

# Servikal İntraepitelyal Lezyonların Tanı ve Tedavilerinde, Pap Smear İle Human Papillomavirus (HPV) Testlerinin Kombinasyonunun Önemi

## THE SIGNIFICANCE OF COMBINED EVALUATION OF PAP SMEAR AND HPV DETECTION FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS

Tanju PEKİN\*

\* Yrd.Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL

### Özet

Serviks kanseri bütün dünyada büyük ölçüde önlenmesi mümkün olan çok önemli bir hastalıktır. HPV spesifik tiplerinin tanınmasından sonra CIN ve servikal kanser gelişmesinde bu virüslerin en önemli faktörlerden biri oldukları ortaya çıkmıştır. Sitolojik tarama testlerinde anormal sitoloji tesbit edilen kadınların servikal neoplazi araştırmaları, sitolojinin HPV DNA testi ile kombine edilerek yapılması, HPV tipini tayin edeceğinden, hastalığın kesin tanısı, tedavi ve prognozu hakkında önemli bilgi verecektir. Bu yaklaşımla hastalara gereksiz yere kolposkopik ve jinekolojik tedavi ve girişimler önlenmiş ve daha seyrek takip protokollerine katılmaları sağlanmış olacaktır.

HPV tiplerini tayinde yeni uygulamaya konulmuş olan Hybrid Capture System, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, güvenilir ve enzim immunoassay ile yapılan gelişmiş bir laboratuvar yöntemidir. Hybrid Capture System basit, non-izotopik, test sonuçlarını 4-5 saat içinde veren, aynı anda fazla sayıda HPV tiplerini low, intermediate ve high-risk gruplarına ayırarak gösteren ve okunması kolay bir testtir.

**Anahtar Kelimeler:** Papanicolaou smear, Human Papillomavirus, Hybrid Capture System

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:203-207

### Summary

Invasive cancer of the cervix has been considered a preventable cancer in the world. Papanicolaou smear combined with a HPV DNA test is a sensitive alternative to colposcopic evaluation for the detection of CIN in women referred for a previous ASCUS or low -grade abnormal Papanicolaou smear. Because of its high sensitivity, this approach could be useful in clinical settings for patients who wish to avoid colposcopic evaluation, or in situations in which patients or physicians wish to identify infection by oncogenic HPV types.

The Hybrid Capture System couples the sensitivity and specificity of nucleic acid probes with the simplicity of an enzyme immunoassay. As the utility of HPV DNA detection gains widespread support throughout the medical community, the simple test procedure, minimal hands-on time and expanded HPV type detection of the Hybrid Capture Vira Type Plus HPV DNA Assay provides the clinical laboratory with a clinically relevant, easy-to-perform test.

**Key Words:** Papanicolaou smear, Human Papillomavirus, Hybrid Capture System

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:203-207

Papanicolaou ve Traut'un 1943 senesinde uterus kanserinin vajinal smear ile tanısı üzerinde yapmış oldukları çalışma ile sitoloji jinekoloji alanına girmiştir (1). Sitolojinin jinekolojide uygulanması ile invaziv serviks kanseri prekürsörlerinin erken tanı ve tedavileri sayesinde serviks kanserinden ölümler önemli derecede azalmıştır (2). Böylece vajinal sitoloji (Pap smear) çok etkili bir kitle tarama yöntemi olarak benimsenmiş ve jinekoloji pratiğindeki saygın yerini almıştır.

Jinekoloji ile ilgili sitopatolojistler servikal sitoloji sınıflandırmasını ve raporlarını basite indirmek ve standart hale getirmek için yeni metodlar üzerinde araştırma yapmışlar ve Bethesda sistemi adı altında yeni bir sınıflandırma sistemini ortaya koymuşlardır (3,4). Günümüzde Bethesda sistemi Papanicolaou sınıflandırmasının yerini almış ve yaygın bir şekilde uygulama alanına girmiştir. Bethesda sistemi, sitolojik terimler olan "low-grade" ve

"high-grade" skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL ve HGSIL) sözcüklerini terminolojiye katmıştır. LGSIL kondilomları ve CIN I'i, HGSIL ise CIN II ve CIN III ü kapsamaktadır. Yeni sitolojik klasifikasyon sistemi histolojik terimler olan "displazi" ve "CIN" (servikal intraepitelyal neoplazi)'yi kaldırmamıştır.

