

Adolesan Dönem Cinselliğiyle Öne Çıkan Serviks Kanseri ve Risk Faktörleri

Ayşe Sonay Kurt¹, Nejla Canbulat², Sevim Savaşer³

¹Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Konya

²Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Karaman

³İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

ÖZET

Adolesan dönem cinselliğiyle öne çıkan serviks kanseri ve risk faktörleri

Günümüzde kadınların en önemli sağlık sorunlarından olan serviks kanserinin önemi giderek artmaktadır. Serviks kanserinin önemli nedenlerinden biri HPV (Human Papilloma Virüs)'dir. Serviks kanseri erken dönemde belirti göstermediğinden tanınması zor ve ciddiyeti yüksek bir kanser türüdür. Bu nedenle serviks kanserinin olumsuz etkilerini azaltmak için risk faktörlerinin bilinmesi ve ona uygun önlemler alınması gerekmektedir. Bu çalışma serviks kanserinin risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan çalışmaları incelemek amacı ile yapıldı.

İncelenen çalışmalarda kesin bir neden belirtmemekle birlikte en sık vurgulanan risk faktörlerinin; adolesan dönem cinselliği (ilk ilişki yaşının küçük olması ya da küçük yaşta yaşanan gebelik), cinsel partner sayısının fazla olması, sigara kullanımı ve oral kontraseptifler olabileceği vurgulanmaktadır. Belirtilen bu nedenler önlem alınabilecek unsurlar olduğundan toplumun bu konuda bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Serviks kanseri, risk faktörleri, sigara içme, oral kontraseptif kullanımı, ilk ilişki yaşı, gebelik sayısı

ABSTRACT

Cervical cancer and risk factors of featured with adolescent sexuality

Recently, the importance of cervical cancer one of the women's most important health problems has increased. One of the important causes of cervical cancer is the HPV (Human Papilloma Virus). Cervical cancer has high level of severity and it is difficult to diagnose because it is difficult to detect its symptoms in earlier period. Therefore, in order to reduce the negative effects of cervical cancer and to take appropriate measures, its' risk factors should be known. This study is designed to review studies to determine risk factors of cervical cancer.

In reviewed studies, the clear and exact factors are given; however, common risk factors that were stated in the studies are listed as adolescent sexuality in the period (age at first intercourse at a young age or pregnancy in young), multiple sexual partner, smoking and oral contraceptive. As it is believed by the researchers that some precautions could be taken, informing of the community in this regard is of great importance.

Key words: Cervical cancer, risk factors, smoking, oral contraception, at first intercourse, number of pregnancies

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:59-63

GİRİŞ

Cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyon etkenlerinden biri insan papilloma virüs (HPV)'tür (1,2,3). Cinsel yönden aktif erişkinlerin %70'inden fazlası hayatlarının bir döneminde HPV'ye maruz kalmakta ve bunların %70'inden fazlasının 15-24 yaş arasında olduğu bildiril-

mektedir (4,5,6). HPV'nin 100'den fazla farklı tipi olduğu ve bunların yaklaşık 30'unun genital sistem enfeksiyonuna neden olduğu belirlenmiştir (2). HPV, serviks kanserinin yanı sıra, servikal displazilere, başta genital bölge olmak üzere tüm vücuttaki siğillere, vulva/vajina, anüs, penis kanserine neden olabilmektedir (7,8).

Dünya Sağlık Örgütü 2009 raporuna göre dünya genelinde yıllık yeni vaka sayısı 493.243, serviks kanserinden ölen kişi sayısı 273.505'tir. Aynı rapora göre 2025 yılında yeni vaka sayısının 756.043 olacağı ve bu hastaların 438.884'ünün kaybedileceği tahmin edilmektedir. Bu sayının gelişmekte olan ülkelerde (Afrika, Orta ve Güney Amerika, Karayipler, Asya, Okyanusya) 409.404, gelişmiş ülkelerde (Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya, Avustralya

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Nejla Canbulat
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Karaman

