi kendine örnek alma işleminin uygun ve kullanılabilir olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *Br Med J* 1994;308:1407-11.
- Summers A, Fullard B. Improving the coverage and quality of cervical screening: women's views. *J Public Health Med* 1995;17:277-81.
- Campbell H, MacDonald S, McKiernan M. Promotion of cervical screening uptake by health visitor follow-up of women who repeatedly failed to attend. *J Public Health Med* 1996;18:94-7.
- Franco EL, Duarte Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1017-25.
- Hillemanns P, Kimmig R, Huttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999;354:1970.
- Wright TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytological screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-6.
- Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, Leonard YF, Ponce ECL, Shah KV, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs the pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gender Based Med* 2002;11:265-74.
- Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling vs clinician-directed-biological concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:365-73.
- Sellers JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *Can Med Assoc J* 2000;163:513-8.
- Verhoeven V, Avonts D, Meheus A, Leven M, Goossens H, van Royen P. Performance of the recommendations of a British advisory group for screening for chlamydia in a sample of women in general practice. *J Med Screen* 2003;10:14-5.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239:487-91.
- de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995;76:1057-62.
- Jacobs MV, van den Brule AJ, Snijders PJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM. A non-radioactive PCR enzymeimmunoassay enables a rapid identification of HPV 16 and 18 in cervical scrapes after GP5-/6-PCR. *J Med Virol* 1996;49:223-9.
- Muller M, Viscidi RP, Sun Y, Guerrero E, Hill PM, Shah F, et al. Antibodies to HPV-16 E6 and E7 proteins as markers for HPV-16-associated invasive cervical cancer. *Virology* 1992;187:508-14.
- Lorenzato FR, Singer A, Ho L, Santos LC, Batista RD, Lubambo TM, Terry G. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:962-8.

16. Mak R, van Renterghem L, Cuvelier C. Cervical smears and human papillomavirus typing in sex workers. *Sex Transm Infect* 2004;80:118-20.
17. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? *Sex Transm Dis* 2002;29:725- 35.
18. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
19. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers: decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000;27:438- 45.
20. van Ham MAPC, Melchers WJG, Hanselaar AGJM, Bekkers RLM, Boonstra H, Massuger LFAG. Fluctuations in prevalence of cervical human papillomavirus in women frequently sampled during a single menstrual cycle. *Br J Cancer* 2002;87:373- 6.

Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor&Francis sorumluluk kabul etmemektedir.

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor&Francis.