Servikal veya vajinal sitoloji sonuçlarının Bethesda sistemine göre rapor edilmesi üzerine pek çok laboratuvar smear'lerinde artan bir şekilde Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance "ASCUS" tanısını koymuşlardır (5). Patolojistlerin çoğu vajinal smearlerin ancak %5'inin bu tanıya uygun olabileceği üzerinde fikir birliği içindedirler (5). Bu oranı %9'a kadar tesbit eden laboratuvarlar da vardır (6). Ancak tanı kriterleri hakkında fikir birliği yoktur. Kaufman tarafından ASCUS, epitelyal abnormalite kriterleri göstermeyen, anormal görünüşlü hücrelerin bulunması olarak tarif edilmiştir (5).

**Tablo 1.** Anogenital HPV'nin onkojenik risk grupları

Düşük onkojenik risk: 6, 11, 42, 43, 44  
Orta onkojenik risk: 31, 33, 35, 51, 52  
Yüksek onkojenik risk: 16, 18, 45, 56

1993 senesinde Baylor Tıp Fakültesi sitoloji laboratuvarında başarılı takipleri yapılan ve ASCUS tanısı almış olan vakaların %9'unda biyopside servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 ve 3 teşhis edilmiştir (5). Sidaway ve Tabbara bu lezyonlarda HPV enfeksiyonunu gösteren değişiklikler bulunduğunu bildirmiştir (7). ASCUS tanısı almış vakaların sonraki takiplerinde %10.3'den %43'e kadar değişen oranlarda squamous intraepitelyal lezyon teşhis edilmiştir. Bunların %6'sında high-grade SIL bulunmuştur (6).

Servikal kanser bütün dünyada büyük ölçüde önlenmesi mümkün olan çok önemli bir hastalıktır (8). Genital kanalın HPV enfeksiyonu, seksüel aktif kadınlar arasında yaygın bir şekilde görülür ve servikal neoplazi ve servikal kanser gelişmesinde en önemli faktörlerden birini oluşturur (9). Human Papillomavirüsler (HPVs) site-spesifik DNA virüsleridir. Bunlar epidermal ve mukozal yüzeylerde karakteristik proliferasyona sebep olurlar (10-12). Moleküller biyoloji bilgilerinin ilerlemesi ile değişik biyolojik karakteristikleri ve klinik sonuçları olan 70' in üzerinde HPV bulunmuştur (13). Bunların yaklaşık 22 değişik tipi anogenital bölgeyi enfekte ederler.

Tablo 1'de anogenital bölgeyi enfekte eden HPV'nin onkojenik risk grupları verilmiştir. Bunlar düşük onkojenik, intermediate ve yüksek onkojenik olmak üzere 3 grupta toplanmıştır (14). Düşük onkojenik risk grup HPV 6, 11, 42, 43, 44 tiplerini kapsar. Bu virüsler genellikle anogenital kanalda kondiloma aküminatadan sorumlu olurken, bazen low-grade SIL' (CIN I) e, ve nadiren de

high-grade SIL (CIN II, III)'e sebep olabilirler. Fakat serviksin invaziv skuamöz hücreli kanserine sebep olmazlar. Intermediate onkojenik risk grup HPV' ler sık olarak SIL (CIN)'in bütün derecelerine sebep olabilirler, fakat nadir olarak invaziv kanserle birlikte olurlar. Bu grup 31, 33, 35, 51 ve 56 tiplerini kapsar. High onkojenik risk HPV' ler 16, 18, 45 ve 56 tipleridir. Bunlar anogenital bölgenin çoğu kez invaziv skuamöz hücreli kanseri ile birlikte olurlar.