Telefon / Phone: +90-338-226-2760

Elektronik posta adresi / E-mail address: ncanbulat@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 19 Nisan 2012 / April 19, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Şubat 2013 / February 22, 2013

ve Yeni Zelanda) 83.437 olacağı bildirilmektedir (9). Amerika'da 2009 yılında tespit edilen yeni vaka sayısı 11.270, kaybedilen kişi sayısı ise 4070 olarak bildirilmiştir (10). Türkiye'de 15 yaş ve üzeri kadın sayısı 25.43 milyon, yıllık yeni vaka sayısı 1363, ölüm sayısı ise 726'dır. 2025 yılında yeni vaka sayısının 2488, ölüm sayısının 1366 olacağı tahmin edilmektedir. Serviks kanseri insidansı dünyada yüz binde 16.0, Batı Asya'da 4.6, Türkiye'de 4.0 olarak bildirilmiştir. Serviks kanseri dünyada kadın kanserleri arasında meme kanserinden sonra 2. sırada, Türkiye'de ise 8. sırada yer almaktadır (11).

Serviks kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör erken tanıdır (12,13). Ancak HPV enfeksiyonu çoğunlukla belirti vermediği için erken dönemde tanılanamamaktadır (14). Bu nedenle serviks kanserine bağlı kadın ölümlerini önlemenin en etkili yollarından biri risk gruplarını belirlemek ve onlara yönelik önlemler almaktır. Serviks kanserine neden olabilecek risk faktörleri 3 grupta ele alınmaktadır; çevresel faktörler (oral kontraseptik kullanımı, sigara içme vb.), viral faktörler ve kişisel faktörler (ilk ilişki yaşı, multipl seksüel partner, hormonlar, genetik faktörler, immün sistem ile ilgili diğer faktörler vb.). Bu olası risk faktörlerinden önlem alınabilecekler; adolesan dönem cinselliği (ilk ilişki yaşı <16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içme ve oral kontraseptif kullanımı şeklinde sıralanabilir (15).

İlk ilişki yaşı ve gebelik sayısı

Ülkemizde ilk cinsel ilişki yaşı ve HPV serolojisi konularında sağlıklı veriler bulunmamaktadır. 16.000'den fazla serviks kanserli kadının analiz edildiği bir çalışmada; term gebelik sayısı ve ilk gebelik yaşının serviks kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (16). Yüce ilk ilişki yaşının 20'nin altında olmasının serviks kanseri riskini arttırdığını belirtmiştir (15). Clarke ve arkadaşları çalışmasında serviks kanseri kadınların çoğunluğunun (%70) ilk ilişki yaşının 15-19 yaşları arasında, ilk gebelik yaşının %14.4 oranında 12-19 yaşları arasında, %42.4 oranında 20-24 yaşları arasında olduğunu belirlemişlerdir (17). Daling ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bulmuş olup serviks kanseri olan kadınların %54.8'inin ilk ilişki yaşının 17 yaş ve altında olduğu belirtmişlerdir (18).

IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)'nin çok merkezli çalışmasında, term gebelik sayısı 7 ve üzerinde olan HPV (+) kadınlarda serviks kanseri riskinin 3-6 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (4,19). Yine başka bir

çalışmada 7 ve üzeri term gebelik geçiren HPV(+) kadınlarda 1-2 term gebelik geçiren kadınlara göre serviks kanseri riski 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (19). Clarke ve arkadaşları çalışmasında kadınların yaklaşık yarısının (%51.5) gebelik sayısının 5-9 arasında, %19.6'sının ise 10 ve üzerinde doğum sayısı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda kadınların yaklaşık 3/4'ünün gebelik sayısının 5 ve üzeri olduğu görülmektedir (17).

Çocuk hekimlerinin HPV aşılması ile ilgili güncel bilimsel önerileri izledikleri ve uygulamaya açık oldukları, ancak uygulamada ergenlik çağında aşılama ile ilgili sorunlar bulunduğu bildirilmektedir (20,21). Bu konuda toplumun farkındalığını arttırmaya yönelik eğitim programlarının ve adolesan sağlık merkezlerinin yapılandırılmasının çözüme yönelik girişimler olacağı düşünülmektedir (21).