Servikte kondilom seyrek görüldüğü için HPV enfeksiyonunun vulva, anüs, ve aşağı vajen bölgesine kısıtlı olduğu zannedilir. Oysa servikte HPV nin oluşturduğu kondilom genelde yassı (flat) kondilom olduğu için asetik asit yardımı olmaksızın çıplak gözle görülmezler (15).

HPV DNA, normal servikal epiteli olan kadınların %10' unda bulunduğu gösterilmiştir (14, 16, 17). Prospektif çalışmalar HPV DNA pozitif olan kadınların %15-28' inde 2 sene içinde skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) geliştiğini tespit etmiştir (18). Özellikle 16 ve 18 HPV tiplerinde ilerleme riski %40 olup diğer HPV tiplerinden daha fazladır (18). Bu durum karşısında klinik olarak normal serviksi olan kadınlarda HPV DNA'nın tayini, SIL gelişmesi için risk taşıyan kadınların önceden belirlenmesini lüzumlu kılmaktadır (19). Şekil 1'de 3 ayrı grup HPV nin sebep olduğu relatif hastalık riski gösterilmiştir.

Marmara Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine muayene için gelen, serviksleri sağlıklı görülen 17-36 yaşları arasındaki kadınlara HPV DNA tayınları yapıldı. Sonuçlar diğer bir kısım ülkelerin sonuçlarıyla birlikte Tablo 2'de verilmiştir (20-25). Bu araştırmada DISH (DNA In Situ Hybridization) yöntemiyle HPV DNA %30 ve PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle %45 pozitif bulundu. HPV DNA pozitif olguların histopatolojik araştırmaları ile korelasyonu Tablo 3'te gösterilmiştir (20). Sonuçlar HPV DNA pozitif olgular ile histopatolojik tanıları arasında uyum bulunduğunu vermiştir.

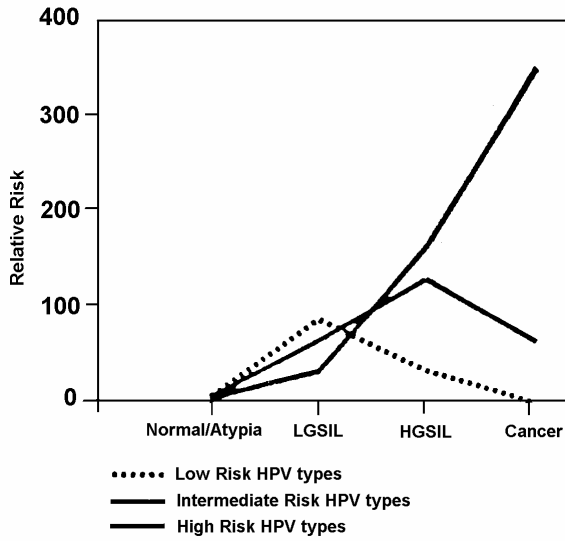
**Tablo 2.** Genel popülasyonda servikal HPV prevalansı (20-25)

Otör	Ülke	Metod	HPV tipleri	% HPV +
Bauer et al., 1991	ABD	PCR	Hepsi anogenital	33
		Dot blot	6, 11, 16, 18, 33, 35	7
de Villiers et al., 1987	Almanya	FISH	6, 11, 16, 18	10
Kjaer et al., 1988	Danimarka	FISH	6, 11, 16, 18	13
	Greenland	FISH	6, 11, 16, 18	9
Kiviat et al., 1989	ABD	Dot blot	6, 11, 16, 18, 31	11
van de Brule, 1989	Hollanda	PCR	6, 11, 16, 18, 33	22
		FISH	6, 11, 16, 18, 33	3
Güney et al., 1997	Türkiye	PCR	6, 11	9,5
		DISH	6, 11, 16, 30	30
		PCR	6, 11, 16, 30	45

FISH, filter in situ hybridization; PCR, polymerase chain reaction; HPV, Human Papillomavirus

**Tablo 3.** HPV pozitif olguların histopatoloji ile korelasyonu (20)

Histopatoloji	DISH pozitif n (%)	PCR pozitif n (%)
Koilositoz-CIN I (n=6)	3 (50)	2 (33.3)
CIN II-III (n=13)	2 (15.4)	6 (46.2)
İnvaziv karsinom (n=1)	1 (100)	1 (100)
Total (n=20)	6 (30)	9 (45)

**Şekil 1.** HPV relatif risk profilleri.

Meijer ve çalışma arkadaşları (26), ülkelerinde kadınların taramalarını aşağıdaki sebeplerden dolayı sitoloji ve HPV DNA testlerini kombine ederek yapmaktadırlar.

1. Hassas HPV tayin teknikleriyle yapılan prevalans çalışmaları HPV'nin negatif olduğu servikal skuamöz hücreli karsinom vakalarını tespit etmemiştir. Bütün in situ ve invaziv serviks skuamöz hücreli kanserlerde HPV pozitif bulunmuştur (27, 28).

2. Normal pap smearli kadınlarda HPV varlığı yaşa bağlıdır; 20-25 yaş arasındaki kadınların %20'sinin servikal smearlerinde HPV pozitifdir, ve high-risk HPV ise %7'dir. Bu oran 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda sırasıyla %4.5 ve %1.5'a düşmektedir (29).

3. Her 3 ayda bir kolposkop ve sitoloji ile takip edilen anormal sitolojili (Pap IIIa-IIIb) kadınların prospektif kohort araştırmalarındaki ön bulgular, high-risk HPV tiplerine sahip kadınların daha ciddi lezyona (CIN III) ilerledi-

ğini göstermiştir. Life table analizlerinde, progressif CIN lezyonunun kümülatif oranı 36 ay sonra %17 olarak tespit edilmiştir. HPV negatif veya low-risk HPV içeren anormal sitolojili kadınlarda daha ciddi lezyonlara ilerleme olmadığı belirtilmiştir (30).

HPV prevalansı hakkında elde edilen bilgilere ve sonuçlara dayanılarak nüfus taraması programını sitoloji ve HPV kombinasyonu ile yapmakla, anormal sitoloji ve servikal kanser tanısında ve prognozunda yanılma olasılığının ortadan kalkacağı belirtilmiştir. Epidemiyolojik araştırmalar, nüfus tarama programlarında smearleri sitomorfolojik olarak negatif olan ve HPV içermeyen kadınlar için invaziv serviks kanseri gelişmesinde ortalama geçen sürenin 12 yıl olduğunu göstermiştir (31, 32). Bu sonuçlar tarama protokolünün spesifite ve sensitivitesi bakımından büyük yarar sağladığı için, HPV ve sitoloji negatif vakalarda her 3 senede bir pap smear ile tarama yerine, 7-10 sene ara ile nüfus taraması yapılması, tarama giderlerini azaltacağı gibi, servikal smearlerinde onkojenik HPV tipleri bulunmayan, fakat Pap IIIa ve Pap IIIb içeren hastaları gereksiz kolposkopik ve jinekolojik tedavi ve girişimlerden kurtarmış olacaktır (33). Bu yöntem aynı zamanda yaşlı kadınlarda genital atrofiden dolayı false-positif Pap test sayısının da azalmasına yardımcı olacaktır.