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında serviks kanseri için önemli bir risk faktörünün adolesan cinselliği olduğu görülmektedir. Serviks kanserinin önlenmesine yönelik yürütülecek politikalar arasında adolesan dönemdeki gençlerin cinsellik konusunda eğitim verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Cinsel partner sayısı

HPV enfeksiyonuyla partner sayısı arasındaki güçlü ilişki çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır (15,17,18,22). Literatürde dörtten fazla cinsel eşi olan kadınlarda serviks kanseri görülme riskinin tek cinsel eşi olan kadınlara göre 3.6 kat, 20 yaşından önce birden fazla cinsel eşi olan kadınlarda, hiç ilişkisi olmayanlara göre 7 kat fazla olduğu bildirilmektedir (15). Daling ve arkadaşları çalışmasında da serviks kanseri kadınların yaklaşık yarısının (%49,5) partner sayısının 5 ve daha fazla olduğu belirlenmiştir (18).

Kjaer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada virginlerde ve monogamik çiftlerde servikal lezyon gelişiminin ilişki başladıktan sonra ortaya çıktığını ve partner sayısı arttıkça riskin arttığını saptamışlardır (22). Literatürde toplam 2225 kadın ve 1140 erkek hastanın değerlendirildiği bir çalışmada genital HPV saptanma orantısının, hayat boyu partner sayısı ve ilk ilişki yaşı ile korele olduğu belirtilmiştir. Monogamik kadınların eşlerinin partner sayısı arttıkça riskin arttığı, ayrıca monogamik kadınların daha sonra partner sayısı artarsa riskin yine artacağı bildirilmektedir (14).

Clarke ve arkadaşları son 2 yıl içerisindeki partner sayısını sorguladıkları çalışmalarında kadınların sadece %23,1'i

2 ve daha fazla partneri olduğunu belirtmişlerdir (17). Ayrıca literatürde erkeklerin çok eşli oluşunun da kadınlarda serviks kanseri riskini arttıracığı bildirilmektedir (14,15,23).

Sigara kullanımı

Sigara kullanımı ile serviks kanseri arasındaki ilişki ilk defa 1977 yılında Winkelstein ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (14). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da sigaranın serviks kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir (15,24-28). Yapılan çalışmalarda; sigara içen kadınlarda serviks kanseri oluşma ihtimalinin %60 fazla olduğu bildirilmektedir (15,26). Eren yaptığı çalışmada sigara kullanan olgulardaki HPV (+) oranının (%67,9), sigara kullanmayan olgulardaki HPV (+) oranından (%27,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur (29). Nishino ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (28). Roteli-Martins ve arkadaşları Brezilya'da yaptıkları bir araştırmada HPV prevalansının sigara kullananlarda kullanmayanlara göre belirgin derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (24). Nyari ve arkadaşları 728 Macar kadınında HPV prevalansını araştırdıkları çalışmalarında sigara kullanmayı HPV için bir risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir (25).

Kadınların sigaraya başlama yaşının erken olması ve günde tüketilen sigara sayısının fazla olması, kansere yakalanma ihtimalini arttıran diğer faktörler olarak bildirilmiştir (14,15,30). Daling ve arkadaşları çalışmasında servikal kanserli kadınların, kanser olmayan kadınlara göre daha fazla sigara içtiklerini, sigara içme süresinin 20 yıl ve üzerinde olduğunu belirlemişlerdir (18). Appleby ve arkadaşları 23 epidemiyolojik çalışmayı ve 14000 serviks kanserli kadını incelemiş, sigara içme durumunun, günlük içilen sigara sayısının ve sigaraya başlama yaşının kanser riskini arttırdığı ancak her sigara içenin serviks kanseri olmayabileceği sonucuna varmıştır (31).

Yapılan birçok araştırmada ise pasif içiciliğin bile HPV (+) olma ihtimalini önemli derecede etkilediği bildirilmektedir (32-35). Yaklaşık 25.000 hastalı bir kohort üzerinde yapılan analizde pasif içiciliğin HPV (+) olma riskini 2.1 kat arttırdığı saptanmıştır (14,30).

Sigara içen erkeklerin genital sekresyonlarında da nikotinin biriktiği, cinsel ilişki esnasında bu kimyasal maddelerin kadının serviksine ulaşarak displasiye neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HPV'ye bağlı olsun ya da olmasın, servikal displasi olan kadınların kendilerinin sigara içmesi yanı sıra sigara içen partnerle beraber olma-

ları bile kanser riskini arttırabilmektedir (29).

Sigara içme ile HPV (+) olma durumu arasındaki nedenin ne olduğu konusu henüz kesinlik kazanamamıştır. Çeşitli metabolitler, immünsüpresyon veya antioksidanların az tüketimi gibi faktörler öne sürülmektedir. Sigara içimi ile birçoğu kanserojen olan yaklaşık 4000 değişik kimyasal madde (benzil prenerler, polisiklik aromatik maddeler ve tütüne özgü nitrozaminler gibi) ile vücudun karşılaştığı, sigara içenlerin servikal mukusunda bu maddelere normal popülasyondan çok daha fazla oranlarda rastlandığı belirtilmektedir (35,36).

Sigara içiminin öneminin araştırıldığı bir çalışmada 44 USA eyaleti, 30 Avrupa ülkesi ve diğer bölgelerden 74 ülke değerlendirilmiş; USA'da sigara ile pozitif bir ilişkinin olduğu, ancak Avrupa dışı ülkelerde negatif bir ilişkinin olduğu ve özellikle serviks kanseri oranlarının en yüksek olduğu Afrika ülkelerinde sigara kullanma oranlarının en düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar yazarları sigaranın bir faktör olabileceğini ama içilmediği durumlarda da oranlarda bir düşüş saptanmayabileceği yönünde bir yoruma itmiştir (37).

Oral kontraseptif (OK)

Kombine oral kontraseptif (OK) hapların servikal malignansi gelişmesini artırıp artırmadığı konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda OK kullanımının HPV riskini arttırdığı bulunurken (17,38) bazılarında riski arttırmadığı belirtilmiştir (29,39,40,41).

OK kullanımının risk faktörü olarak belirlenmesinde ilacın kullanım süresinin önemli bir belirleyici faktör olduğu üzerinde durulmaktadır. OK kullanım süresine göre risk oranları değerlendirildiğinde 5 yıl, 5-9 yıl ve 10 yıl veya üzeri kullanımda riskin sırasıyla 1.1, 1.6 ve 2.2 kat arttığı bulunmuştur (15). Sınırlı sayıdaki çalışmaya göre kullanımın kesilmesi sonrası bu etkinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Yazarlar özellikle kullanımın bırakılması sonrası etkinin iyi planlanmış çalışmalarla araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. IARC çalışmalarında da OK kullanımı ile serviks kanseri arasında bir ilişki saptanmıştır. Beş yıldan az kullanımın riski arttırmadığı ancak 5-9 yıl kullanımın riski 2.72 kat, 10 yıl ve üzeri kullanımın ise riski 4.48 kat arttırdığı tespit edilmiştir (30).

Eren ve Koyuncu çalışmalarında OK kullanan ve kullanmayan olguların HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır (29,41). Bunun yanında Kanada'da yapılan bir çalışmada OK kullanımının HPV için bir risk

faktörü olabileceği bildirilmiştir (39). İtalya'da 503 asemptomatik kadının katıldığı bir çalışmada ise, sigara ve OK kullanımı ile HPV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (40). Harper ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada HPV ile OK kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (42). Bu bulgulara karşın OK kullanımının servikal kanser oluşturmada kolaylaştırıcı faktör olabileceği de ileri sürülmektedir (15,38,41). OK'ların kanser oluşumunu kolaylaştırıcı etkisinin; OK kullananların kullanmayanlara göre daha erken cinsel ilişkiye başlamaları, daha fazla cinsel partnere sahip olmaları, bariyer metotlarını daha az kullanmaları, OK'ların kan folat düzeyini azaltmasına bağlı epitelyum hücrelerde megaloblastik değişikliklere yol açması, lokal immünite bozukluklarına neden olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (15).

Yapılan bir çalışmada 20-30 yaşlarında 10 yıllık OK kullanımının 50 yaşına kadar invazive servikal kanser insidansını arttıracığı belirtilmiştir (31). Term gebelik sayısı ile OK kullanımının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada 5 yılın üzerindeki kullanımda doğum sayısı arttıkça riskin arttığı, 5'in üzerindeki gebelik sayısında 5 yıldan fazla OK kullanımında riski 11 kat arttırdığı belirlenmiştir (19).

Kontraseptif yöntemi olarak bariyer metotların (kondom gibi) kullanımı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlemesine rağmen, HPV için koruyucu değildir. Buna karşın bazı spermisit krem veya jellerin virüslere karşı koruyucu olduğunu iddia edilmektedir. Amerikan Ulusal Aller-

ji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) çalışmasında, kondom kullanımının HPV enfeksiyonunu azalttığına dair bir bulgu elde edememiştir (43). Manhart ve Koutsky'nin 27 çalışmayla yaptıkları meta analizinin sonucunda, 20 çalışma kondom kullanımının HPV(+) riskini azaltmadığını göstermiştir (44). Buna karşın Pham-McNeill cinsel ilişki sırasında kondom veya diyafram kullanımının servikal kanser riskini düşürdüğünü bulmuştur (45). Hogewoning ve arkadaşları da çalışmalarında HPV(+) kadınların %54'ünün kondom kullandığını bulmuşlardır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da cinsel ilişki sırasında kondom kullanımının önerilebileceğini ileri sürmüşlerdir (23). Kondom kullanımının HPV partikülleri için bir bariyer oluşturmalarına rağmen enfeksiyona karşı koruyuculuğunun düşük olmasının nedeni olarak; fiziksel olarak kaplanamayan bölgelerin olması, HPV'nin deri yoluyla bulaşabilmesi ve hatta virüsün ölü deride bile yaşayabilmesi gösterilmektedir (15). Kondom kullanımının HPV enfeksiyonunu azaltmadığı ancak genital siğil oluşma riskini azalttığı da bildirilmektedir (15,44).

Sonuç olarak; Serviks kanseri 15-40 yaş grubu kadınlar için önemli bir sağlık sorunu olup önlemenin en iyi yolu risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınmasıdır. Literatürde belirtilen risk faktörleri; ilk ilişki yaşı, gebelik sayısı, cinsel partner sayısı, sigara kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı şeklinde sıralanmaktadır. Bu risk faktörlerine yönelik ülke genelinde halkın bilinçlendirilmesi ve gerekli önlem çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dell DL, Chen H, Ahmad F, Stewart DA. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 653-656.
2. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: A systematic review. *Preventive Medicine* 2008; 46: 87-98.
3. Somer A. Human Papillomavirus (HPV) Aşıları. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 50-5.
4. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
5. Metindir J, Servikal Kanser Kontrolünde Human Papilloma Virüs Enfeksiyonlarına Karşı Aşılama, *Acta Oncologica Turcica* 2007; 40: 5-10.
6. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-19.
7. Somer A. Human Papillomavirus Aşıları. *ANKEM Derg* 2009; 23: 96-101.
8. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM: Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-64.
9. WHO/ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2009. www.who.int/hpvcentre Erişim tarihi: 09.10.2011.
10. Natioal Cancer institute-<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical> Erişim tarihi: 09.10.2011.
11. WHO/ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Turkey. Summary Report 2009. www.who.int/hpvcentre Erişim tarihi: 09.10.2011.
12. Brown DR, Shew ML, Qadadri B et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely follow at adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-192.
13. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic servical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439-458.

14. Güner H, Taşkıran Ç. Serviks kanseri epidemiyolojisi ve human papilloma virüs. *TJOD* 2007; 4: 11-19.
15. Yüce K. Serviks Kanserinde Risk Faktörleri. *Klinik Aktüel Tıp Dergisi*. 2007; 12: 46-50.
16. Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ER- α :Culprits in cervical cancer. *The Cell* 2010; 21: 504-511.
17. Clarke MA, Gage JC, Ajenifuja KO, Wentzensen NA, Adepiti AC, Wacholder S, Burk RD, Schiffman M. A population-based cross-sectional study of age-specific risk factors for high risk human papillomavirus prevalence in rural Nigeria. *Infectious Agents and Cancer* 2011; 6: 12.
18. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, Schwartz SM, Beckmann AM, Hagensee ME, Mandelson MT, Galloway DA. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1996; 5: 541-548.
19. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric casecontrol study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
20. Alabaz D, Aksaray N. İnsan Papillomavirus Aşılı İle Servikal Kanserden Korunma. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 147-50.
21. Yıldırım M, Düzovalı Ö, Kanık A, Kırık Ö. Türkiye'deki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarının İnsan Papilloma Virüs Aşısı Konusundaki Bilgi ve Tutumları. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 62-68.
22. Kjaer SK, Chackerian B, van der Brule AJC, Svare EI, Paul G, Walboomers JMM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CJLM. High-Risk Human Papillomavirus Is Sexually Transmitted: Evidence from a Follow-up Study of Virgins Starting Sexual Activity (Intercourse). *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 101-6.
23. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJLM. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int. J. Cancer*. 2003; 107: 811-816.
24. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjänen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 678-82.
25. Nyari T, Cseh I, Woodward M, Szöllösi J, Bak M, Deak J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Human Reproduction* 2001; 16: 2235-2237.
26. Nyari TA, Kalmar L, Deak J, Szollasi J, Farkas I, Kovacs L. Prevalence and risk factors of human papilloma virus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004; 115: 99-100.
27. Campos LMF, Dias F, Antunes LMG, Murta EFC. Prevalence of micronuclei in exfoliated uterine cervical cells from patients with risk factors for cervical cancer. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 323-8.
28. Nishino K, Sekine M, Kodama S, Sudo N, Aoki Y, Seki N, Tanaka K. Cigarette smoking and glutathione S-transferase M1 polymorphism associated with risk for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 994-1001.
29. Eren H. Serviksin prekanseröz lezyonlarındaki Human Papilloma Virus prevalansı. *Uzmanlık Tezi. İstanbul*. 2007.
30. International Agency for Research on Cancer. IARHandbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2005
31. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1621.
32. Coker AL, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. Active and passive smoking, high risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002; 26: 121-8.
33. Settheetham-Ishida W, Singto U, Yuenyao P, Tassaneeyakul W, Kanjanavirojkul N, Ishida T. Contribution of epigenetic risk factors but not p53 codon 72 polymorphism to the development of cervical cancer in Northeastern Thailand. *Cancer Lett* 2004; 210: 205-11.
34. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 174-181.
35. Sobti RC, Kaur S, Kaur P, Singh J, Gupta I, Jain V, Nakahara A. Interaction of passive smoking with GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2006; 166: 117-123.
36. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 868-873.
37. Steckley SL, Pickworth WB, Haverkos HW. Cigarette smoking and cervical cancer: Part II: a geographic variability study. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 78-83.
38. Duman O. Süleymaniye doğumevi kolposkopi ünitesine 1994-2000 yılları arasında başvuran hastaların demografik analizi. *Uzmanlık Tezi. İstanbul*. 2004.
39. Sellor JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163: 503-8.
40. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, Pasciucchio G, Cusimano ER, Sirtoro R, Gustavino CA. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5: 77-84.
41. Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Başvuran Hastaların Servikal Sitolojilerin Servikal Kanser Risk Faktörlerine Göre analizi -Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkolojik HPV Prevalansı Uzmanlık Tezi. *İstanbul* 2006.
42. Harper DM, Longacre MR, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Factors Affecting the Detection Rate of Human Papillomavirus. *Ann Fam Med* 2003; 1: 221-227.
43. National Institute of Allergy and Infectious Disease, 2004.
44. Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia? A Meta-Analysis. *Sexually Transmitted Diseases* 2002; 29: 725-735.
45. Pham-McNeill JH. Cervical cancer among young Vietnamese American women: incidence, risk factors, and early detection. *Asian Am Pac Isl J Health* 2003; 10: 100-107.