#### HPV Test Yöntemleri:

Daha önceleri HPV testinde kullanılan metodlarla ve bunların uygulanmasında karşılaşılan problemlerle ilgili olarak HPV nin hiçbir hastalıkla, neoplazi ile korelasyonunun olmadığına inanılan bir dönem yaşandı. Bu problemler, FISH (Filter In Situ Hybridization) testinin verdiği hatalı sonuçlar ve ilk PCR uygulamalarındaki başarısızlık nedeniyle ortaya çıkmıştır. Hatalı sistemlerin kullanıldığı ilk PCR uygulamalarında HPV nin herkeste tespit edilmesi, hiçbir hastalıkla korelasyonunun yapılamamasına, dolayısıyla klinik çalışmaların bu konudan işe yarar bir bulgu çıkmayacağı inancına neden olmuştur. Şu anda diğer spesifik yöntemlerin bulunmasıyla bu dönem kapanmıştır (34). Bugün kullanılan HPV test yöntemleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4'te özetlenmiştir. Tablo 5'te çok kullanılan Southern Blot yöntemi Hybrid Capture testi ile sensitivite ve spesifite yönünden kıyaslanmıştır. Hybrid Capture system bu testler arasında en hassas ve kapsamlı bir test olarak görülmektedir. Digene Hybrid Capture System HPV DNA testi kapsamlı bir tekniktir, en yaygın anogenital HPV tiplerinden 14 ünün varlığını tespit edebilmektedir. Test düşük riskli HPV tiplerini (6, 11, 42, 43, 44), orta ve yüksek riskli HPV tiplerinden (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) ayırd etmektedir. Hybrid Capture System, kemilüminesan tespit yöntemini kullanan moleküler hibridizasyon tekniğidir (35). Hedef DNA yı içeren örnekteki DNA, spesifik DNA probu ile hibridize olur. Oluşan RNA/DNA hibridi, antiRNA/DNA hibridi antikoru ile

**Tablo 4.** HPV test yöntemleri

Yöntem	Avantaj	Dezavantaj
Southern Blot	Altın standart (tüm yöntemler bu yöntem baz alınarak değerlendiriliyor) -Standardizasyonu kolay değil	-Sınırlı klinik uygulama -Çok karmaşık, uzmanlık gerektiriyor
Filter in situ hybridization (FISH)	-Yeterince duyarlı değil -Viral tiplerin yanlış klasifikasyonu -Sonuçlar hatalı	
Vira-Pap/ Vira-Type		-Yalnızca bazı özel durumlarda etkin -Klinik uygulama için çok pahalı -Emek yoğun bir yöntem
HPV profile	-14-16 tip için probu var -Uygun tipler tespit ediliyor -Doğru yolda olan bir yöntem -Onkojenik olan ve olmayan virüsü ayırdedebiliyor	-Emek yoğun -Klinik uygulama için pahalı -Bazı uygulamalarda analitik duyarlılığı eksik
Hybrid Capture System	-Yüksek analitik duyarlılık -Laboratuvar uygulaması kısa sürede tamamlanıyor -Onkojenik olan ve olmayan tipleri birbirinden ayırdedebiliyor -Kantitatif, daha ucuz	-PCR'a göre özgünlüğü nispeten azdır
PCR	-Bilinen tüm mukozal HPV tiplerini tespit edebilir	-Kontaminasyon riski yüksek -Klinik uygulanabilirliği düşük

**Tablo 5.** Hybrid Capture ile Southern Blot karşılaştırması (32)

Hybrid Capture	Southern Blot		Total
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	85	1	86
Negatif	1	161	162
Total	86	162	248
Sensitivite %98.8	Spesifite %99.4	Uygunluk %99.2	

kaplanmış tüpün yüzeyinde tutulur. İmmobilize edilen hibrid, daha sonra alkalın fosfataza konjuge edilmiş anti-hibrid antikor ile reaksiyona girer, ve kemilüminesan substrat ile tespit edilir. Substrat, bağlı alkalın fosfataz tarafından parçalandıkça ışık yayılır, ve bu ışık lüminometre ile RLU (bağlı ışık birimi) cinsinden ölçülür. Yayılan ışığın yoğunluğu örnekteki hedef DNA'nın miktarı ile orantılıdır. Hybrid Capture Sistem hem nitelik, hem de miktar tayininde son derece duyarlı, sensitivite ve spesifitesi yüksek bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Daha fazla HPV tiplerini doğrudan tayin eden, güvenilir, laboratuvar işlemleri basit, non-izotopik, 4-5 saat içerisinde sonuç veren ve okunması kolay olan bir testtir.

## KAYNAKLAR

1. Papanicolaou G, Traut HF. The diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund 1943.
2. Reid R, Fu YS, Herschman BR, et al. Genital warts and cervical cancer VI. The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 189.
3. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. J Am Med Assoc 1989; 262: 931.
4. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis, report of the 1991 Bethesda Workshop. J Am Med Assoc 1992; 267: 1892.
5. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic criteria and management. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1120-8.
6. Darey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Klein TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: Interlaboratory comparison and quality assurance monitors. Diagn Cytopathol 1994; 11: 390-6.
7. Sidaway MK, Tabbara SO. Reactive change and atypical squamous histologic correlation. Diagn Cytopathol 1993; 9: 423-9.
8. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46: 5-28.
9. Morrison EAB, Ho GYF, Vermund SH, Goldberg GL, Kadish AS, Kelley KF, Burk RD. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: a case-control study. Int J Cancer 1991; 49: 6-13.
10. Pfister H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1983; 99: 111.
11. Gissman L. Papillomaviruses and their association with cancer in animals and in man. Cancer Surv 1984; 3: 161.

12. Broker TR. Structure and genetic expression of human papillomaviruses. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 329.
13. Randall ME, Anderson WA, Mills SE, Kim JA. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 1-10.
14. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
15. Reid R, lavery CR, Coppleson M, et al. Non condylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 476.
16. Lorincz AT, Reid R. Association of HPV with gynecologic cancer. *Current Opinion in Oncology* 1989; 1: 123-32.
17. Fuchs PG, Girardi F, Pfister H. Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix in uteri. *Int J Cancer* 1988; 41: 41-5.
18. Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med* 1992; 327: 1272-8.
19. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart Rm, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (10): 818-25.
20. Güney IA, Ince Ü, Küllü S, Pekin S, Çirakoğlu B. Detection and typing of human papillomavirus in cervical specimens of Turkish women. *Eur J Gynaec Oncol* 1997; 6: 546-50.
21. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265: 472-7.
22. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 1987; 703-6.
23. Kiviat N, Koutsky LA, Paavonen J, et al. Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or a sexually transmitted clinic. *J Infect Dis* 1989; 159: 293-302.
24. Kjaer SK, Villiers EM, Haugaard BJ, et al. Human papillomavirus, herpes simplex virus and cervical cancer incidence in Greenland and Denmark. A population-based cross-sectional study. *Int J Cancer* 1988; 41: 518-24.
25. Van den Brule AJC, Class ECJ, du Maine M, et al. Use of anticontamination primers in the polymerase chain reaction for the detection of human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and biopsies. *J Med Virol* 1989; 29: 20-29.20.
26. Meijer C, Richart MR, Greenberg MD, Schiffman MH, Cox JT. HPV DNA testing comes of age. *Contemporary OB/GYN* 1995; July 79-99.
27. de Roda Husman AM, Walboomers JM, Meijer CJ, et al. Analysis of cytomorphologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosotropic human papillomavirus genotypes, using polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1994; 56: 802.
28. Van den Brule AJ, Walboomers JM, Du Malne M, et al. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears in association with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 48: 404.
29. Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919.
30. Remmink A, Helmerhorst T, Walboomers JM, et al. HPV in follow-up of patients with cytomorphologically abnormal cervical smears: A prospective nonintervention study. *Int J Cancer* 1995; 61: 1.
31. Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of preinvasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991; 64: 559.
32. Van Oortmarssen GJ, Habbema JD, van Ballegooijen M. Predicting mortality from cervical cancer after negative smear test results. *BMJ* 1992; 305: 449.
33. Richart MR, Meijer C, Greenberg MD, Schiffman MH, Cox JT. HPV DNA testing comes of age. *Contemporary OB/GYN* 1995; July 79-99.
34. Ting Y and Manos MM. Detection and typing of genital human papillomaviruses. PCR protocols: A guide to methods and applications. *Academy Press Inc* 1990:356-67.
35. Lorincz AT. Dignosis of human papillomavirus infection by the New Generation of Molecular DNA Assays. *Clinical Immunology Newsletter* 1992; 12: 8.

---

**Geliş Tarihi:** 26.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Tanju PEKİN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL