



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKS DOKULARINDA HPV POZİTİFLİĞİ VE
OSTEOPONTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra Tuba DEMİR

ERZİNCAN

2018

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKS DOKULARINDA HPV POZİTİFLİĞİ VE
OSTEOPONTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra Tuba DEMİR

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Merve AYDIN

ERZİNCAN

2018

TEZ KABUL SAYFASI

TEZ KABUL TUTANAĐI

Dr.Öğr.Üyesi Merve AYDIN danışmanlığında, 14780201005 nolu Yüksek Lisans öğrencisi Esra Tuba DEMİR tarafından hazırlanan bu çalışma 22.06.2018 tarihinde saat 14⁰⁰ da jürimiz tarafından oy birliği ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 22.06.2018

Unvan Adı Soyadı

İmza

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Muhammet Hamidullah UYANIK

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Merve AYDIN

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Aytekin ÇIKMAN



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Esra Tuba DEMİR



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tezimin her aşamasında ilgi destek ve özverisini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda moral ve motivasyonu ile yanımda olan saygı değer danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve AYDIN'a, tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KULHAN'a, yüksek lisans dersleri esnasındaki bilgilerinden ve yardımlarından dolayı çok kıymetli ve saygı değer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Aytekin ÇIKMAN, Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜLHAN, Dr. Öğr. Üyesi Faruk Karakeçili'ye ve hayatımın her döneminde maddi manevi desteğini esirgemeyen çok kıymetli anne-babama ve canımın içi kardeşlerime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Esra Tuba DEMİR
Erzincan, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Tarihçe.....	5
2.2.Sınıflandırma.....	7
2.3.Virüsün Biyolojisi.....	9
2.3.1.Virusun Yapısı ve Genel Özellikleri.....	9
2.3.2.HPV Proteinleri.....	11
2.3.2.1.E1 ve E2 proteinleri.....	11
2.3.2.2.E4 proteini.....	12
2.3.2.3.E5 proteini.....	12
2.3.2.4.E6 proteini - E7 proteini.....	13
2.3.2.5.L1 ve L2 proteini.....	14
2.4.HPV'nin Yaşam Döngüsü.....	14
2.5.HPV Enfeksiyonlarının Seyri.....	15
2.6.HPV'nin Bulaşı.....	16
2.7.HPV Enfeksiyonunun Patogenezi.....	17
2.8.Karsinojenik Dönüşüm Mekanizmaları.....	18
2.9.HPV Enfeksiyonunda İmmun Yanıt.....	19
2.10.Klinik belirtiler.....	20
2.11.Serviks Kanseri.....	34
2.11.1.Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi.....	35
2.11.2.Serviks Kanserinin Etiyolojisi ve Risk faktörleri.....	36

2.11.3.Serviks Kanseri Belirti ve Bulguları.....	39
2.11.4.Serviks Prekanser ve Kanserinin Doğal Gelişimi.....	39
2.11.5.Serviks Kanserinde Erken Tanı Yöntemleri.....	40
2.11.5.1.Pap Smear Testi.....	41
2.11.6.Serviks Kanserinde Birincil Koruma.....	43
2.11.6.1.HPV Aşısı.....	43
2.11.7.Serviks Kanserinde İkincil Koruma.....	44
2.11.7.1.Servikal Sitoloji (Pap test).....	45
2.11.7.2.Sıvı Bazlı Sitoloji (LBC).....	46
2.11.7.3.Direk Visüel Muayene (Direct visual inspection-DIA).....	46
2.11.7.4.Asetik Asit Uygulaması Sonrası Visüel Muayene (VIA).....	47
2.11.7.5.Magnifikasyonlu VIA (VIAM).....	47
2.11.7.6.Lugol İyotu Uygulaması Sonrası Visüel Muayene (VILI).....	47
2.11.7.7.Speküloskopi.....	47
2.11.7.8.Polar Prob.....	48
2.11.7.9.Kolposkopi.....	48
2.11.7.10.Servikografi.....	48
2.11.7.11.Mikrokolpohisteroskopi.....	49
2.11.7.12.HPV DNA Testleri.....	49
2.11.8.Serviks Kanserinde Tanılama.....	53
2.11.9. Osteopontin.....	54
2.11.10.Serviks Kanseri ve Osteopontin İlişkisi.....	55
3.MATERYAL VE METOT.....	56
3.1.Araştırmanın Türü.....	56
3.2.Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	56
3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	56
3.4.Verilerin Toplanması.....	56
3.5.Verilerin Değerlendirilmesi.....	60
3.6.Araştırmanın Etik İlkeleri.....	61
3.7.Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği.....	61

4.BULGULAR.....	62
4.1.Osteopontin Değerlerine İlişkin Bulgular.....	62
4.2.Yaşı İlişkin Bulgular.....	62
4.3.Çalışma Durumuna İlişkin Bulgular.....	64
4.4.Doğum Şekline İlişkin Bulgular.....	66
4.5.Hastalık Öyküsüne İlişkin Bulgular.....	68
4.6.Operasyon Yöntemine İlişkin Bulgular.....	70
4.7.HPV Tipine İlişkin Bulgular.....	72
4.8.Operasyon Öncesi Patolojisine İlişkin Bulgular.....	73
4.9.Operasyon Sonrası Patolojisine İlişkin Bulgular.....	75
4.10.Gravida ve Pariteye İlişkin Bulgular.....	77
5.TARTIŞMA.....	81
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
7.KAYNAKLAR.....	88
8.EKLER.....	111
EK I: Etik Kurul Onayı	
9.ÖZGEÇMİŞ.....	112

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği(American College of Obstetricians and Gynecologists)
ACS	Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)
AGC	Atipik Glandüler Hücre (Atypical Glandular Cells)
AGC-NOS	Spesifiye Edilemeyen Atipik Glandüler Hücreler (Atypical Glandular Cells Not Otherwised)
AIS	Adenokarsinoma İn Situ
AP	Yardımcı Protein (Accessory Protein)
ASC	Atipik Skuamöz Hücre (Atypical Squamous Cell)
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (American Society for Colposcopy and Servical Pathology)
ASCH	Yüksek Dereceli Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Skuamöz Lezyon (Atypical Squamous Lesion That High Grade Lesion Can Not Be Excluded)
ASC-US	Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücre (Atypical Squamous Cells Undetermined Significance)
ATP	Adenozin Trifosfat (Adenosine Triphosphate)
BBYHK	Baş Boyun Yassı Hücreli Kanserleri (Head and Neck Squamous Cell Carsinomas)
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi (Cervical Intraepithelial Neoplasm)
CSF-1	Koloni Uyarıcı Faktör-1(Kolonie-stimulierende Faktoren)
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit (Deoxyribose Nucleic Acid)
ECM	Ekstraselüler Matriks (Extracellular Matrix)
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor)

EV	Epidermodisplazi verrukiformis (Epidermodisplasia verruciformis)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)
HGSIL	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (High Grade Squamous İntraepithelial Lesion)
HIV	İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	İnsan Papilloma Virüsü (Human Papillomavirus)
HSV	Herpes Simpleks Virüs (Herpes Simplex Virus)
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
ICC	İnvaziv Servikal Kanser (Invasive Cervical Cancer)
LCR	Uzun Kontrol Bölgesi (Long Control Region)
LEEP	Halka Şeklinde Elektro Cerrahi ile Çıkarma İşlemi (Loop Electrosurgical Excision Procedure)
LGSIL	Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (Low Grade Squamous İntraepithelial Lesion)
MHC-1	Major Doku Uygunluk Kompleksi-1 (Major Histocompatibility Complex-1)
MMTV	Fare Meme Tümörü Virüsü (Mouse Mammary Tumor Virus)
OPC	Orofaringeal karsinomlar
OPN	Osteopontin
ORF	Açık Okuma Çerçevesi (Opening Reading Frame)
OYHK	Orofaringeal Yassı Hücreli Kanser (Oropharyngeal Squamous Cell Cancer)

PAFR	Trombosit Aktive Edici Faktör Reseptörü (Platelet-activating Factor Receptor)
PAP	Papanicolaou testi (Papanicolaou Test)
pRb	Retinoblastoma Proteini
spp1	OPN kodlayan gen (Secreted phosphoprotein 1)
TAH-BSO	Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingo-ooferektomi
URR	Yukarı Yönlü Düzenleyici Bölge (Upstream Regulatory Region)
VaIN	Vajinal İnteraepitelyal Neoplazi (Vaginal İnteraepithelial Neoplasia)
VIN	Vulvar İnteraepitelyal Neoplazi (Vulvar İnteraepithelial Neoplasia)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No.	Sayfa
Tablo.1 HPV ve İlişkili Olduğu Hastalıklar.....	22
Tablo.2 HPV DNA Testleri.....	52
Tablo.3 Hasta ve Kontrol Gruplarında OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	62
Tablo.4 Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	63
Tablo.5 Yaşa ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	64
Tablo.6 Çalışma Durumuna Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	65
Tablo.7 Çalışma Durumuna ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	66
Tablo.8 Doğum Şekline Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	67
Tablo.9 Doğum Şekline ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	68
Tablo.10 Hastalık Öyküsüne Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	69
Tablo.11 Hastalık Öyküsüne ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	70
Tablo.12 Operasyon Yöntemleri Arasında OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	71
Tablo.13 Operasyon Yöntemine ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	72
Tablo.14 HPV Tipine göre Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	73
Tablo.15 Operasyon Öncesi Patoloji için Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	74
Tablo.16 Operasyon Öncesi Patolojinin (Normal-Anormal) Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	75
Tablo.17 Operasyon Sonrası Patolojisine Göre Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	76
Tablo.18 Operasyon Sonrası Patolojiye Göre (Normal-Anormal) Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	77

Tablo.19 Gravida Sayısına Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	77
Tablo.20 Gravida Sayısına ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	78
Tablo.21 Parite Sayılarına Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri.....	79
Tablo.22 Parite Sayısına ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	80



ÖZET

Serviks Dokularında HPV Pozitifliği ve Osteopontin Düzeyi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Serviks kanseri kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. HPV, papillomaviridae ailesine ait ikozahedral simetrik, çift sarmallı DNA virüsüdür. HPV, servikal kanserin major etiyolojik ajanıdır. Ekstrasellüler matriks molekülü olan OPN, sitokin benzeri, sialik asitten zengin bir fosfolipoproteindir. Çeşitli malignitelerde OPN'nin yüksek oranda salındığı bildirilmektedir. Çalışmamızda, HPV pozitif ve HPV negatif serviks dokularında OPN düzeyinin araştırılması, prognostik bir biyobelirteç olarak tanıda klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Haziran 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve serviks kanseri taramasına katılan 82 kişi çalışmaya alındı. Servikovajinal swablar, standart işlem prosedürüne göre toplandı. Geleneksel Pap sitolojisi için bir slayt hazırlanarak, standart protokollere göre boyandı ve sonuçlar 2004 Bethesda Sınıflandırma sistemine göre derecelendirildi. Digene konik fırça örnekleyicisi ile serviksten örnek alındı. Tüm servikal örnekler, 13 yüksek riskli HPV genotipinin (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) varlığı veya yokluğu açısından digene® HC2 High-Risk HPV DNA Testi (Qiagen, Gaithersburg, MD, ABD) ile üretici firma önerileri doğrultusunda analiz edildi. HPV pozitif olan kadınlara kolposkopi, endoservikal kürtaj ve servikal biyopsi yapıldı. HPV pozitif 41 hasta ile benign jinekolojik nedenlerle ameliyat edilen HPV negatif 41 hastaya (kontrol grubu) ait doku örneği histopatolojik olarak incelendi ve doku OPN düzeyleri ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd, Çin) ile üretici firma önerileri doğrultusunda araştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 41 hasta ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere 82 kişinin yaş ortalamaları 46.76 ± 10.1 bulunurken, hasta grubunda 43.88 ± 9.2 , kontrol grubunda ise 49.63 ± 10.3 yıl olarak bulundu. OPN değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla; 31.55 ± 7.11 ve 28.81 ± 5.44 olarak saptandı. HPV pozitif servikal dokularda OPN düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$). OPN düzeyi ile yaş, doğum şekli, hastalık öyküsü, operasyon yöntemi, HPV tipi, preoperatif ve postoperatif patoloji, gravida ve parite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışan kişiler, ev hanımlarıyla kıyaslandığında hasta ve kontrol gruplarında OPN değeri istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0.029$). Üç ve üzeri doğumla sonlanan gebeliğe sahip hasta grubunda OPN değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). HPV pozitif 41 hastanın 5'inde (%12.2) CIN saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda HPV pozitif 41 hastadan sadece 5'inde CIN saptanması çalışmamızın kısıtlayıcı yanını oluşturmaktadır. Osteopontin düzeyi, HPV pozitif hastalarda yüksek bulunmasına rağmen, daha geniş sayıda CIN olguları üzerinde yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ELISA, İnsan Papilloma Virüsü (HPV), Osteopontin, Serviks Kanseri

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between HPV Positivity and Osteopontin Level in Cervical Tissues

Introduction and Aim: Cervical cancer is the second most common cancer in women after breast cancer. HPV is a double-stranded DNA virus of icosahedral symmetry belonging to the papillomaviridae family. HPV is the major etiologic agent of cervical cancer. OPN, an extracellular matrix molecule, is a cytokine-like phosphoglycoprotein rich in sialic acid. It has been reported that OPN is released at high rates in various malignancies. This study aimed to investigate the OPN levels in HPV-positive and HPV-negative cervical tissues and evaluate its clinical significance as a prognostic biomarker.

Material and Method: A total of 82 individuals that referred to the Polyclinic of Obstetrics and Gynecology of Erzincan University, Turkey and underwent cervical cancer screening between June 2015 and April 2017 were included in the study. Cervicovaginal swabs were collected according to the standard procedure. A slide for traditional Pap cytology was prepared and stained according to standard protocols, and the results were categorized according to the 2004 Bethesda classification system. All cervical samples were analyzed in terms of the presence or absence of 13 high-risk HPV genotypes (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68) using the digene® HC2 high-risk HPV DNA test (Qiagen, Gaithersburg, MD, USA) according to the manufacturer's recommendation. Colposcopy, endocervical abortion, and cervical biopsy were performed on women that were HPV-positive. The tissue samples of 41 HPV-positive patients and 41 HPV-negative control patients that underwent surgery for benign gynecologic reasons were histopathologically examined, and the OPN levels in these samples were investigated by an ELISA kit (Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd, China) according to the manufacturer's recommendation. SPSS software v. 20 was used for the statistical analysis of data.

Results: The mean age of the study population (41 patients and 41 healthy controls) was 46.76 ± 10.1 years; 43.88 ± 9.2 years in the patient group and 49.63 ± 10.3 years in the control group. The OPN values were found to be 31.55 ± 7.11 and 28.81 ± 5.44 in the patient and control groups, respectively. The OPN levels in HPV-positive cervical tissues were statistically significantly higher compared to the control group ($p = 0.048$). There was no statistically significant difference between the OPN level and age, delivery method, history of disease, surgical method, HPV type, preoperative and postoperative pathology, gravida and parity ($p > 0.05$). In both patient and control groups, the OPN values statistically significantly differed between working women and homemakers ($p = 0.029$). Furthermore, the OPN levels were statistically significantly higher ($p = 0.025$) among the patients with a history of three and more full-term pregnancies compared to the control group. CIN was detected in five (12.2%) of 41 HPV-positive patients.

Conclusion: The detection of CIN in only five of 41-HPV positive patients constitutes a limitation of this study. Although the level of OPN was high in HPV-positive patients, we consider that there is a need for further studies on a larger number of CIN cases.

Keywords: *Cervical Cancer, ELISA, Human Papilloma Virus (HPV), Osteopontin*

1. GİRİŞ

İnsan papilloma virüsü (HPV), papillomaviridae ailesine ait, küçük, zarfsız, ikozahedral kapsidi olan, çift sarmallı deoksiribo nükleik asit (DNA) genomu içeren epitelyotropik virüslerdir. Genital sistem vesolunum sistemini içeren skuamöz epitel hücrelerini ve deriyi enfekte etmesi halinde, normal hücre gelişimini durdurarak benign ve malign tümörlere sebep olurlar. İnsan papilloma virüsünün en önemli bulaş şekli cinsel yolla olmaktadır. Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların aksine HPV enfeksiyonları belirti ve semptom vermez. Çoğu birey enfekte olduğundan habersizdir.

HPV, tüm servikal kanser vakalarında en önemli etiyolojik ajandır. Yaklaşık 15 'yüksek riskli' HPV türü, neredeyse tüm servikal kanseri vakalarının nedenidir. Bunlar HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82'dir. HPV-16 major tiptir ve servikal kanser olgularının yaklaşık %50'sinden sorumludur. Servikal kanser olgularının yaklaşık %70'inden ise HPV-16 ve HPV-18 beraber sorumludur.

Serviks kanseri küresel bir sağlık sorunu olup, dünya ölçeğinde 45 yaş altı kadınlarda en sık görülen 2. kanser türü, meme ve akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin önde gelen 3. nedenidir. Dünya çapında 2 dakikada bir, bir kadın serviks kanserinden ölmektedir. Serviks kanseri Türkiye'de en sık görülen 8. kanser türüdür.

Serviks kanseri, “önlenebilir” bir kanser tipi olması sebebiyle prekürsör lezyonlar tespit edilip invaziv kanser oluşumu önlenebilmektedir. Tanı yöntemleri sayesinde hem hastalığın insidansı hem de serviks kanserine bağlı ölümler azaltılabilmektedir.

Serviks kanserinin taramasında temel yöntem, 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen Pap test sitolojik tanı metodudur. Tarama testlerine dair en son ilkeler Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) tarafından 2012 yılında yayımlanmıştır.

Türkiye HPV tarama programlarının yapıldığı islamik ülkelerin başında gelmektedir. Ülkemizde serviks kanseri, Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Programı çerçevesinde ulusal tarama programına dahil edilmiştir. 2007 yılında Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından Türkiye’de yürütülecek olan çalışmaların standartları belirlenmiştir.

Profilaktik HPV aşısı serviks kanserine karşı birincil korumada en etkili metoddur. İlk HPV aşısı olan Gardasil® (Merck, Sharpe&Dohme) 2006 yılında lisans almıştır. HPV tip 6, 11, 16 ve 18’e karşı koruyucudur. 2009 yılında lisans alan Cervarix® (Glaxo Smith Kline) ise HPV-16, 18’e karşı koruyucudur.

İkincil koruma ise Papanicolaou testi (Pap test), sıvı bazlı sitoloji, HPV DNA testleri, kolposkopi v.b. yöntemlerden oluşmaktadır.

Serviks kanseri uzun bir geçmişe sahip olduğundan, prekanseröz lezyonların oluşumlarının belirlenmesi, erken fazda teşhislerinin ve yönetimlerinin

(kriyoterapi ya da LEEP konizasyon (Large loop excision of the transformation zone-LLETZ)) yapılması invaziv kansere ilerlemeyi önlemektedir.

Bir ekstrasellüler matriks molekülü olan osteopontin (OPN), multifonksiyonel, sitokin benzeri, kollajen olmayan, sialik asitten zengin bir fosfoglikoproteindir. İn vitro olarak hücre proliferasyonu, göçü ve ekstrasellüler matriks (extracellular matrix-ECM) invazyonunu indükleyebilir, tümör progresyonu ve metastaza katkıda bulunabilir. Çeşitli malignitelerde OPN'nin yüksek oranda salındığı bildirilmektedir.

Klinik istatistiklere göre, servikal kanserli hastaların %80'i invazyon veya metastaz nedeniyle ölmektedir. Tümör hücrelerinin invazyon ve metastazı tümör hücreleri, konak hücreler ve hücre dışı matrisler arasındaki etkileşimleri içeren kompleks bir süreçtir ve sitokinlerle sağlanmaktadır. OPN de ekstrasellüler matrikste sekretuar çok işlevli bir tür sitokindir.

Haziran 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve serviks kanseri taramasına katılma isteğini ifade eden toplam 82 Türk kadın üzerinde uygulanmıştır. Tüm servikal örnekler, 13 yüksek riskli HPV genotipinin (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) varlığı veya yokluğu açısından analiz edilmiştir. HPV pozitif 41 hasta ile benign jinekolojik nedenlerle ameliyat edilen HPV negatif 41 hastaya (kontrol grubu) ait doku örneği histopatolojik olarak incelenip, ELISA yöntemi ile doku OPN düzeyleri araştırılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında, yaş-çalışma durumu-doğum şekli-geçmiş hastalık öyküsü-operasyon yöntemi-HPV tipi-operasyon öncesi patoloji-operasyon sonrası patoloji-gravida ve parite değişkenlerine göre OPN' nin istatistiksel değerleri karşılaştırılmıştır.

HPV pozitif ve HPV negatif serviks dokularında OPN düzeyinin araştırılmasıyla prognostik bir biyobelirteç olarak tanıda klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Domenico Rigoni-Stern'in 1842 yıllarında Verona'da kanser ilişkili ölümlerin insidansını incelemesiyle serviks kanserine bağlı raporlar yayınlanmaya başlamıştır (1). Servikal kanserin neredeyse sadece evli kadınlarda geliştiği ve rahibelerde nadir olduğu belirlenmiş ve bu gözlem servikal kanser gelişiminde cinsel yolla bulaşan bir etkenin varlığı konusundaki ilk fikir olarak kabul edilmiştir (2).

İnsanlardaki siğillerin viral yapısı ilk kez 1907 yılında İtalya'da Ciuffo tarafından tanımlanmıştır(3). Ciuffo, hücresiz siğil ekstraktlarını kendi eline intradermal olarak inokule ederek, yeniden siğil oluşumu ile siğillerin bulaşıcılığını 1907'de açıklamıştır(4). Papillomatöz lezyonlar ve kanser arasındaki ilk bağlantı nadir kalıtsal bir hastalık olan Epidermodysplasia verruciformis için ilk kez 1922'de rapor edilmiştir. Oysaki bu lezyonlara papilloma virus enfeksiyonlarının sebep olduğunun kanıtlanması 1976 yılında gerçekleşmiştir (5).

Memelilerde tümör virüsleri ilk olarak 1930'larda tanımlanmıştır. Richard Shope 1933'te tavşanlardaki benign siğillerin hücre içermeyen filtratlar tarafından bulaşabileceğini bulmuştur. 1936'da John Bittner farelerde göğüs kanseri yapan süt faktörünü keşfetmiştir. Süt faktörü daha sonralarda fare meme tümörü virüsü (MMTV) olarak tanımlanmıştır. Virüslerin memelilerdeki kanserle olan ilişkisi Ludwik Gross'un fare lösemi virüsünü (1951) keşfi ve Sarah Stewart ve Bernice Eddy'nin polyoma virüsü (1958) keşfiyle ortaya çıkmıştır. İlerleyen yıllarda, virüslerin hepsi olmasa da birçok kanserde rol oynadığına dair yaygın bir inanç

meydana gelmiştir. Kimyasallar ve radyasyon tarafından indüklenen kanserlerin bile latent virüslerin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmekte iken 1970'lerde hücrel onkojenlerin keşfedilmesiyle görüşler değişmiştir (6).

1968 yılından bu yana servikal kanserin insan Herpes Simpleks Virüs (HSV) tip 2 enfeksiyonuyla olan bağlantısından şüphelenilmiştir. HSV-2 DNA'nın servikal kanser biyopsilerinde negatif bulunması diğer ajanların araştırılmasını başlatmıştır (5).

Patojenik insan papilloma virüsleri (HPV), yıllar sonra 1970'lerde Harald zur Hausen' in papillomavirüs ailesine dikkat çekmesiyle gündeme gelmiştir. İyi huylu tümörlerdeki (siğiller, kondiloma akuminata) ve hayvanlardaki malignitelerdeki etiyolojik ilişkisi belgelenmeye başlanmıştır (1).

Gissmann ve zur Hausen 1980-1982 yılları arasında genital siğillerden ve laringeal papilloma örneklerinden HPV-16 ve HPV-18 DNA'sını izole ve karakterize etmişlerdir. Her ne kadar bu karakterize edilen DNA'lara servikal kanser biyopsilerinde rastlanmasa da aynı problemler kullanılarak, servikal kanser biyopsilerinden ve anogenital kanser lezyonlarının prekürsörlerinden hibridizasyon tekniği kullanılarak HPV-16 ve HPV-18'in ilk klonlama ve karakterizasyonuna imkan sağlanmıştır (5).

Bu virüslerin tümör gelişimindeki rolleri preneoplastik servikal lezyonlarda karakteristik papillomavirüsün keşfi ile teyit edilmiştir. Daha sonra sadece bir insan papillomavirüsünün (eski adıyla "siğil virüsü") olmadığı aslında 100'den fazla

temsilcisi olan heterojen bir grup oldukları görülmüştür (7). Günümüzde DNA sekanslarındaki genomik farklılıklara göre 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. 55 HPV tipi iyi bilinmektedir. 120 yeni potansiyel genotip kısmen tanımlanmıştır (8).

Bu araştırmalar ışığında, ilk olarak mukozotropik papillomavirüsler (HPV-6 ve 11) ve daha sonra HPV-16 ve HPV-18 yüksek riskli papillomavirüslerin prototipleri olarak sınıflandırılmıştır (5). Yapılan ileri çalışmalarda, tüm biyopsilerin yaklaşık %70'inde bu iki türün (HPV-16 ve HPV-18) DNA'sına rastlanılmıştır. Temel olarak HPV-16, aynı zamanda HPV-18 ve HPV-31 veya HPV-33 diğer anogenital kanserlerde ve orofaringeal kanserlerin %25-30'unda bulunmuştur (9).

2.2.Sınıflandırma

Papillomavirüsler (Latince papilla, 'meme yada sivilce' ve Yunanca ek olan –oma, 'tümör') deri ve mukoza epitelini infekte eden DNA virüsleridir. Papovaviridae ailesinin üyeleridir (10). Papovaviridae ailesi ise Papillomaviridae ve Polyomaviridae ailesi olarak ikiye ayrılmaktadır (11).

Papillomaviruslar insanlarda ve diğer türlerde iyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) tümörlere sebep olurlar. Sınırlı konak ve doku spesifitesine sahiptirler. Tür spesifite mekanizması henüz belli değildir. Virüs penetrasyonundan çok konak regülatör proteinleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (12).

Papillomaviridae ailesinde 39 cins yer almaktadır. İnsan papilloma virüsleri alfa, beta, gamma, mu ve nu cinsleri olmak üzere beş cinsten oluşurlar. Şuana kadar

201 farklı HPV tipi (HPV-1'den HPV-205'e kadar) tanımlanmıştır. HPV tip 46, 55, 64, 79 yeniden sınıflandırılmış ve bu sayıların yerleri boş bırakılmıştır (13).

Her cinsin biyolojik özellikleri ve karakteristik genom özellikleri bulunmaktadır. HPV patojenitesi genotipe göre değişmektedir. Özellikle alfa-HPV'ler mukozal dokuyu, beta-, gamma-, nu- ve mu-papillomavirusler kutanöz bölgeyi enfekte ederler (14).

Bazı alfa-papillomavirüsler virüsler (HPV tip 1,2, 6, 7, 10, 16, 18, 26, 32, 34, 53, 54, 61 tiplerini içeren) insanlarda mukozal ve kutanöz lezyonlardan sorumludur (10). Alfa-papillomavirüsler, 'Yüksek riskli' (öncü ve malign lezyonlara neden) ve 'düşük riskli' (benign lezyonlara neden) olarak sınıflandırılırlar (15).

Beta-papillomavirüsler (HPV tip 5, 9, 49) insanlarda görülmeyen kutanöz lezyonlardan sorumludur. Fakat immünsüprese ve epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalarında bu virüsler non-melanoma deri kanserlerinin gelişmesine neden olurlar (16).

Gamma-papillomavirüsler insanlardaki kutanöz lezyonlardan sorumludur ve histolojik olarak türe özgü intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri ile ayırt edilebilir (7).

Nu-papillomavirüsler ise benign ve malign kutanöz lezyonlardan sorumludurlar (7).

Mu-papillomaviruslar kutanöz lezyonlardan sorumludur. Grupta bilinen 3 tane insan virüsü vardır. HPV 1 içleride en çok çalışılan tiptir (17).

Papilloma virüslerin tiplerinin, alt tiplerinin ve varyantlarının taksonomik sınıflandırılmasında ise major viral protein L1 gen bölgesinin homolojisi göz önüne alınmaktadır (18). L1 açık okuma çerçevesi (ORF) genom içindeki en korunaklı bölgedir ve bu nedenle yeni papillomavirüslerin tanımlanması için kullanılmaktadır. Yeni bir HPV tipi, bilinen tüm tiplere göre L1 dizisinde %10'dan fazla nükleotid değişmesi halinde tanımlanır. HPV genomunun L1 genindeki %2-10 arası farklılık alt tür ve %2'den az farklılık ise varyant olarak isimlendirilir (19).

HPV ayrıca onkojenik potansiyeline dayanarak "yüksek riskli" ve "düşük riskli" olarak gruplandırılabilir. 14 yüksek riskli HPV genotipi (HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, ve 68) bulunmaktadır (20); bunlardan en yaygın olan ikisi (HPV-16 ve HPV-18), serviks kanserlerinin %70'inin nedensel faktörüdür. İki düşük riskli HPV genotipi (HPV-6 ve HPV-11) genital siğillerin oluşumuna katkıda bulunur, bunların çoğu tedavi gerektirir (21).

2.3. Virusun Biyolojisi

2.3.1. Virusun Yapısı ve Genel Özellikleri

Human papillomaviruslar (HPV), papillomaviridae ailesine ait, küçük, zarfsız, 55-60 nm'lik ikozahedral kapsidi olan, yaklaşık 7900 bp uzunluğunda sirküler çift sarmallı DNA genomu içeren virüslerdir (14,22).

Papillomavirus yapısında hiçbir enzim, lipid veya sakkarit yoktur. Virüs pH 3-7'de stabildir. 70° C'de inaktive olur ve 50° C'nin üzerindeki sıcaklıklarda 30

dakikada yok olur. Organik çözücülere, asitlere ve X-ışınlarına karşı dayanıklıdır (19).

Papillomaviruslar yüksek omurgalılar arasında yaygındır. Virüs, çeşitli hayvanları ve insanları enfekte eder. Lokal hücre proliferasyonu ile benign tümörlere sebep olduklarında (siğil, kondilom ve servikal intraepitelyal neoplazi) hastanın bağışıklık sistemi yeterliyse tümör kendiliğinden geriler (6).

Epitelyotropik virüslerdir ve genital, solunum sistemini içeren skuamöz epitel hücrelerini ve deriyi enfekte etmesi halinde, normal hücre gelişimini durdurarak benign ve malign tümörlere sebep olurlar (23). Genel olarak virüs enfeksiyonu, hücrenin tahrip edilmesiyle aynı zamanda hücrenin transformasyonu ve tümör gelişimiyle gerçekleşmektedir (19).

Protein kodlayan sekanslar sadece bir DNA zincirinde bulunur ve bu DNA parçaları; ORF, viral DNA'nın replikasyon zamanına bağlı olarak erken ve geç olarak ikiye ayrılır. 8 adet ORF taşır. Erken ve geç bölgeler arasında replikasyon orijini (origin of replication) içeren 1000 bp'lik uzun kontrol bölgesi (long control region, LCR) bulunur. Bu bölge “non-coding (kodlamayan bölge)” veya “upstream regulatory region (yukarı yönlü düzenleyici bölge, URR)” olarak adlandırılır (6,19).

Virial genom üç bölümden oluşur. Erken bölge, virial genomun %50'den fazlasını, geç bölge %40'mıve LCR ise %5'ini oluşturur (24). Erken proteinler (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) virial replikasyon, transkripsiyon ve hücre transformasyonunda

rol alır. Geç proteinler (L1-L2) ise virionun yapısal parçalarını kodlar (6,19). L1 kapsidde bulunan başlıca (majör) protein olup, papillomaviruslarda korunmuş bölgedir ve HPV tiplerinde benzerdir. L2 minör kapsid proteinidir ve HPV tipleri arasında farklılık gösterir (24).

2.3.2.HPV Proteinleri

2.3.2.1.E1 ve E2 proteinleri

E1 ve E2 proteinleri parabazal hücrelerde (keratinositlerde) bulunur. HPV'nin önemli düzenleyici proteinlerini kodlarlar, viral replikasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde rol oynarlar (25).

E1 proteini, Adenozin Trifosfat (ATP) bağımlı bir helikaz olup DNA zincirlerini açarak viral replikasyonu başlatır, E2 proteini ile koordineli olarak çalışır ve E2'nin transkripsiyon aktivitesini düzenler (2). E1 tarafından kodlanan protein promoter bölgesine E2'nin bağlanmasını kolaylaştırır (25).

E2 proteini de replikasyonun başlaması ve genomun açılması için gereklidir Aynı zamanda viral DNA transkripsiyonunun regülasyonundan da sorumludur (26). Farklılaşmamış hücrelerde E2 proteini, düşük dozlarda transkripsiyonu artırmak için bir viral transkripsiyonel transaktivatör gibi davranırken, yüksek konsantrasyonlarda transkripsiyonel faktörlerin, onları tanıyan dizilere bağlanmasını engelleyerek baskılayıcı hale gelebilir (27).

E2 inaktivasyonu, E6 ve E7 ekspresyonunu teşvik ederek tümör lezyonlarının gelişimini aktive eder. Aktif E2, p53 ekspresyonunda ve enfekte hücrelerin apoptozunda artışa neden olarak E6 ve E7' nin transkripsiyonunu inhibe eder (26).

2.3.2.2.E4 proteini

E4 proteini sitoplazmik bir proteindir ve tam uzunlukta bir E4 proteini uç uca eklenmiş E1-E4 transkriptlerinden oluşmaktadır (25). E4 ORF ile E1'in ilk beş aminoasidi E1-E4 füzyon proteinini oluşturur (27).

DNA replikasyonu ile E4 üretiminin doğru orantılı olması ve L1 ekspresyonundan önce E4 üretiminin meydana gelmesi, E4'ün HPV'nin geç viral fonksiyonlarını regüle ettiğini göstermektedir. Yani diğer erken proteinlerin aksine E4 proteinleri enfeksiyonun geç dönemlerinde eksprese edilmektedir (13) .

E4 proteininin enfekte hücrelerin stoplazmasında dağılıp, keratin yapısını bozarak in vitro sitoskeleton kollapsına yol açıp virus salınımlarında rol aldığı ileri sürülmektedir (25).

2.3.2.3.E5 proteini

E5 proteini transformasyonda yer alır ve viral DNA replikasyonuna katılır. Bu protein aynı zamanda enfekte hücrenin bağışıklık sistemi tarafından tanınmamasını sağlar (19).

E5 proteini başlıca endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında ayrıca plazma membranlarında bulunur. Trombosit aktive edici faktör reseptörü (PAFR), epidermal

büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ve koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1) reseptörü ile birlikte hücre çoğalmasını uyarır (28). E5 proteini, E7 proteini ile birlikte viral gen ekspresyonunu düzenler (25).

2.3.2.4.E6 proteini ve E7 proteini

E6 ve E7 proteinleri, HPV'nin iki temel onkoproteinidir ve HPV'ye bağlı malign transformasyonda merkezi rol oynamaktadır (29). Hücre döngüsü regülasyonunun ve hücre matürasyonunun kontrolünün bozulmasına neden olurlar (30). E6 proteini, p53 proteinine bağlanır. Ama daha önce E6, bir ubiquitin ligazı gibi davranan yardımcı proteine (accessory protein-AP) bağlanır. E6 + E6 + AP'nin p53'ü kapsayan üçlü kompleksin oluşumuyla, tümör baskılayıcı p53 proteinin parçalanmasını uyararak hücre proliferasyonunu teşvik eder. p53 hücre döngüsünü durdurur ve apoptozu uyarır. DNA hasarını onarmak için, döngüyü durdurur ve ciddi kromozomal hasar olan hücrelerde apoptozu indükler (31).

E6, p53'ü etkileyerek kromozomal defektli hücrelerin birikmesine ve apoptozun ortadan kalkmasına neden olur. E7 proteini, pRb proteinini (Retinoblastoma protein-tümör baskılayıcı protein) bağlar ve etkisiz hale getirir, böylece hücrenin kendi döngüsü üzerindeki kontrolünün kaybedilmesine neden olur (32). Rb proteini hücre siklusunun G1'den S fazına geçişini inhibe eder. HPV ile infekte hücrelerde, E7 proteinlerinin, hipofosforile Rb proteinlere bağlanması Rb proteininin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve hücre siklusunun S fazına ilerlemesine izin verir (13).

2.3.2.5.L1 ve L2 proteini

Viral DNA'nın geç bölgesi, sırasıyla majör ve minör proteinleri kodlayan L1 ve L2 genlerini içermektedir. L1 ve L2 proteinleri virüsün kapsid proteinleridir. L1 geni majör, L2 geni ise minör kapsid proteinlerini kodlamaktadır (19).

L1 proteini hücreye giriş için $\alpha\beta_4$ integrin, heparan sülfat ve glikozaminoglikan gibi üç farklı yüzey reseptörüne bağlanır. L2'nin hücre yüzey proteinine bağlanması da etkili HPV enfeksiyonu için gereklidir. İnfekte hücrenin stoplazmasında L2 proteini stoplazmadan nukleusa virusun etkili transportu için β -aktin ile etkileşir (13,28). Bu proteinler transmembranın uyarılması, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve transformasyonun denetlenmesi gibi özelliklere sahiptir (29).

2.4.HPV'nin Yaşam Döngüsü

HPV ile enfekte olmuş hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü çok aşamalı bir süreçtir. HPV, epitelyal transformasyon zonunda bulunan bazal hücreleri enfekte eder. Bu transformasyon zonu, ektoserviksın çok katlı yassı epiteli ile endoserviksın kolumnar epiteli arasında bulunur ve HPV için bir giriş yeri sağlar (20). Virüs konak hücreye girdikten kısa bir süre sonra, viral replikasyon süreci başlar (20). İlk viral replikasyon, epitelyal hücre farklılaşma döngüsüyle ilişkilidir. HPV sadece bölünen bazal epitel hücreleri enfekte eder; böylece HPV DNA, yalnızca bazal hücre DNA'sı çoğaldığında çoğalır (20,33). Konak hücrelerde viral genomların onarımı için ve aynı zamanda viral DNA replikasyonu için başlangıç yeri olarak görev yaptıkları ve

kopyalama için gerekli hücrese DNA polimerazı toplayacakları için E1 ve E2 genleri gereklidir (34). E6 ve E7 onkoproteinleri hücrese proliferasyonu arttırıcı etki yapar, bu da artmış sayıda enfekte hücre ve enfeksiyöz virionla sonuçlanır (19,34).

Özet olarak, karsinogenez çok aşamalı bir süreçtir, çünkü viral genler, normal servikal hücreleri, servikal kanser hücrelerine dönüştürmek için çeşitli eylemlerde bulunurlar ve ayrıca servikal epitel dokusu, normal epitelyum, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN; CIN-1, CIN-2 ve CIN-3) dokusu ve karsinoma in situ aşamalarından servikal kansere ilerlemektedir. Viral genlerin aşırı ekspresyonu, HPV ile enfekte olmuş hücrelerin malign hücrelere dönüşmesine neden olmaktadır (20).

2.5.HPV Enfeksiyonlarının Seyri

Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri kıl folliküllerinin kök kısımlarında ve epitel bazal membranında bulunan bazal hücreleri hedef alırlar. Virüsün hücre içine girişi 3 hafta ile 8 ay sürebilen latent asemptomatik enfeksiyon ile sonuçlanabilir, ancak latent enfeksiyonlar persistan enfeksiyonlara dönüşebilmektedir. Latent enfeksiyonun ne kadar süreceği ve ileri evrelere geçiş olup olmayacağı başta konak savunma mekanizmaları olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. HPV enfeksiyonunun süresi ile ilgili verilerin persistan enfeksiyon lehine yorumlanmasına ilişkin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bazı makalelerde enfeksiyonun bir yıldan daha uzun sürmesi persistans olarak kabul edilirken, birçok çalışmada 4-6 ay ara ile iki ardışık muayenede HPV varlığının tespit edilmesi persistan enfeksiyon olarak kabul edilmiştir (35).

HPV ile enfekte olan bireylerde ortaya çıkan düşük dereceli veya yüksek dereceli lezyonların %90'ının 4-6 ay ile 1-2 yıl arasında gerilediği gözlenmiştir (18).

Kalan lezyonlardan düşük dereceli olanlarda HPV virion çoğalması görülür ki bunlarda ilerleme riski daha düşüktür. Bu olguların %10'u progrese olarak intraepitelyal lezyon haline geçmektedir. Bunlar yüksek dereceli lezyonlar olup, bunlarda %31 oranında kanser oluşumu riski taşıyan HPV- transforme servikal hücre klonu görülmektedir (18).

Prodüktif bir lezyon oluşumu 1-3 ay içerisinde gerçekleşmektedir. Sitoloji ve kolposkopinin pozitif olabildiği CIN gibi intraepitelyal lezyonlar, subklinik enfeksiyon, siğiller, papillomlar veya proliferasyon düşük grade intraepitelyal lezyonların görülmesi ise klinik enfeksiyon olarak tanımlanır. CIN lezyonları olguların %30'unda proliferasyon olarak gözle görülebilir papillomlara dönüşebilmektedir. Klinik enfeksiyonlar invaziv kanser olarak da karşımıza çıkabilir (35). İlk HPV enfeksiyonu ve servikal kanser gelişimi arasındaki süre 10-15 yıldır. Enfeksiyonun doğal bağışıklık süresi tam olarak aydınlanmamıştır (36).

2.6.HPV'nin Bulaşı

İnsan papilloma virüsünün en önemli bulaş şekli cinsel yolla olmaktadır. Cinsel aktif kadınlarda HPV enfeksiyonu çok yaygındır ve %75'inde HPV varlığı tespit edilmiştir. Şiddetli enfeksiyonun oluşması için, cinsel aktivite esnasında skuamöz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere HPV'nin ulaşması gerekmektedir (37).

Cinsel ilişki ile bulaşmada en önemli faktörlerden biri enfeksiyonun alındığı yaştır. İlk cinsel ilişki yaşının erken olması, enfeksiyonun alınmasında ve daha sonra gelişecek malignitelerde oldukça önemlidir. Cinsel ilişki ile bulaşmada bir diğer önemli faktörler de cinsel eş sayısıdır (38). Genital HPV enfeksiyonu geçiren bireylerin eşlerinde de ortalama 3 ay gibi bir süre sonunda genital HPV lezyonları görülmektedir (37).

Serviks enfeksiyonunun oluşması için genellikle cinsel ilişkinin gerekli olduğu düşünülür ancak HPV anogenital bölgeleri de enfekte edebilir. HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt yollar ile (havlu gibi kontamine yüzeylerden, deriden deriye, anneden bebeğe doğum kanalıyla) bulaşı da söz konusudur (38).

2.7.HPV Enfeksiyonunun Patogenezi

HPV'lar çeşitli epitelyal lezyonlara sebep olur. Papillomavirüsler deri veya mukozalardaki yaralardan geçerek epitel tabakasının aktif bölünme özelliğine sahip hücreleri olan bazal epitel hücrelerini enfekte ederler (39). Normal şartlarda yassı epitel hücreleri bazal membrandan yüzeye doğru hareket ederken değişim geçirir ve çoğalma özellikleri olmayan matür epitel hücrelerine dönüşür. Fakat HPV DNA'sı matür hücrelerde çoğalmaya devam eder. Çünkü HPV'ların kodladığı E6 ve E7 proteinleri hücreye DNA sentezi yapabilme yeteneği kazandırır ve böylece viral DNA replikasyonu tetiklenir (40). Viral replikasyonla beraber hücre hiperplazisi ortaya çıkar. Başlangıçta latent enfeksiyon görülür ve HPV-DNA sadece bazal hücrelerde bulunur. Saptanabilir düzeylere ulaşması için temas sonrası en az altı haftalık bir süre gerekli olup yıllarca tespit edilemeden de kalabilirler (41,42).

Bazal hücrelerden başlayan enfeksiyonda ilk olarak erken proteinlerden E1, E2, E5 ve kısmen E4 sentezlenir, enfektif hücreler yüzeye doğru ilerledikçe E6 ve E7 ekspresyonu artış gösterir. Yüzeye yakın matür hücrelerde ise E4 üretimi fazladır (16,39). Matürasyonunu tamamlamış bu hücrelerden benzer şekilde virüs partikülünün oluşumunda rol alan L1 ve L2 proteinlerini kodlayan geç viral genler de eksprese edilir. Böylece viral proliferasyon süreci tamamlanır ve yeni enfeksiyöz viruslar epitelden salınır (39,43).

2.8.Karsinojenik Dönüşüm Mekanizmaları

Alfa-6 integrin ve heparan sülfat gibi yüzey proteinlerine bağlanarak hücre içine endositozla alınan virüs, protein kılıfından ayrılarak hücre çekirdeğine girer (41,42).

HPV genomunun replikasyonu da diğer küçük DNA genomlarındaki gibi konak hücre replikasyon mekanizmalarına bağlı olarak gerçekleşmektedir (40). Enfekte bazal epitel hücrelerin çekirdeğindeki viral DNA, hücresel genoma entegre olabilir ya da hücresel genomdan ayrı, düşük kopya sayılı bir plazmid gibi varlığını sürdürebilir (39).

Entegrasyona genelde yüksek riskli HPV tiplerinde rastlanmaktadır. Entegrasyon E1 ve E2 gen bölgelerinde olmaktadır. Entegrasyon sırasında E2 gen bölgesi parçalanıp inaktif hale geçmektedir. Normalde E2 proteini E6 ve E7 ekspresyonunu baskılamaktadır. E2 proteininin inaktif hale geçmesiyle, E6 ve E7 proteinleri tarafından indüklenen kontrolsüz hücre çoğalması engellenemez ve kanseröz dönüşüm başlamış olur (42). E6 proteini p53 tümör süpresör proteinine

bağlanarak hücrel ubikuitin ligaz aracılı bir süreçle bu proteinin hızlıca yıkılmasını indükleyip, onkonogenezde önemli rol oynar (41). E7 proteini ise sonuçta hücreyi S fazına götüren E2F proteinini serbestleştirir. Bunu retinoblastoma tümör süpresör proteini ve retinoblastoma ile ilişkili bazı proteinlere bağlanıp, bu proteinleri stabilize ederek sağlar (44). Her iki mekanizmanın sonunda da apoptozun inhibisyonu, immortalizasyon, preinvaziv ve invaziv lezyonların gelişimi görülür (2).

2.9.HPV Enfeksiyonunda İmmun Yanıt

HPV enfeksiyonuna karşı immün yanıt, diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Çünkü HPV konak immün cevabından kaçmaktadır. Bu kaçış esnasında bazı immün sistem fonksiyonlarını da baskılamaktadır. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Enfeksiyonun epitelyum hücrelerinin lizisine yol açmaması ve farklılaşmaya bağımlı viral protein ekspresyonunun immün sistem hücrelerinden uzakta epitelin üst tabakalarında olması doğal immün cevabın uyarılmasını azaltmaktadır. İmmün cevaptan kaçıştaki diğer önemli faktör keratinositlerin iyi antijen sunamamasıdır. Böylece adaptif immün sistemin aktivasyonu da geciktirilmektedir. Ayrıca, HPV doğal immunitiyi engelleyen bazı mekanizmaları da içermektedir (45).

Yüksek riskli tiplere karşı antikor cevabı, 1 yıl kadar sonra oluşurken, düşük riskli tiplere karşı ise hemen oluşmaktadır (46). Yüksek riskli HPV'lerde bulunan E6 ve E7 proteinleri hücre yüzeyinde, major doku uygunluk kompleksi-1 (MHC-I)

ekspresyonunu azaltıp, Tip-1 interferon ekspresyonunu ve sinyal iletimini bozmaktadır (45).

Kandaki antikor titreleri 10-15 yıl boyunca aynı seviyede kalmaktadır. Deneysel enfeksiyon modeli oluşturulduğunda önce IgM ve IgA oluşur, sonra hızla IgM kaybolur ve IgA titreleri azalır, bu sırada IgG saptanmaya başlanır. Servikal mukusta IgA ve IgG tespit edilir. IgG hayat boyu seksüel partner sayısıyla korelasyon gösterirken, HPV DNA'sı yakın zamandaki partnerlerle ilişkilidir. Antikor üretimi enfeksiyonun yayılımını ve tekrarlamasını önlemede önemlidir (46).

2.10.Klinik belirtiler

HPV tiplerinin büyük çoğunluğu deride veya genital bölgede benign siğillere neden olur (13,47-49). Bazı HPV tipleri ise kansere ilerleyen lezyonlara neden olma potansiyeline sahiptir (13,36). HPV ve neden olduğu hastalıklar Tablo 1.'de verilmiştir.

Alfapapillomavirüsler, HPV tipinin kanser gelişimine yol açma ihtimaline göre “yüksek riskli” veya “düşük riskli” olarak sınıflandırılır. 2012'de Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), HPV'leri grup 1 karsinojen (insanlarda karsinojenik), grup 2A (muhtemel karsinojenik), ve grup 2B (olası karsinojenik) olarak sınıflandırmıştır. 12 yüksek riskli HPV tipi IARC grup 1'de yer almaktadır (HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59). HPV-68'in yüksek risk olarak dahil edilmesi için daha az kanıt olduğundan, grup 2A'da muhtemelen karsinojenik olarak sınıflandırılmıştır (13,36). Servikal kanserlerin %96'sı bu 13

HPV tipinden birine bağlanmaktadır (grup 1 ve 2A). Nadir görülen servikal kanser vakaları ile ilişkili olan ve grup 2B olası kanserojenler olarak kabul edilen diğer alfa papillomavirüsler, ise HPV-26, HPV-30, HPV-34, HPV-53, HPV-66, HPV-67, HPV-69, HPV-70, HPV-73, HPV-82, HPV-85 ve HPV-97'dir (13,36).



Tablo 1. HPV ve İlişkili Olduğu Hastalıklar

Hastalık	En sık ilişkili HPV tip (ler)i
Genital olmayan deri hastalığı	
İyi huylu (benign)	
Yaygın siğiller	1, 2, 4, 7; bazen diğer türler, (örneğin HPV 75 ile 77 arası)
Palmoplantar siğiller	1, 2, 4
Yassı (düz) siğiller	3, 10; Daha az sıklıkta 26 ile 29 arası, 41
Ungual siğiller	1, 2, 4, 27, 57
Kasap siğilleri	2, 7
Epidermodysplasia Verruciformis	5, 8
Kötü huylu (malign)	
Ungual skuamöz hücreli karsinom	16, 18
Epidermodysplasia Verruciformis	5, 8
Oral mukozal hastalık	
İyi huylu (benign)	
Respiratuar papillomatozis	6, 11
Laringeal papilloma	6, 11
Oral skuamöz hücreli papillom	6, 11
Fokal Epitelyal Hiperplazi (Heck Hastalığı)	13, 32
Potansiyel malign	
Oral Liken Planus	6, 11, 16
Oral lökoplaki	6, 11, 16
Oral eritroplaki	6, 11, 16
Kötü huylu (malign)	
Orofaringeal karsinom, skuamöz hücreli	16
Okuler Mukozal Hastalık	
İyi huylu (benign)	
Konjonktival papillom	6, 11
Kötü huylu (malign)	
Konjonktivanın skuamöz hücreli karsinom	16
Anogenital Hastalık	
İyi huylu (benign)	
Kondiloma akuminata	6, 11
Anogenital siğiller	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89
Dev kondilomata (Buschke-Lowenstein tümörü)	6
Potansiyel malign	
Bowenoid Papülosis	16, 55
Kötü huylu (malign)	
Vulva Karsinomu	16, 18
Vajen Karsinomu	16, 18
Serviksin skuamöz hücreli karsinomu	Grup 1 (insanlarda karsinojen), 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,59; grup 2A (muhtemelen karsinojen), 68; grup 2B (büyük olasılıkla karsinojen), 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
Serviksin adenokarsinomu	16, 18, 45
Anüsün skuamöz hücreli karsinomu	16, 18
Penis karsinomu	16, 18, 6, 11

Yaygın siğiller

Yaygın siğiller, genellikle ekzofitik, çoklu, düzensiz ve kaba nodüllerdir. Cilt yüzeyinin herhangi bir yerinde oluşabilir. Ayrıca parmaklar, eller, dirsekler ve dizler gibi sıklıkla sürtünen ve aşınmış cilt yüzeylerinde oluşmaktadır. Lezyonlar, küçük papüllerden, geniş, hiperkeratotik çatlamaş karnabahar benzeri lezyonlara kadar değişmektedir. Genellikle HPV tip 1, 2, 4, 27 ve 57 neden olmaktadır, fakat nadiren 57, 60, 63, 65 ve 66 gibi diğerk HPV türleri de izole edilmektedir (47,50).

Düz siğiller

Düz siğiller küçük ve daha az pürüzlüdür, düz yüzeye sahip papüller halinde, hafif pigmentli, özellikle de ellerin yüzünün ve sırtındaki hafif açık alanlarda, genellikle çoklu olarak görülmektedir. Genellikle HPV-3, HPV-10 ve HPV-28 neden olmaktadır. HPV-3 lezyonları çok az hiperkeratoz gösterirken, HPV-10 ve HPV-28 daha hiperkeratotiktir ve yaygın siğillerin erken dönemlerine benzemektedir (47,50). Erişkinlerde düz siğiller kadınlarda daha sık görülür. Özellikle HIV ile immünsüprese olanların haricinde erkeklerde nadiren görülür. Çoğu çocukta, siğiller yalnızca 2 yıl içerisinde %80 spontan regresyonla sonuçlanmaktadır (51,52).

Plantar siğiller

Plantar siğiller (verruka olarak adlandırılır), nadiren 5 yaşından önce ortaya çıkar ve 10-14 yaşlarında yaygınlık gösterir. Çıplak ayakla ilgili aktivitelerle ve jimnastik ile ilgilinen kız çocuklarında daha sık görülür. Yüzme gibi aktivitelerde bulaşma riskini artırmaktadır. Genellikle HPV-2 ve HPV-4 neden olmaktadır (47).

Epidermodisplazi verrukiformis (EV)

Nadir görülen, HPV enfeksiyonuna karşı bozulmuş hücre bağışıklığı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir genetik bozukluktur. Tipik olarak çocukluğun erken dönemlerinde ellerin dorsalinde, ekstremitelerde, yüz ve boyunda düz siğiller olarak görülürler. Malign deri tümörleri (karsinomalar), özellikle skuamöz hücreli karsinom bu hastaların %30-70'inde, özellikle güneşe maruz kalmış bölgelerde, 20-40 yaş arasında gelişmektedir (53). Bu tümörler düşük metastatik potansiyele sahiptir ve başta alın, kulaklar, eller gibi güneşe maruz kalan alanlarda gelişmektedir. EV'li hastalardaki lezyonların %80'inden fazlasında HPV-5 ve HPV-8 etken olarak bulunmaktadır (54).

Oral HPV enfeksiyonu

Subklinik olabilir veya benign veya malign oral neoplazmlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Oral siğiller (verruca vulgaris) genellikle asemptomatiktir, kalıcı olabilir veya kendiliğinden gerileyebilir ve genellikle otoinokülasyon sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu lezyonlar tipik olarak çocuklarda görülür, ancak herhangi bir yaş grubunda da görülebilir. Genellikle, HPV-2 ve HPV-4 sorumludur (53).

Oral papillomatozis

Bir tip verrüköz karsinomadır ve klinik olarak çok sayıda büyük verruka ve skuamöz papiller nodüller ile karakterizedir. En sık görülen alanlar: bukkal mukoza, burun sinüsleri ve alveolar-gingival alandır. Olası nedenleri şunlardır: çoğunlukla

HPV-6 veya HPV-11 ile ilişkilidir, tütün kullanımı, X ışınları ve kronik inflamasyon (53).

Rekürrent Respiratuar papillomatozis

HPV-6 ve HPV-11'in neden olduğu benign ekzofitik laringeal papillomalar ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Tipik klinik triad, ses kısıklığı, stridor ve solunum güçlüğüdür. Yetişkinleri etkilediği kadar bebekleri ve küçük çocukları da etkilemektedir. Tümör çabuk büyüdüğü için, küçük çocuklar yutmakta ve uyurken nefes almakta güçlük çekebilirler. Laringeal papillomatozisli yetişkinler, ses kısıklığı, kronik öksürük ve nefes alma problemleri yaşayabilir. Bu tümörler kaldırıldıktan sonra, beklenmedik biçimde geri dönme eğilimi vardır (53).

Fokal epitelyal hiperplazi (Heck hastalığı)

Labial, bukkal ve lingual mukozada oluşur ve HPV-13 ve HPV-32 ile ilişkilidir. Klinik olarak, normal ağız mukozasından ayrılmış, birden çok izole edilmiş, pembe, kubbe şekilli nodüller olarak görülür. Genellikle çapları 3-10 mm arasındadır ve daha büyük lezyonlar oluşturmak için birleşebilirler. Heck hastalığı sıklıkla çocukları etkiler, ancak giderek artan oranda HIV pozitif popülasyonda da görülmektedir. Lezyonlar aylarca veya yıllarca devam edebilir, kendiliğinden tedavisiz gerileyebilir (55,56).

Oral karsinom

HPV, bazı tip oral karsinomların oluşumunda önemli bir kofaktördür. Oral karsinom çoğunlukla dil üzerinde görülür. Vakaların %55'inden HPV sorumludur.

Ayrıca damağa, bukkal mukoza, diş etleri, dudaklara, bademciklere, uvulaya ve ağız çatısına da yayılabilmektedir (57).

Orofaringeal kanserler

İki tipe ayrılabilir: HPV enfeksiyonuna bağlı olan HPV-pozitif ve genellikle alkol veya tütün kullanımına bağlı kanserler ve HPV negatif. HPV, özellikle HPV-16, orofaringeal kanserlerin yaklaşık %25'inin etyolojisinde nedensel bir ajandır. Özellikle de dil ve palatine bademcikleri etkilemektedir (53).

Anogenital siğiller

Genital siğiller, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. Son yıllarda insidansında büyük bir artış görülmektedir ve eşler arasında tahmini bulaş oranı %60'tır (58). İnsidans ve prevalans, davranışsal ve biyolojik faktörlerin bir sonucu olarak gençlik / erken 20'li yıllarda zirve yapar ve 50-55 yaşlarına kadar düşer. Birçok ülkede ise ya latent virüsün yeniden etkinleşmesi ya da yeni cinsel partnerlerden kaynaklanan yeni enfeksiyon meydana gelmesi ile ikincil bir zirveye ulaşabilir (59).

Anogenital siğiller (aynı zamanda condylomata acuminata olarak da bilinir), cinsel ilişki sırasında travma olan bölgelerde görülür. Buna sünnetli erkeklerde enfeksiyon daha az yaygındır ve genelde penil shaft ile sınırlı iken sünnetsiz erkeklerde glans penis, koronal sulkus ve sünnet derisinin iç yüzünde görülmektedir. Kadınlarda labia, klitoris, vulva, vajina ve ektoserviks enfekte olabilir, her iki cinsiyette pubis, perineum, üretra ve perianal bölgede görülebilir. Anogenital siğiller nemli, küçük, papüler veya büyük karnabahar benzeri lezyonlar şeklinde ortaya

çıkabilir veya labia gibi kuru yüzeylede siğile benzerlik gösteren keratotik lezyonlar şeklinde görülebilir. Renk beyazdan, pembeye, kırmızıya, kahverengi pigmente değişir. Belirtileri kaşıntı, kanama, çatlama ve ağrılı cinsel ilişkidir (47,60). Anogenital siğillerin çoğunluğu HPV-6 ve HPV-11 ile ilişkilidir, ancak diğer LR-HPV türleri örneğin HPV-42 ve HPV- 81 de yaygındır. HR-HPV’de tespit edilebilir ve yaklaşık %10-15’i birden fazla HPV türü içermektedir (61).

Buschke-Löwenstein tümörü (Dev Kondiloma Akuminata)

Genital bölgede görülen büyük bir destrüktif tümördür. Genellikle glans penis ve prepus, vulva, vajina ve perianal bölgede oluşmaktadır. Derine sızma eğilimi vardır ve altta yatan dokuların lokal olarak tahrip olmasına neden olur. Skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilir, histolojik olarak iyi huylu görünmesine rağmen, yüksek oranda lokal rekürrens ile karakterizedir. Genellikle düşük riskli HPV-6 veya HPV-11 ile ilişkilidir (62).

Servikal, Vajinal ve Vulvar Kanser

Genital sistemin neoplazileri servikal (CIN), vajinal ve vulvar intraepitelyal neoplazileri içerir ve bu neoplazilerin bir kısmı invaziv kanserlere kadar ilerlemektedir. HPV enfeksiyonu servikal kanserlerin neredeyse tamamında, vulvar tümörlerin yarısında ve vajinal tümörlerin ise yaklaşık %70’inde saptanmaktadır (63). Retrospektif çalışmalar, servikal kansere sahip kadınların hemen hemen hepsinin HPV ile enfekte olduğunu ve daha ciddi vakalarda, skuamöz hücreli karsinomlarda, HPV-16 ve HPV-18 vakaların %70’inde en sık görülen tip olduğunu bildirmektedir (64,65). Servikal kanserlerin %10’u çoğunlukla HPV

enfeksiyonlarının neden olduğu adenokarsinomlardır (66). HPV-16 ve HPV-18 pozitif olan kadınların serviks kanseri gelişimi açısından 200 kat daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (67). Serviks kanseri vakalarında, diğer HPV tiplerinin yaygınlığı daha az görülmektedir, % 6'sında HPV-45, %4'ünde HPV-31, % 3'ünde HPV-52, %2'sinde HPV-35 ve %2'sinde HPV-58 saptanmıştır (65).

Servikal kanser için risk faktörleri, yüksek parite (4'ten fazla vajinal doğum), gebelik (18 yaş ve öncesinde) ve hormonal oral kontraseptif kullanımı gibi genel HPV enfeksiyon riskleri için de benzer olan parametrelerdir. Serviks kanserinin ilerlemesi *Chlamydia trachomatis*, herpes simpleks virüsü, HIV gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla eş zamanlı enfeksiyon veya sigara kullanımı ve immunsupresyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (68). HPV proteinleri E6 ve E7'nin, HPV ile ilişkili servikal kanserlerin patogenezinde rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Servikal neoplazinin fenotipinin, E6 ve E7'nin ekspresyon düzeylerine bağlı olarak değiştiği, servikal intraepitelyal neoplazi derecesinin 1'den 3'e (CIN-1'den CIN-3'e) yükseldiği öne sürülmüştür. CIN-1'den CIN-2'ye, CIN-3'e ve sonuçta kansere ilerlemenin altında yatan mekanizma iyi belirlenmemiştir, bu CIN-1'deki erken entegrasyon olaylarına veya viral gen ekspresyonunun düzenlenmesine bağlı olabilir (69).

Serviks kanseri, “önlenebilir” bir kanser tipi olması sebebiyle diğer kanser türlerinden ayırt edilebilmektedir. Bu yüzden HPV bulaşının tanısı günümüzde oldukça önemlidir. HPV ile ilişkili enfeksiyonlarda özellikle tarama, erken teşhis ve tedavi önem kazanmaktadır (70). Erken servikal kanser tedavisi genellikle

konizasyon veya radikal histerektomi ile yapılmaktadır (71). Daha ileri tümörler için cisplatin bazlı kemo-radyoterapi tercih edilmektedir (72). CIN için tedavi stratejisi, HPV ile enfekte olmuş anormal prekanseröz hücreleri ortadan kaldırmak ve servikal bütünlüğü korumaktır. CIN için en sık kullanılan tedavilerden en yaygını loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü ve kriyoterapidir (73).

Diğer alt genital kanserler arasında vulvar ve vajinal kanserler yer alır. Vulvar ve vajinal kanserlerin çoğunluğu, skuamöz hücre karsinomudur. Vajinal kanserlerin ve öncü lezyonların çoğunda HPV DNA saptanır (74). Servikal kanserde olduğu gibi HPV-16 da vajinal kanserde en sık görülen tiptir (75) ve vajinal intraepitelyal neoplazi-3 (VAIN)'lerin %82'si ila 100'ünde ve vajinal kanserlerin %64 ila 91'inde HPV pozitifliği saptanmaktadır (76).

Genç kadınlarda, bazaloid tip vulva kanseri genellikle HPV ile ilişkilidir. HR-HPV-16, HPV-18 ve HPV-33 vulva kanserinde ve prekürsör lezyonlarında sıklıkla saptanan tiplerdir. Öte yandan, verriköz tip vulvar kanseri ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) prekanseröz lezyonlarının bazıları HPV enfeksiyonu ile ilişkili değildir (77).

Göğüs Kanseri

Birkaç epidemiyolojik çalışmada meme kanseri örneklerinde HPV saptandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, göğüs kanseri oluşumunda HPV'nin rolü net değildir ve ayrıca meme kanseri gelişiminde HPV'nin kesin rolünü belirlemek için randomize kontrollü çalışmalar gereklidir (78).

Baş ve Boyun Kanserleri

Baş-boyun kanserleri geniş bir tümör yelpazesine sahiptir ve dünya çapında en yaygın kanserlerden biridir (79). Baş-boyun kanserlerinde HPV DNA prevalansı, kanserin bölgesine, coğrafyaya ve etnik kökene bağlıdır (80). Orofaringeal kanserlerde, HPV enfeksiyonu %35-50 oranında saptanırken, ağız boşluğunun geri kalanında ise yaklaşık %5-15 oranında bildirilmiştir (81). Baş-boyun karsinomlarının genel risk faktörleri arasında tütün kullanımı ve alkol tüketimi bulunmaktadır (82).

Oral hücre skuamöz hücreli karsinomlarla HPV ilişkisi, ilk kez 2008 yılında dil kanseri, bademcik kanseri ve orofaringeal kanserler için bildirilmiştir (83). Genel olarak bu kanserlerin prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha fazladır (84). Orofaringeal karsinomlar (OPC), en yaygın baş-boyun karsinom türüdür (85). Son on yılda, HPV ile ilişkili OPC insidansı artmış ve hastaların sayısı iki katına çıkmıştır (86). HPV pozitif orofaringeal kanserler ağırlıklı olarak oral seks ve nadir görülen p53 mutasyonu ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde HPV enfeksiyonunun OPC prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir, HPV pozitif OPC'lerde daha iyi sağkalım bildirilmektedir (85).

HPV-16 ve HPV-33, invaziv larenks kanseri olan hastaların saptanan en yaygın tiplerdir ve erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir (87). HPV, eritroplaki, oral lökoplaki ve oral liken planus gibi potansiyel malign hastalıklarla da ilişkilidir (88). Eritroplakili vakaların yarısı HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve HPV saptama sıklığı lezyonların ciddiyetini etkiler (89). Bir çalışmada, HPV prevalansı oral liken planusta %32.8, oral lökoplakide %40.9 ve

oral skuamöz hücreli karsinomda %47.7 oranında bulunmuştur. Oral lökoplaki, HPV-6, HPV-11 ve HPV-16 ile ilişkilidir ve bunlar malign ağız hastalıklarına neden olabilir (90).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Sigara kullanımı, akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamasına rağmen, sigara içenlerin %20'den azında akciğer kanseri görülmektedir (91). Bu nedenle, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi diğer faktörlerin, örneğin p53, Rb ve p16 ve HPV enfeksiyonunun akciğer kanseri oluşumunda rol aldığı ileri sürülmektedir (92).

Akciğer kanserinde HPV'nin muhtemel rolü başlangıçta bronş karsinomlarında saptanan morfolojik epitel değişikliklerinin, genital HPV lezyonlarıyla benzerliklerinden dolayı önerilmiştir (93). Akciğer kanserinde HPV'nin tespiti 1988 yılında yapılmış (94) ve daha sonra akciğer kanseri örneklerinde HPV DNA'nın saptanması ile HPV'nin akciğer kanseri ile ilişkisi doğrulanmıştır (95). Ancak, bu konu ile ilgili tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (96). Bazı gruplar, akciğer kanserinde, yüksek riskli HPV-16 ve HPV-18'in E7 proteinlerinin tespit edildiğini bildirirken (97), bazıları ise küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde HPV tiplerinin hiçbirinin mevcut olmadığını bildirmiştir (98).

Yeni bir meta-analiz verileri, HPV enfeksiyonu ile akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonunun akciğer skuamöz

hücreli karsinom riskiniönemli ölçüde artırdığını göstermiştir vemetana-analizde, HPV aşılmasının akciğer kanseri riskini azaltabileceği önerilmektedir (99).

Mesane Kanseri

HPV ile mesane tümörlerinin ilk ilişkisi 1988 yılında bildirilmiştir (100). Mesane kanserlerinde HPV enfeksiyonunun prevalansı %0-100 arasında değişmektedir (101). HPV'ler, özellikle HPV-16 ve HPV-18 çoğunlukla düşük dereceli (grade 1) tümörlerde tespit edilmiştir, ancak grade 3 karsinomlarda tespit edilmemiştir. Bu nedenle potansiyel olarak HPV'nin sadece düşük dereceli karsinomlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (102,103).

Penil kanser ve Anal Kanser

Penis karsinomları, çoğunlukla penis, koronal sulkus veya penil sünet derisi iç yüzeyinin yassı mukozasında oluşmaktadır. Penil kanserler nadirdir ve sünetli erkeklerde görülür (104). Penil yassı hücreli karsinomlarının yaklaşık yarısı (%30-50) yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (105). Genellikle basaloid ve siğiller penil kanser tipleri sürekli olarak HPV enfeksiyonu ile ilişkili iken, HPV DNA keratinize ve verrüköz penil karsinomların bazılarında saptanmıştır (106). İnvaziv penil karsinomunda HPV yaygınlığını inceleyen 31 çalışmanın gözden geçirildiği makalede, 1466 penil karsinom örneğinde HPV yaygınlığı %46.9 olarak bulunmuş ve HPV pozitif olan örneklerde en sık görülen tip HPV-16 (%60.2), bunu HPV-18 (% 13.3) ve HPV-6/HPV-11 (%8.13) izlemiştir (107).

Ayrıca, hem erkek hem de kadınlarda anal kanserlerin %88-94'ü HPV DNA pozitif olarak bulunmuştur (41). 146 anal kanser örneği ile yapılan çalışmada örneklerin 113'ünde (%77.4) HPV-16 pozitifliği ve 5'inde (%3.4) HPV-18 pozitifliği saptanmıştır (108).

Deri Kanseri

Baş-boyun, mesane ve göğüs kanserlerine benzer şekilde, HPV'nin kutanöz skuamöz hücreli karsinoma ile ilişkisi kesin olarak tespit edilmemiştir (109). Nonmelanom cilt kanseri, bazal hücre karsinomları, skuamöz hücreli karsinomalar ve Bowen hastalığını kapsar. HPV DNA, bazal hücre karsinomlarının yaklaşık %20-50'sinde ve immünokompetan hastalardaki skuamöz hücreli karsinomların %30-60'ında tespit edilmektedir (53). Skuamöz hücreli karsinom ile HPV-8 ve HPV-38 arasında güçlü ilişki bulunduğu bildirilirken, bazal hücre karsinomu ile HPV-8 ve HPV-20 arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (110). UV ışınlarına maruz kalma, keratinosit kanseri için başlıca çevresel risk faktörüdür ve HPV E6'nın, UV ışınlarına karşı hücresel yanıtı değiştirebileceğine dair biyolojik kanıtlar vardır (111). Viral gen fonksiyonlarını aktive etmek için ve/veya kontrollü hücre çoğalmasından sorumlu hücresel genleri inaktive etmek için uzun süreli UV ışınlarına ihtiyaç duyulmaktadır (53).

HPV Varlığı Saptanan Diğer Kanseler

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda prostat, özefagus, mide, kolon, karaciğer, endometriyum, overde de HPV varlığı gösterilmiştir (112).

Kanser gelişimindeki rolü çok açık olmamakla beraber bazı çalışmalarda endometriyum ve over gibi üst genital sistem organ kanserlerinde HPV tiplerinin saptandığı bildirilmiştir (113).

Over kanserlerinde HPV varlığını saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan ve sadece HPV-16 ve HPV-18 varlığının araştırıldığı bir çalışmada 55 endometriyal adenokarsinom ve 60 over kanserinde sırasıyla %9.1 ve %10 oranlarında HPV pozitifliği saptanmıştır (48).

Servikal kanserlere göre HPV saptanma oranının düşük olması nedeniyle HPV'nin üst genital sistem kanserlerindeki rolünün minimal düzeyde olduğu ileri sürülmektedir. Over kanserlerinde saptanan HPV'nin kaynağını açıklamada, HPV'nin over epitel yüzeyine sperm aracılığıyla taşınabilir olduğu önerilen bir hipotez olmuştur (113,114).

Çeşitli gastrointestinal sistem kanserlerinde de HPV tiplerinin varlığı gösterilmiştir. Özefagus yassı hücreli epitel kanserlerinde, mide adenokarsinomlarında, kolonda görülen benign lezyonlar ve kolon kanserlerinde HPV varlığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. (115).

2.11.Serviks Kanseri

Serviks hücreleri anormalleşip kontrolsüz bir şekilde büyümeye başladığında serviks kanseri oluşmaktadır. Serviks kanseri küresel bir sağlık sorunu olup, tüm dünyada kadın malignitelerinde dördüncü sıradadır. Türkiye Halk Sağlığı

Kurumu'nun verilerine göre serviks kanseri Türkiye'de en sık görülen 8. kanser türü olmuştur.

Ve neredeyse tüm servikal kanser vakaları HPV virüsünden kaynaklanmaktadır. Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların aksine HPV enfeksiyonları belirti ve semptom vermez. Çoğu birey enfekte olduğundan habersizdir (116).

Servikal karsinogenezin başlıca basamakları; HPV enfeksiyonu, viral kalıcılık, prekanser oluşumu ve invazyondur (15).

Serviks kanseri erken evrede tanı konulduğunda "önlenebilir" bir kanser tipi olması sebebiyle diğerlerinden ayrılır (70).

Serviks kanseri Amerika'da 14. yüzyıl başlarında kadın ölümlerinin ana sebebiyken tarama testleri sayesinde 1950'lerden sonra insidans ve serviks kanserinden ölüm %60'dan fazla azalmıştır. Tüm dünyada ise geçtiğimiz 30 yıl içerisinde tarama ve önleme politikalarının uygulanmakta olduğu gelişen ülkelerde serviks kanseri mortalitesi düşüşe geçmiştir (116).

2.11.1.Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi

Serviks kanseri küresel bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada kadın malignitelerinde dördüncü sıradadır (117). Her yıl tahmini olarak 527.624 kadında görülmekte ve 265.672 kadın hastalıktan dolayı ölmektedir (118).

Kadın kanserleri sıralamasında göğüs ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırada yer alır. Ölüm oranı gelişmiş ülkelere nazaran gelişmekte olan ülkelerde on kat daha fazladır (119).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2013 yılı verilerine göre serviks kanseri 2008 yılında Türkiye'de en sık görülen 8. kanser türü olmuştur (120).

Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri tüm kanserler arasında sıklık olarak 14.sırada yer alır. İnsidans ve ölüm servikal kanser taramalarının yetersiz olduğu yerlerde daha yüksektir. Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre 2017 yılında 12.820 yeni invaziv servikal kanser vakası görülürken aynı yıl 4.210 ölüm öngörülmüştür (121).

2.11.2.Serviks Kanserinin Etiyolojisi ve Risk faktörleri

Human Papillomavirus:HPV, tüm servikal kanser vakalarında en önemli etiyolojik ajandır (46). Cinsel yolla bulaşan 40'dan fazla HPV tipi bulunmaktadır ve bunlar deri ya da mukoz membran epitellerini enfekte etmektedir. İmmun sistem virüsü vücuttan iki yıl içinde temizlese de bazı durumlarda çeşitli kanserlere ve genital siğillere neden olan dirençli HPV enfeksiyonları gelişmektedir. (122).

Yaklaşık 15 'yüksek riskli' HPV türü neredeyse tüm servikal kanser vakalarına neden olur. Bunlar HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82'dir (10,122).

HPV cinsel yolla bulaşan enfeksiyon türlerinin en yaygın olanıdır. HPV-16 majör tiptir ve servikal kanser olgularının yaklaşık %50'sinden sorumludur. Servikal kanser olgularının yaklaşık %70'inden HPV-16 ve HPV-18 birlikte sorumludur (15,70).

'Düşük riskli' türler olan HPV tip 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 ve 81 ise nadiren serviks kanserine neden olurlar (123).

HPV-6 ve HPV-11 genital siğillerin yaklaşık olarak %90'ından sorumlu olan düşük riskli virüs tipleridir. Diğer yüksek riskli HPV tipleri ise bu hastalığın geriye kalan olgularının neredeyse tamamında etken olarak karşımıza çıkar (1).

Cinsel Öykü:Cinsel yaşama 17 yaşından önce başlayan, çok partner değiştiren ve erken yaşta ilk doğum yapan kadınlarda serviks kanseri riski artmaktadır. 17 yaşından önce ilk hamileliğini yaşayanlar, 25 yaşından sonra ilk kez hamile kalanlara göre serviks kanserine yakalanma açısından iki kat daha fazla risk altındadır (116).

Uzun Süre Oral Kontraseptif Kullanımı:Uzun süre kombine oral kontraseptif kullanımı da serviks kanseri riskini artırmaktadır. Sürekli kullanımın bırakılmasının ardından 10 yıl sonra risk normale dönmektedir (116).

Doğum kontrol haplarının 5 yıldan az kullanımının riski artırmadığı, ancak 5-9 yıl kullanımın riski artırdığı belirlenmiştir. (124).

Beslenme ve Diyet Alışkanlıkları:Meyve-sebze, balık ve yüksek oranda antioksidan kaynağı olan; vitamin A, C, E, kalsiyum, karoten, lutein ve yüksek oranda doymuş yağ içeren kuruyemiş gibi gıdaların tüketilmesinin CIN riskini azalttığı görülmüştür. Bu besinlerce fakir diyetler serviks kanseri riskini artırmaktadır (125).

Sigara Kullanımı:Sigara kullanan kadınlar, kullanmayanlara göre serviks kanserine iki kat daha eğilimlidirler. Sigaradaki kimyasal maddelerin servikal hücrelerin DNA'sına zarar verdiği bildirilmiştir (116).

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar:Geçmişte olanyada hala devam eden Klamidya, HSV-2 enfeksiyonları kronik inflamasyona ve servikal epitelde mikroülseratif değişikliklere neden olarak kansere neden olmaktadır (123).

Parite:Multiparite (üç ve üzeri doğum), hormonal değişimlere yol açarak serviks kanserine neden olmaktadır (116,124).

Tarama:Düzenli tarama ve pap smear testi ile serviksteeki değişiklikler tespit edilerek kanser ilerlemeden tedavi edilebilir. Yetersiz koşullar nedeniyle sağlık hizmetlerine ulaşamaması ve testlerin yapılamaması serviks kanseri riskini arttırmaktadır (126).

İmmünsüpresyon:İlaçlarla yada İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü(Human Immunodeficiency Virus-HIV) enfeksiyonu ile ortaya çıkan immün yetmezlikte de serviks kanseri riski artmaktadır (127).

Diğer Faktörler:Düşük sosyo-ekonomik sınıf ve düşük eğitim seviyesi, pozitif aile öyküsü, aşırı kilolu olmak, erken yaşta ilk menstürasyon, perine hijyeninin yetersizliği gibi sebepler de serviks kanserinde risk faktörüdür (116,124).

2.11.3.Serviks Kanseri Belirti ve Bulguları

Serviks kanseri öncesi lezyonlar genellikle bulgu vermemektedir. Hücreler kanser hücresine dönüşüp, serviksin derin kısımlarına ya da komşu organlara invazyon yaptığında bulgular görülmektedir (128).

Semptomatik hale geldikten sonra ise en sık görülen klinik belirtileri anormal vajinal kanama ve buna sekonder olarak gelişen anemi, sulu, pembe, soluk ve devamlı olan vajinal akıntıdır (129).

2.11.4.Serviks Prekanser ve Kanserin Doğal Gelişimi

2001 yılında yapılan Bethesda sınıflandırılmasına göre servikal lezyonların gelişimi aşağıdaki gibidir (130).

- 1.Atipik skuamöz hücre (ASC)
 - a.Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASCUS)
 - b.Yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz lezyon (ASCH)
- 2.Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL)
- 3.Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL)
4. Atipik glandüler hücre (AGC)
 - a. Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler (AGC-NOS)
 - b. AGC-favor neoplasia
- 5.Adenokarsinoma in situ (AIS)
- 6.İnvaziv kanser

Yüksek riskli HPV tipleri ile meydana gelen kalıcı enfeksiyonlar CIN; invaziv skuamöz kanserlerin preinvaziv lezyonları olarak adlandırılır. CIN serviksin transformasyon bölgesinde meydana gelen, epitelyal hücresel değişimleri ifade eder. CIN olgun, farklılaşmış ve farklılaşmamış hücrelerdeki epitelyum kalınlığına göre; CIN-1 (hafif), CIN-2 (orta) veya CIN-3 (ciddi) olarak derecelendirilmektedir (115). CIN-1, CIN-2, CIN-3 derecelendirilmesi serviksteki neoplastik sürecin hafiften şiddetliye doğru artarak devamlılık arzeden bir yapıda olduğunu açıklamaktadır. CIN-3 şiddetli displazi ve in situ karsinom olgularını ifade eder (131). LGSIL; CIN-1'e, HGSIL; CIN -2 ve CIN-3'e denk gelmektedir (132).

İnvaziv serviks kanseri, CIN-1'den CIN-2 ila CIN-3'e ve sonra kansere 7-20 yıl kadar süren uzun bir periyotta gelişir. Çoğu hafif CIN'ler kendiliğinden gerilerken bazıları yüksek dereceli CIN'e geçebilir. Eğer CIN-3 olan kadınlar tedavi edilmezse bunların yaklaşık %30'u servikal kansere ilerleme gösterecektir (70).

Bethesda sınıflandırılması lezyon gelişimini ifade ederken, serviks kanseri evrelemesi ise şuan geçerliliğini koruyan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun kullandığı klinik evreleme sistemidir (129).

2.11.5.Serviks Kanserinde Erken Tanı Yöntemleri

HPV ile ilişkili serviks kanserinin tanısı, erken teşhisi ve erken tedavisi büyük önem taşımaktadır (18). Serviks kanseri, “önlenebilir” bir kanser tipi olması sebebiyle prekürsör lezyonlar tespit edilip invaziv kanser oluşumu önlenebilmektedir. Tanı yöntemleri sayesinde hem hastalığın insidansı hem de serviks kanserine bağlı ölümler azaltılabilmektedir (70).

2.11.5.1.Pap Smear Testi

Serviks kanserinin taramasında temel yöntem olarak kullanıma giren Pap testi 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodudur (133). Test dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle sitolojik olarak değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanmaktadır (18).

Pap testi ile hastalık gelişmeden prekürsör lezyonların tanımlanması ve tedavisi mümkün olmuştur. Erken teşhis daha düşük insidansa ve ölüm oranlarına olanak sağlamıştır. Bu şekilde tedavi edilen kadınların %100'ünde 5 yıllık sağkalım görülmüştür (121).

Tarama testlerine dair en son ilkeler Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) tarafından 2012 yılından yayımlanmıştır (American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines for servical cancer screening) (134).

Halen geçerli olan bu kılavuza göre 21 yaşından küçük olanlarda cinsel yaşam ve risk faktörleri bulunmadığı sürece test gerekmemektedir (116).

Cinsel geçmişe bakılmaksızın servikal kanser taraması rutin Pap test ile 21 yaşında başlamalıdır ve 29 yaşına dek her 3 yılda devam etmelidir. Bu yaş grubunda anormal Pap test sonucu varsa HPV testi önerilmektedir. 30-65 yaş arası kadınlar her 5 yılda bir hem HPV hem de Pap test yaptırmalıdır. Böylece yanlış negatif sonuç oranı düşmektedir. Ya da 3 yılda bir sadece Pap test uygulanmalıdır (135).

65 yaş üzeri kadınlarda geçmişte yeterli negatif sonuçları olması halinde tarama gerekmemektedir. HPV pozitif ve sitolojileri negatif olanlar için 12 ay içinde testler tekrarlanmalı ya da acilen HPV-16 ve HPV-18 için genotip spesifik test yapılmalıdır. Tekrar edilen testler yine pozitif ise kolposkopi önerilmelidir. Her iki testi de negatif çıkanlar rutin tarama programına dönmelidir. CIN-2 ve daha şiddetli tanı öyküsü olanlar 65 yaş üstü dahi olsalar 20 yıl boyunca rutin tarama programına devam etmelidirler (136).

Özellikle dietilstilbestrole maruz kalmış, immünsüprese, HIV pozitif, organ transplantasyonu geçirmiş kadınlar en etkili şekilde tarama programların dahil edilmelidir (123). Türkiye HPV tarama programlarının yapıldığı islamik ülkelerin başında gelmektedir (137). Ülkemizde serviks kanseri, Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Programı çerçevesinde ulusal tarama programına dahil edilmiştir (138).

2007 yılında Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından Türkiye’de yürütülecek olan çalışmaların standartları belirlenmiştir.

Serviks Kanseri Taraması Ulusal Standartları (Pap smear tarama testi)

- 30-40 yaş arası tüm kadınlardan en az bir kez smear alınmalı
- 5 yıllık aralıklarla tekrarlanmalı
- Son iki testi negatif olan 65 yaş ve üzeri kadınlarda tarama kesilmelidir.

İmmünsüprese olan ve/veya HIV enfeksiyonu tanısı olan hastalara test ilk yıl iki kez yapılmalıdır. Sonuç negatif ise test yılda bir kez yapılmalıdır (138).

Türkiye 2013 yılından beri servikal kanser tarama programına geleneksel sitolojinin yanı sıra HPV DNA testini de eklemiştir (137).

2.11.6.Serviks Kanserinde Birincil Koruma

Serviks kanserinde birincil koruma, güvenli cinsel yaşam ve aşılama ile sağlanmaktadır (134).

2.11.6.1.HPV Aşısı

Profilaktik HPV aşısı, serviks kanserine karşı birincil korumada en etkili yoldur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılından beri HPV aşısı mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention-CDC) ve Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society-ACS) aşılama için 11-12 yaşındaki erkek ve kadınlar için 3'er doz; takip eden aşılama için ise kadınlar için 26, erkekler için 21 yaşlarında birer doz önermektedir (139).

2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) 9-13 yaş arası kızlara iki doz olacak şekilde aşılama takvimini güncellemiştir (116).

İlk HPV aşısı olan Gardasil® (Merck, Sharpe&Dohme), dört değerli (4-valent human papillomavirus vaccine-4vHPV) bir aşı olup 2006 yılında lisans almıştır. HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruyucudur. 2009 yılında lisans alan Cervarix® (Glaxo Smith Kline), iki değerli (2vHPV) bir aşı olup HPV-16 ve HPV-18'e karşı koruyucudur (134).

İki aşı da adjuvan içermektedir. Adjuvanlar ile üretilen antikor titresi doğal bağışıklık ile kıyaslandığında 60-100 kez daha yüksektir (140).

2014'te FDA, HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'in yol açtığı hastalıkların önlenmesi için Gardasil 9'u (9vHPV) onaylamıştır. Gardasil 9, dörtlü aşıya ek olarak serviks kanserinin %20'sinden sorumlu olan beş tipe daha karşı koruyucudur (141).

Aşının kullanımı kadınlarda 9-26 yaş arası erkeklerde 9-15 yaş arası olarak kabul edilmiştir. Kadınlar için 2vHPV, 4vHPV ya da 9vHPV ile erkekler için ise 4vHPV ya da 9vHPV ile aşılama önerilmektedir (142).

HPV aşısı zaten var olan enfeksiyonlara ya da her HPV türüne karşı koruyucu olmadığından kadınlar servikal risk açısından taranmalı ve tarama ilkeleri takip edilmelidir (116).

2.11.7.Serviks Kanserinde İkincil Koruma

Serviks kanserinde ikincil koruma asemptomatik hastaların taranmasını ve tarama sonucu pozitif olan semptomatik hastaların prekanseröz lezyonlarının kansere dönüşmeden önce önlenmesini içermektedir. Servikal kanser tarama programları ile kansere bağlı insidans ve ölümlerde yüksek oranda düşüş sağlanmıştır. Tarama için kullanılan çeşitli yöntemlerden aşağıda bahsedilmiştir (134).

2.11.7.1.Servikal Sitoloji (Pap test)

1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodu serviks kanserinin taramasında temel yöntem olarak kullanılan Pap smear testidir (133).

Sitoloji dünya çapında tercih edilen ve serviks kanseri insidansını %80'lere kadar düşüren bir yöntemdir. Bu düşüş Pap smear bazlı yöntemle yapılan tarama sıklığı ve taranan popülasyon ile ilişkilidir (143).

Yöntem, sitolojik olarak değişen ve dökülen hücrelerin endoserviks ve ektoserviksten Ayre spatulası ile toplanıp, smearlerinin hazırlanıp, mikroskop altında incelenmesine dayanmaktadır (70). Smearler en az 3 ay ara ile alınmalıdır. Servikal cerrahi uygulanmışsa en az 3 ay beklenmelidir (144).

Alınan smearler %95 etilen glikol ile fiske edilir. Preparat Papanicolaou metodu ile boyanıp, Bethesda sistemine göre sınıflandırılır (134).

ASC, ASCUS, ASCH gibi hücrelerle karşılaşıldığında, sitolojinin tekrarlanır; kolposkopi ve HPV DNA testi yapılır.

LGSIL, hafif displazili ve CIN-1 CIN-2 arası hücreleri tanımlar. HGSIL, orta displazi, şiddetli displazi, in situ karsinomu, CIN-2 ve CIN-3'ü belirtmek için kullanılır (145).

Bethesda sistemi kullanılarak Papanicolaou taramasıyla şu sınıflandırılma yapılır,

CLASS I: normal

CLASS II: atipik inflamasyon veya uterin hücreler

CLASS III: displastik hücreler (hafif, orta, ağır)

CLASS IV: karsinoma insitu

CLASS V: malign hücreler (invaziv kanser) (146).

Yöntemin duyarlılığı düşüktür; belirsiz atipik skuamöz hücrelerde (ASCUS) %37.8 ve %81.3 aralığındadır. Ancak %85.7 ile %98.5 arasında değişen çok yüksek özgüllüğe sahiptir (70).

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Sadece tarama testi olduğundan diğer tekniklerle birlikte (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir tanı yöntemidir (18).

2.11.7.2.Sıvı Bazlı Sitoloji (LBC)

Bu yöntemde ise serviks etrafını 5 kez 360 derece dönebilen bir fırça kullanılır ve alınan örnekler bir sıvıda santrifüj edilir. Bu yöntemle numune yetersizliği kaynaklı yanlış negatif sonuçlar %80 oranında azaltılır. Ayrıca tek bir numune HPV, klamidya, gonore testi için kullanılabilir (134).

Tarama ilkeleri ACOG tarafından 2012 yılında en son yayınlandığı şekilde yapılmaktadır (135).

2.11.7.3.Direk Visüel Muayene (Direct visual inspection-DIA)

Kaynakların yetersiz olduğu diğer metodların uygulanamadığı durumlarda, çıplak gözle serviksin lezyonlar açısından incelenmesine dayanır. Hamile olanlar

dahil her hastada uygulanır; kanserin erken teşhisine ve sağkalımın artmasına olanak sağlar (134).

2.11.7.4.Asetik Asit Uygulaması Sonrası Visüel Muayene (VIA)

Serviskopi de denen, %3-5 asetik asit uygulamasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesi işlemidir. Asetik asit uygulaması ile displazili, invaziv kanserli bölgelerdeki yüksek proteinler çöker. Işık altında asetobeyaz hal alan bölgeler incelenir. VIA için hassalık %66-96 arasında ve özgüllük %64-98 arasındadır (115).

2.11.7.5.Magnifikasyonlu VIA (VIAM)

%3-5 asetik asit uygulaması ardından serviksin bir el aletiyle incelenmesine dayanır (134). Bu yöntem Gynoskopi de denir. VIA ile eş spesifite ve duyarlılığa sahiptir. (70).

2.11.7.6.Lugol İyotu Uygulaması Sonrası Visüel Muayene (VILI)

Schiller's test de denmektedir. Asetik asit yerine Lugol iyot kullanılır. Epitel hücreleri iyotu çeker ve kahverengi-siyah bir renk alır. Prekanser lezyonlar ve invaziv kanserli bölgeler iyotu çekemeyip sarımsı bir renk alır. VILI'nın hassaslığı %87.2 ve özgüllüğü ise %84.7 oranındadır (70).

2.11.7.7.Speküloskopi

Asetik asit uygulamasının ardından serviksteki anormal hücrelerin direk gözle, 4-6x magnifikasyonla ışık altında incelenmesidir (134).

2.11.7.8.Polar Prob

Servikal dokudaki kanser hücrelerin epitelyal, bazal tabakalarını aydınlatıp ölçerek teşhis eden elektro-optik sistemli kalem boyutlu bir alettir. Bazı çalışmalar kaliteli bir Pap smear testi kadar duyarlı olduğunu göstermiştir (134).

2.11.7.9.Kolposkopi

Kolposkopi 1925 yılında Almanya'da Hans Hinselman tarafından keşfedilmiştir. Serviksin prekanseröz lezyonlarının büyütülerek erken dönemde yakalanmasını ve invaziv hastalık gelişmeden tedaviyi sağlamayı planlamışlardır (133).

40x magnifikasyonla serviks ve vajinanın steroskopik gözlenmesine dayanır. Biyopsi alınması gereken anormal bölgeleri belirler ve CIN'in doğru sınıflandırmasını ve yönetimini sağlar. Sitolojiye ek olarak, VIA/VIAM sonucu şüpheli pozitif olguların triyajı kolposkopiyle yapılır.

CIN ve invaziv kanser tanısı için hassas bir metod olmasına karşın; pahalı bir yöntem olması ve deneyimli personel gerektirmesi dezavantajlarıdır (134).

2.11.7.10.Servikografi

Kolposkopinin fotoğraflanması işlemidir. Asetik asit uygulamasının ardından serviskop ile çekim yapılır ve uzmanlara yorumlatılır. Sitoloji ile benzer özgüllüktedir (%94-92), fakat daha duyarlıdır (%89-92). Serviskopun pahalılığı ve fotoğrafların maliyeti, yöntemi popülasyon taramaları için gereksiz kılarken, anormal Pap smear sonuçlu hastalar için uygun tedavi seçimini kolaylaştırır (134).

2.11.7.11.Mikrokolpohisteroskopi

Servikal kanalın in situ olarak değerlendirilmesi için endoserviksın çıplak gözle görülebilmesini sağlar. Kolposkopi ile karşılaştırıldığında 20x, sitoloji ile karşılaştırıldığına 150x' lik bir büyütme ile görselleştirir (134).

2.11.7.12.HPV DNA Testleri

Dünya genelinde en yaygın yüksek riskli HPV tipleri HPV-16 ve HPV-18 olup, serviks kanserinin %70'ine bu genotipler yol açmaktadır (147).

Serviks kanserinin yüksek riskli HPV'ler ile olan bağlantısı tarama programlarında HPV DNA testini gerekli kılmıştır. Yöntem ACOG, ACS, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-ASCCP) gibi pek çok kuruluşça gerekli bulunmuştur (148).

HPV DNA test FDA tarafından 2014 yılında onay almıştır (116). FDA, testleri 30 yaş üzeri kadınlarda servikal sitolojiye ek olarak taramalarda onaylamıştır (149).

HPV DNA testlerinin ana hedefleri, düşük dereceli sitolojik anormalitelerin triyajı, kolposkopi/biyopside negatif sonuç veren anormal tarama sonuçlu kadınların takibi, CIN tedavisi sonuçlarının takibi, servikal kanser prekürsörlerinin bulunması adına HPV DNA testi olarak birincil tarama yapılması (150), belli HPV tiplerinin dirençlerinin belirlenmesi (151), ülke bazlı tipe özgü HPV prevalanslarının belirlenmesi, gelecekte HPV aşısının global etkisinin değerlendirilmesidir (152).

DNA doku kültürlerinde çoğaltılmadığından moleküler yöntemler ile tanımlanması mümkün olmaktadır. Çift zincirli, 8000 baz çiftinden oluşan molekül, nükleik prob teknolojileri ile aydınlatılmaktadır. Bu yöntemlerden olan nükleik asit hibridizasyon, sinyal amplifikasyon ve nükleik asit amplifikasyon testleri ile DNA'nın bulunması ve tiplendirilmesi sağlanmaktadır (153).

Nükleik Asit Hibridizasyon Testleri (Nucleic acid-hybridization assays)

Southern-blot, in situ hibridizasyon ve dot-blot hibridizasyon kullanılmaktadır. Southern-blot HPV genom analizinde altın standart olarak görülmektedir. Yüksek kaliteli teknolojiler olmalarına karşın; düşük duyarlılık, zaman alan prosedürler ve yüksek miktarda saf DNA gerektirmesi dezavantajlarıdır (154).

Sinyal Amplifikasyon Testleri (Signal-amplification assays)

The Digene®,Hybrid Capture® 2 (hc2) teknolojisi kullanan HPV testidir (155). FDA tarafından Qiagen Standard Transport Media (STM) ve ThinPrep Pap Test PreservCyt solüsyonu (Hologic,Marlborough, MA) ile kullanımı onaylanmış bir sıvı/katı faz amplifikasyon testidir (148).

Yöntem hedef HPV-DNA'nın işaretli RNA problemlerine karşı hibridizasyonunu baz alır. Bu yolla 13 yüksek riskli HPV tipi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59ve 68) ya da 5 düşük riskli HPV tipi (6, 11, 42, 43 ve 44) araştırılır (155).

FDA tarafından ThinPrep Pap Test PreservCyt solüsyonu ile kullanımı onaylanmış bir diğer test The Cervista®HPV (Hologic/ThirdWave

Technologies,Marlborough, MA) testidir (148).14 yüksek riskli HPV tipinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) araştırılmasında kullanılır (155).

The Cervista® HPV-16/18 testi (Hologic/ThirdWave Technologies, Marlborough, MA) FDA tarafından onaylanan, ThinPrep Pap Test PreservCyt solüsyonu ile kullanılan üçüncü yüksek riskli HPV belirleme testidir. Servikal sitoloji örneklerinde HPV-16 ve HPV-18'in spesifik tespiti için dizayn edilmiştir. Her iki testte de sinyal amplifikasyonu için Invader Chemistry Teknolojisi kullanılmaktadır (148).

Hc2 ile kıyaslandığında Cervista® testi CIN-3 tesbitinde %100, CIN-2 tesbitinde %98 duyarlı bulunmuştur (156). Ayrıca bu test ile daha düşük oranda yalancı pozitif sonuç alınıp, HPV-16 ve HPV-18 yüksek özgüllük ve duyarlılık ile genotiplendirilmiştir (157).

Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (Nucleic acid-amplification assays)

Çok yüksek duyarlılığa sahip olmaları ve çoklu analize olanak sağlamalarına karşın, önceden amplifiye olan materyalle kontaminasyon nedeniyle yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (152).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), çokça kullanılan bir amplifikasyon yöntemi olup, yüksek derecede duyarlı ve özgüdür (158).

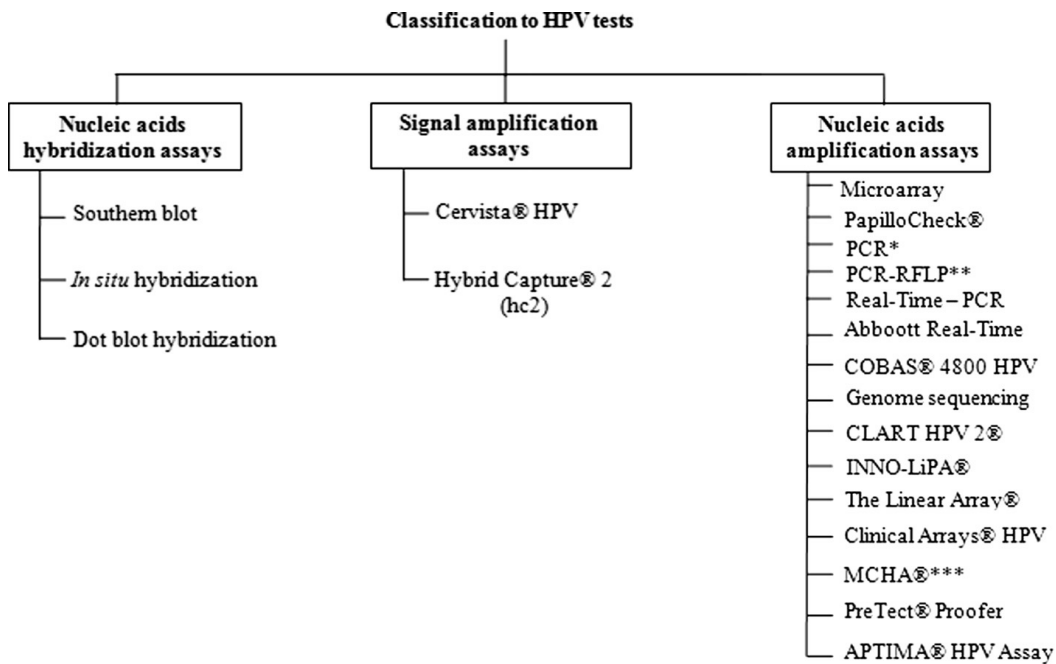
HPV-mRNA'nın belirlenmesi de bu yöntemlerden biridir. Yüksek riskli HPV'lerin hücre transformasyonundan E6 ve E7 ana genleri sorumludur (159).

Böylece HPV kaynaklı prekanseröz lezyonların tespitinde E6/E7 varlığı önemli bir belirteçtir (160).

Bu nedenle servikal lezyonların taranmasında E6/E7 transkriptlerinin araştırılması sadece HPV DNA teşhisiyle kıyaslandığında testlerin özgüllüğünü ve duyarlılığını artırabilir (202). Bu testlerden olan The PreTect® HPV-Proofer (NorChip AS, Klokkestua, Norway) E6/E7 mRNA'yı 5 yüksek riskli HPV (16, 18, 31, 33 ve 45) tipinden belirler (155).

The APTIMA® HPV (Gen-Probe, San Diego, CA, USA) testi ise daha yüksek duyarlılıkla E6/E7 mRNA'yı, 14 yüksek riskli HPV tipinden (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66,68) belirler (161).

Tablo 2. HPV DNA Testleri



2.11.8.Serviks Kanserinde Tanılama

Serviks kanseri uzun bir geçmişe sahip olduğundan, prekanseröz lezyonların oluşumlarının belirlenmesi, erken fazda teşhislerinin ve yönetimlerinin (kriyoterapi ya da LEEP konizasyon (Large loop excision of the transformation zone-LLETZ)) yapılması invaziv kansere ilerlemeyi önlemektedir. Her iki yöntemde ayaktan tedaviyle yapılır (134).

Kriyoterapi, endoservikal tutulumun olmadığı, maksimum 1-2 bitişik kadranın bulunduğu serviksteki lezyonlar için faydalıdır (162).

LEEP konizasyon, tüm transformasyon bölgesinin yanı sıra endoservikal kanaldaki 1 cm'den fazla olmayan lezyonu da tedavi edebilir. Ayrıca yöntem histolojik analiz içi numuneyi çıkarma avantajına da sahiptir (163).

Kriyoterapi sonrası komplikasyon oranı düşüktür, çok nadiren vajinal kanama ve servikal stenoz (<%1) görülür. Hamilelik ve doğurganlık üzerine yan etkisi yoktur (164).

Öte yandan LEEP konizasyon, daha fazla teknik beceri gerektirir. Şiddetli perioperatif kanama (<% 2), kramp-karın ağrısı ve gelecekteki doğurganlık üzerine etkileri bulunmaktadır (infertilite, preterm doğum, servikal stenoz ve distosi) (164).

2.11.9.Osteopontin

Bir ekstrasellüler matriks molekülü olan osteopontin (OPN), multifonksiyonel, sitokin benzeri, kollajen olmayan, sialik asitten zengin bir fosfoglikoproteindir (165).

Osteopontin, kemik rezorpsiyonu, yara iyileşmesi, doku yenilenmesi, immunolojik yanıtlar ve vaskularizasyon gibi çeşitli normal fizyolojik süreçleri düzenler (165,166).

OPN, bazı tümörlerin metastaz potansiyelini ölçmede çok önemli rol oynar (165). Bazal membranda dahil olmak üzere proteolitik enzimler ile ECM yıkımı ve yeniden yapılanması, kanser invazyonunda ve metastaz gelişiminde gerekli basamaklar olduğu için, OPN hücre proliferasyonundan hücre göçü ve invazyonuna kadar değişen metastazın pek çok yerinde önemli rol almaktadır. OPN, in vitro olarak hücre proliferasyonu, göçü ve ECM invazyonunu indükleyebilir, tümör progresyonu ve metastaza katkıda bulunabilir (167).

Bazı çalışmalar, çeşitli malignitelerde OPN' nin yüksek oranda salındığını göstermiştir. Yüksek OPN salınımı, meme, prostat kanseri, osteosarkom, glioblastom, yassı hücreli karsinom ve melanomda belirleyici rol alabilmektedir (168).

Bazı çalışmalarda, meme, akciğer ve prostat kanserli hastaların serum OPN düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum OPN düzeyi

daha yüksek bulunmuştur (169). OPN'nin tümör gelişimindeki anjiyoenez için de gerekli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (169,170).

2.11.10.Serviks Kanseri ve Osteopontin İlişkisi

Yakın zamanda yapılan çalışmalar OPN'nin serviks kanserinde eksprese edildiğini göstermiştir. OPN, serviks kanserinde pozitif ifade oranı, tümör evrelemesi, lenfatik metastaz ve uzak metastaz ile ilişkilidir. OPN normal servikal mukozada CIN-1 ve CIN-2 evrelerinde eksprese edilmektedir. Bununla birlikte OPN ekspresyonu CIN-3 evreli hastalarda, özellikle infiltrate tümör dokularında artmaktadır. Bu nedenle, OPN salınımı tümör metastazını destekleyici niteliktedir.

Klinik istatistiklere göre, servikal kanserli hastaların %80'i invazyon veya metastaz nedeniyle ölmektedir. Tümör hücrelerinin invazyon ve metastazı tümör hücreleri, konak hücreler ve hücre dışı matrisler arasındaki etkileşimleri içeren kompleks bir süreçtir ve sitokinlerle sağlanmaktadır. OPN'de ekstrasellüler matrikste sekretuar çok işlevli bir tür sitokindir (132).

Çalışmamızda, HPV pozitif ve HPV negatif serviks dokularında OPN düzeyleri; OPN'nin yaş-çalışma durumu-doğum şekli-geçmiş hastalık öyküsü-operasyon yöntemi-HPV tipi-operasyon öncesi patoloji-operasyon sonrası patoloji-gravida ve parite değişkenleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılması ve prognostik bir biyobelirteç olarak tanıda klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanarak aşağıda belirtilen gereç ve yöntemler kullanılarak çalışmamız yapılmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Araştırmanın Türü

Bu çalışma Haziran 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve serviks kanseri taramasına katılma isteğini ifade eden 82 kadın hasta üzerinden prospektif olarak olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Haziran 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Haziran 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar, araştırmanın örneklemini ise ilgili tarihler arasında polikliniğe başvuran ve serviks kanseri tarama programına katılan hastalardan oluşmuştur.

3.4.Verilerin Toplanması

Haziran 2015 - Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

polikliniğine başvuran ve serviks kanseri taramasına katılma isteğini ifade edentoplam 82 Türk kadın çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı: 1) geçmiş veya mevcut cinsel aktivite öyküsü olan 2) işlem sırasında gebe olmayan kimseler 3) total uterus veya servikal rezeksiyon öyküsü olmayan 4) HPV testini ve çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlar. Örneklerin toplanması için yazılı bilgilendirilmiş onam doğrudan tüm hastalardan ve kontrol grubundan alındı. Tüm katılımcılardan yaş, evlilik, iş, gravidite, aile öyküsü, obstetrik öykü, önceki operasyonlar, hastalıklar gibi sosyodemografik ve üreme özelliklerine yönelik kısa bir anket doldurmaları istendi. Anketi tamamlamak için yüz yüze görüşme yöntemi kullanıldı.

Servikal Örnek Toplama ve Pap Smear

Tüm katılımcılardan servikovajinal swablar, standart işlem prosedürüne göre bir jinekolog tarafından toplandı. Geleneksel Pap sitolojisi için bir slayt hazırlandı. Slaytlar, standart protokollere göre boyandı ve eğitimli bir sitopatolog tarafından gözden geçirildi ve sonuçlar 2004 Bethesda Sınıflandırma sistemine göre derecelendirildi. Sitolojik sınıflandırma şu şekilde yapıldı: (1) normal sınırlar içinde veya reaktif hücresel değişiklikler (normal), (2) atipik skuamöz hücreler (a) önemi belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-US), (b) düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), (c) yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL).

HC2 High-Risk HPV DNA Testi

Pap smearin toplanmasından sonra, bir Digene konik fırça örnekleycisi (Qiagen, Gaithersburg, MD, ABD) servikal os içine kondu, 360 ° üç kez döndürüldü, çıkarıldı ve 1 ml Digene standart taşıma ortamı (STM) içine yerleştirildi (Qiagen, Gaithersburg, MD, USA). Örnekler oda ısısında transfer edildi. Tüm servikal örnekler, 13 yüksek riskli HPV genotipinin (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) varlığı veya yokluğu açısından digene® HC2 High-Risk HPV DNA Testi (Qiagen, Gaithersburg, MD, ABD) ile üretici firma önerileri doğrultusunda analiz edildi. HC2 testi klinik olarak doğrulanmış ve FDA tarafından onaylanmış bir testtir. RLU/Kesme Noktası Değeri Oranları ≥ 1 olan numuneler pozitif kabul edildi. RLU/Kesme Noktası Değeri Oranları ≥ 1 ve < 2.5 olan numuneler tekrarlandı. RLU/Kesme Noktası Değeri Oranları < 1 olan numuneler ise negatif olarak kabul edildi.

Herhangi bir HPV tipi pozitif olan tüm kadınlara kolposkopi, endoservikal kürtaj ve servikal biyopsi yapıldı. Endoservikal kürtaj ve biyopsi numunelerinde daha sonra Osteopontin seviyeleri analiz edildi. Benign jinekolojik nedenlerle ameliyat edilen HPV negatif hastalardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Doku örnekleri PBS'e alındı ve laboratuvara transfer edildi. Örnekler daha sonra histopatolojik olarak incelendi ve OPN seviyeleri araştırıldı.

Histopatolojik İnceleme

HPV pozitif ve negatif servikal doku örnekler histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Biyopsi örnekleri, formaldehit ile tespit edildi, parafine gömüldü ve patoloji laboratuvarında histopatoloji için hematoksilin-eozin ile boyandı. Patoloji sonuçları, servikal lezyon sınıflandırma kriterlerine göre CIN-1-2-3 ve invaziv servikal kanser (ICC) olarak sınıflandırıldı. Aynı zamanda HPV pozitif ve negatif servikal doku örnekleri OPN düzeylerinin incelenmesi için Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Osteopontin ELISA

Doku Homojenizasyonu:Dokular soğuk PBS (pH =7.2-7.4) içinde durulandı, homojenizasyondan önce tartıldı. Dokular küçük parçalara ayrıldı ve soğuk PBS (pH=7.2-7.4) içinde homojenize edildi. Bundan sonra, donma-çözdürme döngülerine tabi tutuldu. Homojenatlar 5000 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alıktlandı ve ELISA testi yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

Doku osteopontin düzeyleri insan Osteopontin ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co., Ltd, Çin) ile üretici firma önerileri doğrultusunda araştırıldı. Kit içerisinden çıkan standart sulandırılarak, 3-96 ng/ml aralığında standart hazırlandı. Blank kuyucuklarına, örnek, biotin ile işaretli OPN-antikör ve Streptavidin-HRP eklenmedi, boş bırakıldı. Standart kuyucuklarına ise 50 µl standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Örnek kuyucuklarına, 40 µl örnek ve sonra 10 µl OPN-

antikor ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra sızdırmaz membranla kaplayarak, yavaşça çalkalanarak, 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. 30x konsantre yıkama solusyonu distile su ile 30 kez dilue edildi. Membranı dikkatlice kaldırılarak ve sıvı atıldı ve 5 kere 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyon A, sonra 50 µl kromojen solüsyon B eklendi. Yavaşça çalkalanarak, ışıktan uzak 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Son olarak, reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solusyonu eklendikten sonra 15 dakika içerisinde standartların ve örneklerin absorbansları Epoch spektrofotometre (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda okutuldu. Osteopontin düzeyini belirlemek için standart eğri x ekseninde standart konsantrasyon ve y ekseninde absorbans olacak şekilde oluşturuldu. Her örnek çift çalışıldı.

3.5.Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 19 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (maksimum-minimum), kategorik değişkenler isen(%) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş ve örneklem büyüklüğü de göz önünde bulundurularak uygun hipotez testleri seçildi.Çok düşük n'e sahip bazı durumlarda (n=1 veya n=2 gibi) p değeri sunulamamıştır. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartlarının sağlandığı durumda "Student's t Test";

sağlanmadığında ise “Mann Whitney-U testi” kullanıldı. Üç veya daha fazla grup karşılaştırması yapılırken Tek Yönlü Varyans Analizi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.6.Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmanın yapılabilmesi için Erzincan Üniversitesi Etik Kurulundan etik onayı alınmıştır (EK-1). Araştırma kapsamında hastaların haklarının korunması amacıyla, “Özerklik” ilkesine ve “Gizlilik ve Gizliliğin Korunması” ilkesine uyulmasına özen gösterilmiştir. Genel olarak ‘Zarar Vermeme/Yarar Sağlama’ etik ilkeleri yerine getirilmiştir.

3.7.Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği

Bu araştırmanın sınırlılığı araştırma yapılan Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve serviks kanseri taramasına katılma isteğini ifade eden kişilerle sınırlanmıştır. Çalışma HPV pozitif ve HPV negatif hastaların üzerinde yapıldığından araştırma sonuçları bu gruba genellenebilir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 41 (%50) hasta ve 41 (%50) kontrol grubu olmak üzere 82 kişi yer almıştır. Servikal konizasyon ile alınan dokular anlatılan metodlar ile incelenmiştir. Tüm popülasyon (%100) evli kişilerden oluşmuştur.

4.1.Osteopontin Değerlerine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grupları arasında OPN değerleri kıyaslandığında hasta grubu 31.55 ortalama değeri ile daha yüksek OPN değerine sahiptir. Hasta ve kontrol grupları arası OPN değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve farklıdır (p=0.048) (Tablo. 3).

Tablo.3 Hasta ve Kontrol Gruplarında OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Grup	OPN ng/ml	Hasta	41	31.55	7.11	31.38	14.25	49.74	0.048
		Kontrol	41	28.81	5.44	29.42	16.78	39.60	

4.2.Yaşa İlişkin Bulgular

41 kişilik hasta grubunda, 32 kişi (%78) 35 yaş üzerinde iken, 9 kişi (%22) 35 yaş ve altıdır. Kontrol grubunda ise 38 kişi (%78) 35 yaş üzerinde iken, 3 kişi (%22)

35 yaş ve altıdır. Hasta grubun yaş ortalaması 43.88, kontrol grubunun ise 49.63 bulundu (Tablo.4).

Tablo.4 Hasta ve Kontrol Gruplarında Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Grup	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Hasta	43.88	9.2	43.00	30.00	63.00
Kontrol	49.63	10.3	47.00	24.00	73.00
Total	46.76	10.1	46.00	24.00	73.00

Hasta grubunda 35 yaş ve altı için OPN değeri ortalaması 31.80 iken 35 yaş üzeri için 31,54'dür. Yaş, OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.923$).

Kontrol grubunda 35 yaş ve altı için OPN değeri ortalaması 28.20 iken 35 yaş üzeri için 28.86'dır. Yaş, OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.843$).

35 yaş ve altında hasta ve kontrol gruplarında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,282$). Aynı şekilde 35 yaş üzerinde hasta ve kontrol gruplarında OPN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.095$) (Tablo.5).

Tablo.5 Yaşa ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	Kontrol	p
Yaş	≤35	n	9	3	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.80±6.43 34.30(23.63-44.13)	28.20±3.82 26.30(25.70-32.60)	0.282
	>35	n	32	38	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.54±7.25 31.35 (16.10-49.74)	28.86±5.58 29.45(16.80-39.60)	0.095
		p	0.923	0.843	

4.3.Çalışma Durumuna İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarında, 8 kişinin (%9.8) çalıştığı, 74 kişi (%90.2) ev hanımı olduğu görüldü. Ev hanımı ve çalışanlar arasında OPN değerleri kıyaslandığında ev hanımları daha yüksek OPN değerine sahiptir. Ev hanımı ve çalışanlar arasında OPN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.950) (Tablo.6).

Tablo.6 Çalışma Durumuna Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Çalışma durumu	OPN ng/ml	Ev hanımı	74	30.26	6.22	29.78	14.25	49.74	0.950
		Çalışan	8	29.43	8.68	30.27	16.78	41.00	

Hasta grubunda çalışanlar için OPN değeri ortalaması 36.14 iken ev hanımlarında 31.06 bulundu. Çalışma durumu OPN ortalamasını etkilemeyip, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.122$).

Kontrol grubunda çalışanlar için OPN değeri ortalaması 22.73 iken ev hanımlarında 29.47'dir. Çalışma durumu OPN ortalamasını etkilemiştir, değerler istatistiksel olarak farklıdır ($p=0.043$).

Ev hanımlarında hasta ve kontrol gruplarında OPN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.274$). Çalışanlarda ise hasta ve kontrol gruplarında OPN ortalama değeri istatistiksel olarak farklıdır ($p=0.029$) (Tablo.7).

Tablo.7 Çalışma Durumuna ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

		Hasta	Kontrol	p	
Çalışma durumu	Ev hanımı	n	37	37	0.274
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-max)	31.06± 7.21 31.32(14.25-49.74)	29.47± 5.02 29.48(18.49-39.60)	
	Çalışan	n	4	4	0.029
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	36.14±4.29 36.26 (31.05-40.98)	22.73± 6.13 22.32(16.78-29.50)	
	p		0.122	0.043	

4.4.Doğum Şekline İlişkin Bulgular

Tüm populasyondan 1 kişi (%1.2) doğum yapmamışken; doğum yapan 81 kişiden 62 kişi normal doğum (%76.5), 19 kişi (%23.5) sezaryen doğum yapmıştır. Hasta grubunun %80.5'i normal, kontrol grubunun %19.5'i sezaryen doğum yapmıştır.

Normal ve sezaryen doğum arasında OPN değerleri kıyaslandığında normal doğum 30,58 ortalama değeri ile daha yüksek OPN değerine sahiptir. Normal ve sezaryen doğum OPN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.371) (Tablo. 8).

Tablo.8 Doğum Şekline Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Doğum Şekli	OPN ng/ml	Normal Doğum	62	30.58	6.44	29.86	14.25	49.74	0.371
		Sezaryen Doğum	19	29.10	6.57	29.41	16.78	42.67	

Hasta grubunda normal doğum yapanlar için OPN değeri ortalaması 32.12 iken sezaryen doğum yapanlarda 29.21 bulundu. Doğum şekli, OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.304$).

Kontrol grubunda normal doğum yapanlarda OPN değeri ortalaması 28.84 iken sezaryen doğum yapanlarda 29.03 bulundu. Doğum şekli, OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.922$). Normal doğum yapanlarda hasta grubunda OPN değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.044$). Sezaryen doğum yapanlarda ise OPN değerleri benzerdir ($p=0.840$) (Tablo.9).

Tablo.9 Doğum Şekline ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	Kontrol	p
Doğum Şekli	Normal Doğum	n	33	29	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.12± 7.12 32.23(14.25-49.74)	28.84± 5.14 29.36(18.49-39.60)	0.044
	Sezaryen Doğum	n	8	11	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	29.21± 6.99 26.99(22.57-42.68)	29.03± 6.60 30.50(16.78-38.07)	0.840
	p			0.304	0.922

4.5.Hastalık Öyküsüne İlişkin Bulgular

28 kişinin (%34.1) hastalık öyküsü bulunurken (hipertansiyon, astım, diabetes mellitus, meme CA gibi), 54 kişinin (%65.9) bulunmamaktadır. Hasta grubunun %68.3'ünün hastalık öyküsü yokken, %31.7'sinin vardır. Kontrol grubunun %63.4'ünün hastalık öyküsü yokken, %36.6'sının vardır.

Hastalık öyküsü olanlar ile olmayanların OPN değerleri kıyaslandığında olmayanlar 30.61 ile daha yüksek OPN değerine sahiptir. İki grup arasında OPN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.429) (Tablo. 10).

Tablo.10 Hastalık Öyküsüne Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Hastalık Öyküsü	OPN ng/ml	Var	28	29.36	5.85	29.98	14.25	39.99	0.429
		Yok	54	30.61	6.73	29.69	16.78	49.74	

Hasta grubunda diğer hastalık öyküsü olanların OPN değeri ortalaması 28.66 iken olmayanların 32.9 bulunmuştur. Diğer hastalık öyküsü OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.076$).

Kontrol grubunda hastalık öyküsü olanların OPN değeri ortalaması 29.96 iken olmayanların 28.15 bulunmuştur. Diğer hastalık öyküsü OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.310$).

Hastalık öyküsü olmayanlarda, hasta grubunda OPN değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır

($p=0.008$). Hasta öyküsü olanlarda ise gruplarda OPN değerleri benzerdir ($p=0.569$) (Tablo.11).

Tablo.11 Hastalık Öyküsüne ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	Kontrol	p	
Hastalık Öyküsü	Yok	n	28	26		
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.90± 6.80 33.01(22.57-49.74)	28.15± 5.84 28.33(16.78-39.60)	0.008	
	Var	n	13	15		
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	28,66± 7.15 28.78 (14.25-39.99)	29.96± 4.64 30.22(18.49-38.07)	0.569	
	p			0.076	0.310	

4.6.Operasyon Yöntemine İlişkin Bulgular

Operasyon yöntemi olarak 38 kişiye (%46.3) Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingo-ooferektomi (TAH-BSO), 7 kişiye (%8.5) LEEP, 37 kişiye (%45.1) servikal biyopsi uygulanmıştır.

Operasyon yöntemleri arasında LEEP 31.74 ile en yüksek OPN ortalama değerine sahiptir. TAH-BSO için ortalama değer 29.26, servikal biyopsi için 30.83 bulunmuştur. Operasyon yöntemleri arasında OPN değerleri benzerdir ($p=0.443$) (Tablo.12).

Tablo.12 Operasyon Yöntemleri Arasında OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sap	Medyan	Min.	Max.	p
Op. Yönt.	OPN ng/ml	TAH-BSO	38	29.26	6.41	29.42	16.78	49.74	0.443
		LEEP	7	31.74	5.55	32.23	23.41	39.99	
		Servikal Biyopsi	37	30.83	6.64	30.49	14.25	44.13	

Hasta grubunda operasyon yöntemi olarak TAH-BSO uygulananlarda OPN değeri ortalaması 36.25, LEEP uygulananlarda 32.00, servikal biyopsi uygulananlarda 30.86 bulundu. Operasyon yöntemi OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler benzerdir ($p=0.366$).

Kontrol grubunda operasyon yöntemi olarak TAH-BSO uygulananlarda OPN değeri ortalaması 28.44, LEEP uygulananlarda 30.22, servikal biyopsi uygulananlarda 30.69 bulundu. Operasyon yöntemi OPN ortalamasını etkilememiştir fakat LEEP-kontrol grubunda 1 kişi olduğu için istatistiksel test uygulanamamıştır. TAH-BSO yöntemi ile operasyonda hasta ve kontrol gruplarında OPN değerleri

değişmemiştir ($p=0.092$). Benzer şekilde servikal biyopside hasta ve kontrol gruplarında OPN değerleri değişmemiştir ($p=0.825$) (Tablo.13).

Tablo.13. Operasyon Yöntemine ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	Kontrol	p
Oper. Yönt.	TAH-BSO	n	4	34	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	36.25 ± 9.59 34.05 (27.15-49.74)	28.44 ± 5.58 29.14 (16.78-38.49)	0.092
	LEEP	n	6	1	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.00 ± 6.03 33.40 (23.41-39.99)	30.22 ± 0 30.22 (30.22-30.22)	-
	Servikal Bivopsi	n	31	6	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	30.86 ± 6.97 31.05 (14.25-44.13)	30.69 ± 5.07 29.96 (25.74-39.60)	0.825
p			0.366	-	

4.7.HPV Tipine İlişkin Bulgular

HPV pozitif 41 hastanın 28'inde (%68.3) yüksek riskli HPV tipi, 2'sinde (%4.9) olası yüksek riskli HPV tipi, 1'inde (%2.4) düşük riskli HPV tipi, 10'unda ise (%24.4) HPV diğer tipler saptandı.

Yüksek riskli HPV tipi içerenler için 32.49 ile OPN değeri ortalaması diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Olası yüksek riskli HPV tipi içerenler için 31.63, düşük riskli HPV tipi içerenler için 31.38 ve diğer pozitif tipi içerenler için ise 28.94 bulunmuştur. Sayı az olduğundan p değeri verilememiştir (Tablo.14).

Tablo.14 HPV Tipine göre Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Hasta				p
HPV Tipi	Yüksek	n	28	-
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.49± 7.74 33.35(14.25-49.74)	
	Olası Yüksek	n	2	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.63± 11.40 31.63 (23.56-39.69)	
	Düşük	n	1	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.38±0 31.38(31.38-31.38)	
	Diğer	n	10	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	28.94± 4.5 (22.57-38.12)	

4.8. Operasyon Öncesi Patolojisine İlişkin Bulgular

Hasta grubunda operasyon öncesi patoloji araştırmasında 36 kişi (%87.8) normal, 5 kişide ise anormal patoloji (%12.2) bulunmuştur. Bu 5 kişinin 2'sinde (%4.9) ASCUS, 2'sinde (%4.9) LGSIL) ve 1'inde (%2.4) enfeksiyon görülmüştür.

Normal patoloji için OPN değeri ortalaması 32.11, ASCUS görülenler için 30.30, LGSIL görülenler için 24.90, enfeksiyon görülenler için ise 27.28 bulunmuştur. Sayı az olduğundan p değeri verilememiştir (Tablo.15).

Tablo.15 Operasyon Öncesi Patoloji için Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	p
Operasyon Öncesi Patoloji	Normal	n	36	-
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.11± 7.34 32.51(14.25-49.74)	
	ASCUS	n	2	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	30.30± 3.55 30.30 (27.79-32.82)	
	LGSİL	n	2	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	24.90± 1.79 24.90(23.63-26.16)	
	Enfeksiyon	n	1	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	27.28±0 27.28(27.28-27.28)	

Normal ve anormal patoloji olarak genel bakıldığında da operasyon öncesi patolojiler OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler benzerdir (p=0.181) (Tablo.16).

Tablo.16 Operasyon Öncesi Patolojinin (Normal-Anormal) Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	p
Operasyon Öncesi Patoloji (Normal-Anormal)	Normal	n	36	0.181
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32,11±7,34 32.51(14.25-49.74)	
	Anormal	n	5	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	27.54± 3.36 27.28 (23.63-32.82)	

4.9.Operasyon Sonrası Patolojisine İlişkin Bulgular

Operasyon sonrası patolojilerde 36 kişide (%87.8) normal bulgular, 5 kişide (%12,2) anormal bulgular görülmüştür. Bu 5 kişiden 2 kişide (%4.9) CIN-1, 2 kişide (%4.9) CIN-2, 1 kişide ise ciddi servikal intraepitelyal neoplazi CIN-3 bulunmuştur.

Normal patoloji görülen hastalarda OPN değeri ortalaması 32.03, CIN-1 görülenlerde 29.25, CIN-2 görülenlerde 29.42, CIN-3 görülenlerde 23.41'dir. Sayı az olduğundan p değeri verilememiştir (Tablo.17).

Tablo.17 Operasyon Sonrası Patolojisine Göre Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

				p
Hasta				
Operasyon Sonrası Patoloji	CIN 1	n	2	-
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	29.25± 7.95 29.25(23.63-34.87)	
	CIN 2	n	2	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	29.42± 2.30 29.42 (27.79-31.05)	
	CIN 3	n	1	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	23.41± 0 23.41(23.41-23.41)	
	Normal	n	36	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.03± 7.29 32.51(14.25-49.74)	

Normal ve anormal patoloji olarak genel bakıldığında da operasyon sonrası patolojiler OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.258) (Tablo.18).

Tablo.18 Operasyon Sonrası Patolojiye Göre (Normal-Anormal) Hasta Grubunda OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

		Hasta		p
Operasyon Öncesi Patoloji (Normal- Anormal)	Normal	n	36	0.258
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	32.03± 7.29 32.51(14.25-49.74)	
	Anormal	n	5	
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	28.15± 4.91 27.79 (23.41-34.87)	

4.10.Gravida ve Pariteye İlişkin Bulgular

Toplamda 67 kişi 3 ve üzerinde; 14 kişi 3'ün altında gebelik yaşamıştır.

Gravida sayısı OPN değerlerini etkilememiştir (p=0.155) (Tablo.19).

Tablo.19 Gravida Sayısına Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Gravida	OPN ng/ml	≥3	67	29.77	6.50	29.50	14.25	49.74	0.155
		<3	14	32.48	5.98	32.41	22.56	42.67	

Hasta grubundaki kişilerden 34 tanesi 3 ve üzerinde; 7 tanesi ise 3'ün altında gebelik yaşamıştır. Kontrol grubunda 33 kişi 3 ve üzerinde; 7 kişi 3'ün altında gebelik yaşamıştır. Hasta grubunda 3 ve üzeri gebelik yaşayanlar için OPN değeri ortalaması 31.13 iken 3'ün altında gebelik yaşayanlarda 33.62 bulunmuştur. Gravida sayısı OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler benzerdir ($p=0.405$). Kontrol grubunda 3 ve üzeri gebelik yaşayanlar için OPN değeri ortalaması 28.37 iken 3'ün altında gebelik yaşayanlarda 31.34 bulunmuştur. Gravida sayısı OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler benzerdir ($p=0.197$). Üç ve üzeri gebelik yaşayanlarda hasta grubunda OPN değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve değerler benzerdir ($p=0,082$). Üçün altında gebelik yaşayanlarda da OPN değerleri benzerdir ($p=0,498$) (Tablo.20).

Tablo.20 Gravida Sayısına ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

		Hasta	Kontrol	p	
Gravida	≥3	n	34	33	0.082
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.13± 7.25 31.18(14.25-49.74)	28.37± 5.38 29.41(16.78-38.49)	
	<3	n	7	7	0.498
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	33.62± 6.44 33.47 (22.56-42.67)	31.34± 5.73 30.75(25.48-39.60)	
	p		0.405	0.197	

Toplamda 57 kişinin 3 ve üzerinde doğumla sonlanan gebeliği; 24 kişinin ise 3'ün altında doğumla sonlanan gebeliği olmuştur. Parite sayısı OPN değerlerini etkilememiştir ($p=0,460$) (Tablo.21).

Tablo.21 Parite Sayılarına Göre OPN'nin İstatistiksel Değerleri

		Grup	n	Ort.	Std. Sapma	Medyan	Min.	Max.	p
Parite	OPN ng/ml	≥ 3	57	29.90	6.51	29.58	14.25	49.74	0.460
		< 3	24	31.06	6.39	31.49	18.60	42.67	

Hasta grubundaki kişilerden 26 tanesinin 3 ve üzerinde; 15 tanesinin ise 3'ün altında doğumla sonlanan gebeliği olmuştur. Kontrol grubunda, 31 kişinin 3 ve üzerinde; 9 kişinin ise 3'ün altında doğumla sonlanan gebeliği olmuştur.

Hasta grubunda 3 ve üzeri doğumla sonlanan gebelik yaşayanlar için OPN değeri ortalaması 31.99 iken 3'ün altında doğumla sonlanan gebelik yaşayanlarda 30.80 bulunmuştur. Parite sayısı OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.613$).

Kontrol grubunda 3 ve üzeri doğumla sonlanan gebelik yaşayanlar için OPN değeri ortalaması 28.13 iken 3'ün altında doğumla sonlanan gebelik yaşayanlarda 31.49 bulunmuştur. Parite sayısı OPN ortalamasını etkilememiştir, değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.107$).

3 ve üzeri doğumla sonlanan gebelik yaşayanlarda hasta grubunda OPN değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.025$).

3'ün altında doğumla sonlanan gebelik yaşayanlarda ise OPN değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.804$) (Tablo.22).

Tablo22. Parite Sayısına ve Gruba Göre OPN Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

			Hasta	Kontrol	p
Parite	≥3	n	26	31	0.025
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	31.99± 7.16 31.35(14.25-49.74)	28.13± 5.42 29.41(16.78-38.49)	
	<3	n	15	9	0.804
		Ort ± Std. Sapma Medyan(Min-Max)	30.80± 7.19 32.23 (18.60-42.67)	31.49± 5.15 30.75(25.48-39.60)	
		p	0.613	0.107	

5. TARTIŞMA

HPV ile ilişkili serviks kanseri dünya üzerinde kadınlarda görülen kanserler arasında ikinci sıradadır ve HPV ile ilişkili serviks kanseri, diğer kanser türlerinden daha genç yaş gruplarında başlangıç eğilimi sergilemektedir (171).

Hastalığın oluşumunu ve ilerlemesini önceden tahmin etmeye yönelik parametreler bulunmadığından serviks kanseri, kadın hastalar için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (172). Bu nedenle HPV ilişkili serviks kanserinin erken teşhisi, tanısı ve erken tedavisi büyük önem taşımaktadır (18).

Serviks kanseri, “önlenebilir” bir kanser tipi olması sebebiyle prekürsör lezyonlar tespit edilip invaziv kanser oluşumu önlenmektedir. Tanı yöntemleri sayesinde hem hastalığın insidansı hem de serviks kanserine bağlı ölümler azaltılabilmektedir (70).

Klinik istatistiklere göre, serviks kanserli hastaların %80'i invazyon ya da metastaz nedeniyle ölmektedir (173). HPV enfeksiyonlarının önceden teşhisi; invaziv kanser oluşumunun önlenmesi belirlenen hedeflerin en başında gelmektedir (171).

Tümör hücreleri ve mikroçevresi, tümör oluşumu ve ilerlemesi esnasında birbirini karşılıklı olarak etkiler. Tümör mikroçevresi, ekstraselüler matriks ile birlikte fibroblastlar, vasküler ve düz kas hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli tümör

dışı hücre tiplerinden oluşur. Bir tümörün varlığı, bağışıklık ve endotelial hücrelerde dahil olmak üzere stromal değişikliklere yol açar. Bu hücreler büyüme ve matriks yenileme faktörlerini salgılar ve tümör büyümesi ve metastazını ilerletmek için anjiyogenez ve lenfanjiyogenezini destekler. OPN'nin tümör, inflamatuvar ve stromal hücreler de dahil olmak üzere tümör mikroçevresinde bulunan birçok hücre tarafından üretildiği uzun zamandır bilinmektedir; ancak tümör büyümesi, ilerlemesi ve tümör mikroçevresine katkıları hala tam olarak anlaşılamamıştır (174).

OPN, hücrel adezyon ve kemotaksise, makrofaj-aracılı interlökin-10'un baskılanmasına, apoptozun engellenmesine ve tümör hücrelerinin bağımsız büyümesine aracılık eder (175). DNA fragmantasyonunu inhibe eder ve anti-apoptotik protein Bcl-xl'in ekspresyonunu uyarır. Bu çeşitli kanserlerde neoplastik dönüşüm teşviki ve apoptoz inhibisyonu için OPN'nin potansiyel rolü olduğunu göstermektedir (176).

OPN, bazı tümörlerin metastaz potansiyelini ölçmede çok önemli rol oynamaktadır (165). OPN, in vitro olarak hücre proliferasyonu, göçü ve ekstrasellüler matriks invazyonunu indükleyip, tümör progresyonu ve metastaza katkıda bulunabilmektedir (167).

Bir dizi çalışma da, tümör hücrelerinin in vivo OPN sentezleyebildiğini ortaya koymuştur. Tümör hücrelerinde OPN ekspresyonu göğüs kanseri, prostat, kolon, mide, karaciğer, akciğer, mezotelyomalar, skuamöz hücreli karsinomlar, karsinomlar, sarkomlar ve multipl miyelom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde gösterilmiştir (174).

Bununla birlikte, servikal kanserde OPN ekspresyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (177).

Leung ve ark. (178) , 2016 yılında yaptıkları çalışmada, serviks kanseri tanısı almış 33 hastanın (27 skuamöz hücreli karsinom, 6 adenokarsinom) preoperatif plazma ve serum örneklerinde ve 147 servikal kanser hastası (40'ı evre I, 55'i Evre II, 52'si evre III-IV) ve 31 sağlıklı bireyin plazma örneğinde ve 32 serum örneğinde mAb 659 OPN-O-GST inhibisyon ELISA yöntemi ile OPN varlığını araştırmışlar. 33 hastanın plazma örneğinde (612 \pm 106 ng/mL) 31 sağlıklı gönüllünün plazma örneklerine (409 \pm 56 ng/mL) kıyasla anlamlı derecede yüksek seviyede OPN pozitifliği saptamışlar (p<0.0001). Yine 33 kanser hastasının serum örneğinin (424 \pm 121 ng / mL) sağlıklı bireylerin serum örneğine (314 \pm 98 ng / mL) göre daha yüksek OPN düzeylerine sahip olduğunu bildirmişler (p = 0.0002). 147 serviks kanseri hastasının plazma örneği (560 \pm 211 ng / mL) sağlıklı bireylerin plazma örnekleriyle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiş (p = 0.0014). Daha da önemlisi, evre III-IV hastalarda OPN düzeyinin en yüksek bulunduğunu (614 \pm 210 ng / mL, 52 kişi, P = 0.0001) ve evre I'de ise en düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (473 \pm 110 ng / mL) 40 kişi, p = 0.5318).

Sakaguchi ve ark. (179), 2007 yılında yaptıkları çalışmada, servikal kanserli 40 olgunun 25'inde, metastatik lenf nodu kanser hücrelerinde ve lezyonunun stromal hücrelerinde OPN açısından, primer tümörden daha güçlü boyanma tespit etmişler. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile tanımlanan artmış OPN varlığını, sandviç immünoassay yöntemi sonuçları ile de tutarlı bulduklarını belirtmişler. Servikal

kanser örneklerinde belirgin OPN artışı olan 25 hastanın prognozu son derece zayıfken, OPN artışı olmayan 15 hastanın 24 aylık sağkalım oranının %67 olduğunu ortaya koymuşlar. OPN'in lenf nodu metastazına ve ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ve metastatik lezyondaki OPN seviyesinin uterus servikal kanserlerinde prognostik bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir.

Bununla birlikte, servikal kanserde OPN salınımı ve sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Cho ve ark. (177), 2008 yılında yaptığı çalışmada, OPN ile sağkalım arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. 81 servikal kanser hastasının, 34 karsinoma in situ, 283 sağlıklı bireyin plazma OPN düzeyini, ticari olarak temin edilebilen katı fazlı sandviç ELISA testi ile ölçmüşler. Plazma OPN düzeyinin kaynağını belirlemek için 97 servikal kanser olgusundan ve 22 sağlıklı kişiden doku immünohistokimyasal boyaması yapmışlar. Yaş, tümör boyutu ve tümör evresi bazında immün boyama skorlarında anlamlı bir farklılık bulunmazken, ancak daha yüksek skorların ($3.0 < \text{puan} \pm 6.0$) genel sağkalım ($p = 0.002$) ile anlamlı olarak korele olduğunu bildirmişler ($p = 0.033$). Serviks kanserli kadınlarda plazma OPN düzeyleri (ortalama 355.8 ng/ml) karsinoma in situ (ortalama: 185 ng/ml) ve sağlıklı kontrollerden (ortalama 100 ng/ml) ($P < 0.001$) daha yüksek bulunmuş ($p < 0.001$). Servikal kanser hastalarında OPN düzeyleri tümör büyüklüğü ($p = 0.008$) ve tümör evresi ($p < 0.001$) ile korele idi. Yüksek plazma OPN düzeyleri (> 215.5 ng/ml) de hastalısız sağkalım ile korele idi ($p = 0.038$). Plazma OPN seviyelerinin serviks kanseri için bir tanı ve prognostik biyobelirteç olarak potansiyel olarak yararlı olduğunu belirtmişlerdir.

Song ve ark. (180), ise OPN salınımı ve sağkalım arasında önemli bir korrelasyon olmadığını bildirmiştir. 2009 yılında yaptıkları çalışmada, parafine gömülmüş 68 normal serviks, 55 karsinoma in situ ve 52 invaziv servikal kanser dokusunda OPN ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak analiz etmişler. 68 normal dokunun 2'sinde (%2.9), 55 karsinoma in situ dokusunun 43'ünde (%78.2) ve 52 kanser dokusunun 46'sında (%88.4) osteopontin ekspresyonu saptamışlar. OPN'nin normal servikal dokuya göre invaziv servikal kanser dokularında daha fazla eksprese edildiğini, OPN'nin servikal kanser tanısı için potansiyel olarak yararlı olabileceğini ve OPN ekspresyonunun karsinojenez ve serviks kanseri invazyonu ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

HPV pozitif ve HPV negatif serviks dokularında OPN düzeyinin araştırıldığı tek çalışma bulunmaktadır. Bao ve ark. (132), 2015 yılında yaptıkları çalışmada, 33 servikal squamöz hücre karsinomu, 23 serviks adenokarsinomu, 18 HGSIL (CIN-2, CIN-3 ve karsinoma in situ), 11 LGSIL (CIN-1) olmak üzere 90 serviks kanseri dokusunda, HPV varlığını polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile OPN düzeyini ise immünohistokimyasal yöntemle araştırmışlar. OPN'nin ekspresyonunun HPV pozitif servikal tümör dokularda, HPV negatiflere kıyasla daha yüksek olduğunu, OPN ekspresyonunun HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu ve HPV enfeksiyonunun tümör metastazı üzerindeki etkilerine OPN'nin de dahil olduğunu bildirmişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HPV pozitif ve HPV negatif servikal dokularda OPN varlığının araştırılması ve HPV tipleri ve servikal patoloji ile OPN düzeyi arasındaki ilişkinin ortaya konması amacıyla 41 hasta ve 41 kontrol grubu olmak üzere 82 kişi çalışmaya dahil edildi. Tüm servikal örnekler, 13 yüksek riskli HPV genotipinin (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) varlığı veya yokluğu açısından digene® HC2 High-Risk HPV DNA Testi (Qiagen, Gaithersburg, MD, ABD) ile üretici firma önerileri doğrultusunda analiz edildi. Servikal örnekler histopatoloji için hematoksilin-eozin ile boyanarak, patoloji sonuçları, servikal lezyon sınıflandırma kriterlerine göre CIN-1-2-3 ve invaziv servikal kanser (ICC) olarak sınıflandırıldı. Doku OPN düzeyleri insan OPN ELISA kiti ile araştırıldı.

HPV pozitif 41 hastamızın 28'inde (%68.3) yüksek riskli HPV tipi, 2'sinde (%4.9) olası yüksek riskli HPV tipi, 1'inde (%2.4) düşük riskli HPV tipi, 10'unda ise (%24.4) HPV diğer tipler saptanmıştır.

Yüksek riskli HPV tipi içerenler için 32.49 ile OPN değeri ortalaması diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Olası yüksek riskli HPV tipi içerenler için 31.63, düşük riskli HPV tipi içerenler için 31.38 ve diğer pozitif tipi içerenler için ise 28.94 bulunmuştur. Sayılar yeterli olmadığından istatistiksel hesaplamalar yapılamamıştır.

Operasyon sonrası patolojilerde 36 kişide (%87.8) normal bulgular, 5 kişide (%12,2) anormal bulgular görülmüştür. Bu 5 kişiden 2 kişide (%4.9) CIN-1, 2 kişide (%4.9) CIN-2, 1 kişide ise CIN-3 bulunmuştur.

Normal patoloji görülen hastalarda OPN değeri ortalaması 32.03, CIN-1 görülenlerde 29.25, CIN-2 görülenlerde 29.42, CIN-3 görülenlerde 23.41 bulunmuştur. Sayılar yeterli olmadığından istatistiksel hesaplamalar yapılamamıştır.

41 kişilik hasta ve 41 kişilik kontrol grupları arasında OPN değerleri kıyaslandığında HPV pozitif hasta grubumuz 31,55 ortalama değeri ile HPV negatif kontrol grubuna göre daha yüksek OPN değerine sahip bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arası OPN değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve farklı sonuçlar vermiştir ($p=0.048$). Bu da daha önceki çalışmalarda belirtilen HPV pozitifliği ve OPN düzeyi arasındaki doğru orantılı ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda HPV pozitif 41 hastadan sadece 5'inde CIN saptanması çalışmamızın kısıtlayıcı yanını oluşturmaktadır. OPN düzeyi HPV pozitif hastalarda yüksek bulunmasına rağmen, daha geniş sayıda örnekleme, daha fazla sayıda anormal bulgulara sahip hasta gruplarında (servikal intraepitelyal neoplazi, serviks kanseri gibi) yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Löning, M., Gissmann, L., Diedrich, K., Friese, K., Kreienberg, R. ve Hillemans, P. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *Dtsch Arztebl*, 104(41), 2806–2810.
- 2.Şahiner, F. ve Gümral, R. (2012). Human Papillomavirüs enfeksiyonları ve ilişkili kanserler. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 17(3), 93-102.
- 3.Ciuffo, G. (1907). Innesso positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol*, 48(1), 12-17.
- 4.Lewandowsky, F. ve Lutz, W. (1922). Ein Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (Epidermodysplasia verruciformis). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 141(2), 193-203.
- 5.Zur Hausen, H. (2008). Papillomaviruses—to vaccination and beyond. *Biochemistry (Moscow)*, 73(5), 498-503.
- 6.Garcea, R.L. ve DiMaio, D. (2007). *The Papillomaviruses*. Springer Science Business Media, LLC.
- 7.De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U. ve zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.
- 8.Burd, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 1-17.
- 9.Zur Hausen, H., Fox, J. G., Wang, T. C. ve Parsonnet, J. (2006). *Infections causing human cancer* (pp. 1-517). Weinheim: Wiley-VCH.

10. Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V. ve diğeri. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 518-527.
11. Papovavirus. (t.y.). Erişim: 1 Jan 2016, <https://en.wikipedia.org/wiki/Papovavirus>.
12. Clifford, G. M., Smith, J. S., Aguado, T. ve Franceschi, S. (2003). Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 89(1), 101-105.
13. Farzan, S. F., Waterboer, T., Gui, J., Nelson, H. H., Li, Z., Michael, K. M. ve diğeri. (2013). Cutaneous alpha, beta and gamma human papillomaviruses in relation to squamous cell carcinoma of the skin: a population- based study. *International journal of cancer*, 133(7), 1713-1720.
14. Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews cancer*, 2(5), 342-350.
15. Schiffman, M. ve Castle, P. E. (2003). Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 127(8), 930-934.
16. Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 110(5), 525-541.
17. Kubar, A. (2006). Papillomavirusların genel özellikleri. *XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı*, 231-233.
18. Avcı, G. A. ve Bozdayı, G. (2008). İnsan Papilloma Virüsü. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, (3), 136-144.

- 19.Morshed, K., Polz-Gruszka, D., Szymański, M. ve Polz-Dacewicz, M. (2014). Human papillomavirus (HPV)–structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngologia Polska*, 68(5), 213-219.
- 20.Choi, Y. J. ve Park, J. S. (2015). Clinical significance of human papillomavirus genotyping. *Journal of gynecologic oncology*, 27(2), 21.
- 21.Stanley, M. (2010). Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*, 117(2), 5-10.
- 22.Ramael, M., Gudleviciene, Z. ve Didziapetriene, J. (2004). Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. *ACTA Med Lituanica*, 11(3), 1-7.
- 23.Luhn, P. ve Wentzensen, N. (2013). HPV-based tests for cervical cancer screening and management of cervical disease. *Current obstetrics and gynecology reports*, 2(2), 76-85.
- 24.Hafkamp, H. C., Manni, J. J. ve Speel, E. J. (2004). Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta oto-laryngologica*, 124(4), 520-526.
- 25.Hebner, C. M. ve Laimins, L. A. (2006). Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Reviews in medical virology*, 16(2), 83-97.
- 26.Gnanamony, M., Peedicayil, A. ve Abraham, P. (2007). An overview of human papillomaviruses and current vaccine strategies. *Indian journal of medical microbiology*, 25(1), 10-17.
- 27.Longworth, M. S. ve Laimins, L. A. (2004). Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiology and molecular biology reviews*, 68(2), 362-372.

- 28.Gülçin, A. L. P. (2012). İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. *Mikrobiyol Bul*, 46(3), 507-515.
- 29.Hebner, C. M. ve Laimins, L. A. (2006). Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Reviews in medical virology*, 16(2), 83-97.
- 30.Yim, E. K. ve Park, J. S. (2005). The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 37(6), 319-324.
- 31.Thomison, J., Thomas, L. K. ve Shroyer, K. R. (2008). Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Human pathology*, 39(2), 154-166.
- 32.Kubbutat, M. H. Ve Vousden, K. H. (1996). Role of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced anogenital malignancies. In *Seminars in Virology*, 7(5), 295-304.
- 33.Howley, P. M. (1983). The molecular biology of papillomavirus transformation. Warner-Lambert Parke-Davis Award Lecture. *The American journal of pathology*, 113(3), 414-421.
- 34.Hamid, N. A., Brown, C. ve Gaston, K. (2009). The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins. *Cellular and molecular life sciences*, 66(10), 1700-1717.
- 35.Şahiner, F. ve Şener, K. (2013). Human Papilloma Virüs Enfeksiyonları, Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(6), 715-722.

36. Arbyn, M., Tommasino, M., Depuydt, C. ve Dillner, J. (2014). Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer?. *The Journal of pathology*, 234(4), 431-435.
37. Stanley, M. A., Pett, M. R. ve Coleman, N. (2007). HPV: from infection to cancer. *Biochemical Society Transactions*, 35(6), 1456–1460.
38. Milde-Langosch, K., Riethdorf, S. ve Löning, T. (2000). Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Archiv*, 437(3), 227-233.
39. Stubenrauch, F. ve Laimins, L. A. (1999). Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. In *Seminars in cancer biology*, 9(6), 379-386.
40. Cheng, S., Schmidt-Grimminger, D. C., Murant, T., Broker, T. R. ve Chow, L. T. (1995). Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes & development*, 9(19), 2335-2349.
41. Münger, K. (2002). The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci*, 7, 641-649.
42. Arvas, M. ve Gezer, A. *Servikal Karsinogeneziste HPV'nin Rolü* (Bölüm 5). Eds.: Arvas M, Gezer A. In: *Genital HPV*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007. p. 29-39.
43. Frazer, I. H. (2004). Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Reviews Immunology*, 4(1), 46-55.
44. Jo, H. ve Kim, J. W. (2005). Implications of HPV infection in uterine cervical cancer. *Cancer Ther*, 3(41), 419-434.

- 45.IP, Z. (2006). Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37(1), 21-34.
- 46.Güner, H. ve Taşkıran, Ç. (2007). Serviks Kanseri Epidemiyolojisi Ve Human Papilloma Virüs. *Turk J Obstet Gynecol*, 4(1), 11-19.
- 47.Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 445(1-2), 21-34.
- 48.Grce, M. ve Mravak-Stipetić, M. (2014). Human papillomavirus-associated diseases. *Clin Dermatol*. 32(2), 253-258.
- 49.Pirog, E. C., Lloveras, B., Molijn, A., Tous, S., Guimerà, N., Alejo, M. ve diğerleri. (2014). HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Modern Pathology*, 27(12), 1559-1567.
- 50.Zekri, A. R., Bahnassy, A. A., Seif-Eldin, W. M., Alam, H. E. D., Madbouly, M. S., Zidan, A. Z. ve diğerleri. (2006). Role of human papilloma virus (HPV) in common and genital warts and its relation to P53 expression. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 18(2), 117-124.
- 51.Cardoso, J. C. ve Calonje, E. (2011). Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 20(3), 145-154.
- 52.Sterling, J. C., Handfield-Jones, S. ve Hudson, P. M. (2001). Guidelines for the management of cutaneous warts. *British Journal of Dermatology*, 144(1), 4-11.
- 53.Ljubojevic, S. ve Skerlev, M. (2014). HPV-associated diseases. *Clin Dermatol*, 32(2), 227-34.

54. Sterling, J. C. (2005). Human papillomaviruses and skin cancer. *Journal of clinical virology*, 32, 67-71.
55. Bennett, L. K. ve Hinshaw, M. (2009). Heck's disease: diagnosis and susceptibility. *Pediatric dermatology*, 26(1), 87-89.
56. Ozden, B., Gunduz, K., Gunhan, O. ve Ozden, F. O. (2011). A case report of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with PCR detection of human papillomavirus. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 10(4), 357-360.
57. Gogilashvili, K., Shonia, N. ve Burkadze, G. (2012). The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma. *Georgian Med News*, 213, 32-36.
58. Woodhall, S., Ramsey, T., Cai, C., Crouch, S., Jit, M., Birks, Y. ve diğerleri. (2008). Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sexually transmitted infections*, 84(3), 161-6.
59. Chow, E. P. ve Fairley, C. K. (2015). A second peak in genital warts in later life suggests that behavioural factors explain a second peak in human papillomavirus prevalence in older women. *Sex Health*, 12(4), 277-8.
60. Lacey, C. J. N., Woodhall, S. C., Wikstrom, A. ve Ross, J. (2013). 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(3), 263-70.
61. Luo, Z. Y., Chen, Q., Yang, H., Lin, M., Chen, C. Y., Yang, C. ve diğerleri. (2015). The Prevalence and Genotype of Human Papillomavirus from Patients with Genital Warts in Eastern Guangdong Province. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(14), 5675-5679.
62. Zekan, J., Petrovic, D., El-Safadi, S., Banovic, M., Hulina, D. ve Hrgovic, Z. (2013). A surgical approach to giant condyloma (Buschke-Löwenstein

- tumour) with underlying superficial vulvar carcinoma: A case report. *Oncology letters*, 5(2), 541-543.
- 63.Lowy, D. R. ve Schiller, J. T. (2012). Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer prevention research*, 5(1), 18-23.
- 64.Pista, A., de Oliveira, C. F., Lopes, C., Cunha, M. J. ve CLEOPATRE Portugal Study Groupa. (2013). Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(3), 500-506.
- 65.de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B. ve diğeri. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*, 11(11), 1048-1056.
- 66.Molijn, A., Jenkins, D., Chen, W., Zhang, X., Pirog, E., Enqi, W. ve diğeri. (2016). The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma. *International journal of cancer*, 138(2), 409-416.
- 67.Grice, M., Sabol, I. ve Milutin Gašperov, N. (2012). Burden and prevention of HPV related diseases: Situation in Croatia. *Periodicum biologorum*, 114(2), 175-186.
- 68.Bosch, F. X. ve de Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *JNCI Monographs*, 2003(31), 3-13.
- 69.Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R. ve Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30, 55-70.

70. Mishra, G. A., Pimple, S. A. ve Shastri, S. S. (2011). An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 32(3), 125-32.
71. Sawaya, G. F. ve Smith-McCune, K. (2016). Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol*, 127(3), 459-467.
72. Sadalla, J. C., Andrade, J. M. D., Genta, M. L. N. D. ve Baracat, E. C. (2015). Cervical cancer: what's new?. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 61(6), 536-542.
73. Miles, B., Safran, H. P. ve Monk, B. J. (2017). Therapeutic options for treatment of human papillomavirus-associated cancers-novel immunologic vaccines: ADXS11-001. *Gynecologic oncology research and practice*, 4(1), 10.
74. Smith, J. S., Backes, D. M., Hoots, B. E., Kurman, R. J. ve Pimenta, J. M. (2009). Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstetrics & Gynecology*, 113(4), 917-924.
75. Daling, J. R., Madeleine, M. M., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Carter, J. J., McKnight, B. ve diğerleri. (2002). A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology*, 84(2), 263-270.
76. Munoz, N., Castellsagué, X., de González, A. B. ve Gissmann, L. (2006). HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24, 1-10.
77. de Sanjosé, S., Bruni, L. ve Alemany, L. (2014). HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *La Presse Médicale*, 43(12), 423-428.

78. Antonsson, A., Spurr, T. P., Chen, A. C., Francis, G. D., McMillan, N. A., Saunders, N. A. ve diğerleri. (2011). High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *Journal of medical virology*, 83(12), 2157-2163.
79. Gilyoma, J. M., Rambau, P. F., Masalu, N., Kayange, N. M. ve Chalya, P. L. (2015). Head and neck cancers: a clinico-pathological profile and management challenges in a resource-limited setting. *BMC research notes*, 8(1), 772.
80. Shaikh, M. H., Khan, A. I., Sadat, A., Chowdhury, A. H., Jinnah, S. A., Gopalan, V. ve diğerleri. (2017). Prevalence and types of high-risk human papillomaviruses in head and neck cancers from Bangladesh. *BMC cancer*, 17(1), 792.
81. Bosch, F. X., Broker, T. R., Forman, D., Moscicki, A. B., Gillison, M. L., Doorbar, J. ve diğerleri. (2013). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 31, 1-31.
82. Maasland, D. H., van den Brandt, P. A., Kremer, B., Goldbohm, R. A. S. ve Schouten, L. J. (2014). Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC cancer*, 14(1), 187.
83. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E. ve diğerleri. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology*, 29(32), 4294-301.
84. Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F. ve Fakhry, C. (2015). Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3235-42.

- 85.Sano, D. ve Oridate, N. (2016). The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of clinical oncology*, 21(5), 819-826.
- 86.Psychogios, G., Alexiou, C., Agaimy, A., Brunner, K., Koch, M., Mantsopoulos, K. ve diğerleri. (2014). Epidemiology and survival of HPV- related tonsillar carcinoma. *Cancer medicine*, 3(3), 652-659.
- 87.Hernandez, B. Y., Goodman, M. T., Lynch, C. F., Cozen, W., Unger, E. R., Steinau, M. ve diğerleri. (2014). Human papillomavirus prevalence in invasive laryngeal cancer in the United States. *PloS one*, 9(12), e115931.
- 88.Syrjänen, S., Lodi, G., Von Bültzingslöwen, I., Aliko, A., Arduino, P., Campisi, G. ve diğerleri. (2011). Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral diseases*, 17(s1), 58-72.
- 89.Nielsen, H., Norrild, B., Vedtofte, P., Prætorius, F., Reibel, J. ve Holmstrup, P. (1996). Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 32(4), 264-270.
- 90.Szarka, K., Tar, I., Fehér, E., Gáll, T., Kis, A., Tóth, E. D. ve diğerleri. (2009). Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Molecular Oral Microbiology*, 24(4), 314-318.
- 91.Srinivasan, M., Taioli, E. ve Ragin, C. C. (2009). Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers—a meta-analysis. *Carcinogenesis*, 30(10), 1722-1728.
- 92.Giuliani, L., Favalli, C., Syrjanen, K. ve Ciotti, M. (2007). Human papillomavirus infections in lung cancer. Detection of E6 and E7 transcripts and review of the literature. *Anticancer research*, 27(4C), 2697-2704.

- 93.Syrjänen, K. J. (1980). Epithelial lesions suggestive of a condylomatous origin found closely associated with invasive bronchial squamous cell carcinomas. *Respiration*, 40(3), 150-160.
- 94.Trillo, A. ve Guha, A. (1988). Solitary condylomatous papilloma of the bronchus. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 112(7), 731-733.
- 95.Stremlau, A., Gissmann, L., Ikenberg, H., Stark, M., Bannasch, P. ve Hausen, H. Z. (1985). Human papillomavirus type 16 related DNA in an anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer*, 55(8), 1737-1740.
- 96.Gorgoulis, V. G., Zacharatos, P., Kotsinas, A., Kyroudi, A., Rassidakis, A. N., Ikonomopoulos, J. A. ve diğerleri. (1999). Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Human pathology*, 30(3), 274-283.
- 97.Storey, R., Joh, J., Kwon, A., Jenson, A. B., Ghim, S. J. ve Kloecker, G. H. (2013). Detection of immunoglobulin G against E7 of human papillomavirus in non-small-cell lung cancer. *Journal of oncology*, 2013, 240164.
- 98.Isa, S. I., Kurahara, Y., Yamamoto, S., Tamiya, A., Omachi, N., Asami, K. ve diğerleri. (2015). Molecular analysis of human papillomavirus in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncology letters*, 9(2), 927-929.
- 99.Zhai, K., Ding, J. ve Shi, H. Z. (2015). HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 63, 84-90.
- 100.Kitamura, T., Yogo, Y., Ueki, T., Murakami, S. ve Aso, Y. (1988). Presence of human papillomavirus type 16 genome in bladder carcinoma in situ of a patient with mild immunodeficiency. *Cancer research*, 48(24 Part 1), 7207-7211.

101. Gutiérrez, J., Jiménez, A., de Dios Luna, J., Soto, M. J. ve Sorlózano, A. (2006). Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. *The Journal of urology*, 176(6), 2474-2481.
102. Shigehara, K., Sasagawa, T., Kawaguchi, S., Nakashima, T., Shimamura, M., Maeda, Y. ve diğerleri. (2011). Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer*, 117(10), 2067-2076.
103. Barghi, M. R., Rahjoo, T., Borghei, M., Hosseini-Moghaddam, S. M., Amani, D. ve Farrokhi, B. (2012). Association between the evidence of human papilloma virus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses. *Archives of Iranian medicine*, 15(9), 572-4.
104. Marchionne, E., Perez, C., Hui, A. ve Khachemoune, A. (2017). Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol*, 92(1), 95-9.
105. Lohneis, P., Boral, S., Kaufmann, A. M., Lehmann, A., Schewe, C., Dietel, M. ve diğerleri. (2015). Human papilloma virus status of penile squamous cell carcinoma is associated with differences in tumour-infiltrating T lymphocytes. *Virchows Archiv*, 466(3), 323-331.
106. Rubin, M. A., Kleter, B., Zhou, M., Ayala, G., Cubilla, A. L., Quint, W. G. ve diğerleri. (2001). Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *The American journal of pathology*, 159(4), 1211-1218.
107. Miralles-Guri, C., Bruni, L., Cubilla, A., Castellsague, X., Bosch, F. X. ve De Sanjose, S. (2009). HPV prevalence and type distribution in penile carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 62(10), 870-8.

- 108.Steinau, M., Unger, E. R., Hernandez, B. Y., Goodman, M. T., Copeland, G., Hopenhayn, C. ve diğeri. (2013). Human papillomavirus prevalence in invasive anal cancers in the United States prior to vaccine introduction. *Journal of lower genital tract disease*, 17(4), 397-403.
- 109.Forslund, O., Iftner, T., Andersson, K., Lindelöf, B., Hradil, E., Nordin, P. ve diğeri. (2007). Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: Beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *Journal of Infectious Diseases*, 196(6), 876-883.
- 110.Feltkamp, M. C., Broer, R., di Summa, F. M., Struijk, L., van der Meijden, E., Verlaan, B. P. ve diğeri. (2003). Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer research*, 63(10), 2695-2700.
- 111.Karagas, M. R., Nelson, H. H., Sehr, P., Waterboer, T., Stukel, T. A., Andrew, A. ve diğeri. (2006). Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(6), 389-395.
- 112.Petersen, I. ve Klein, F. (2008). HPV in non-gynecological tumors. *Der Pathologe*, 29, 118-122.
- 113.Ip, S. M., Wong, L. C., Xu, C. M., Cheung, A. N. Y., Tsang, P. C. K. ve Ngan, H. Y. S. (2002). Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. *Gynecologic oncology*, 87(1), 104-111.
- 114.Chen, T. R., Chan, P. J., Seraj, I. M. ve King, A. (1999). Absence of human papillomavirus E6–E7 transforming genes from HPV 16 and 18 in malignant ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 72(2), 180-182.

- 115.Gupta, N., Barwad, A., Rajwanshi, A. ve Kochhar, R. (2012). Prevalence of human papilloma virus in esophageal carcinomas: a polymerase chain reaction-based study. *Acta cytologica*, 56(1), 80-84.
- 116.Kessler, T. A. (2017). Cervical cancer: Prevention and early detection. In *Seminars in oncology nursing*, 33(2), 172-183.
- 117.Center for Disease Control and Prevention. Global cancer statistics. (2016). Erişim: 21 June 2016, <http://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm>.
- 118.Bruni, L., Barrionuevo-Rosas, L. ve Albero, G. (2016). Information centre on HPV and cancer. Human papillomavirus and related diseases in the world. SummaryReport.(2016).Erişim:21June2016,<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- 119.International Agency for Research on Cancer. (2008). Erişim: 10 Dec 2013, <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- 120.Serviks Kanseri. (t.y.). Erişim: 20 Őubat 2016,<http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/56-servikskanseri>
- 121.American Cancer Society. What are the key statistics about cervical cancer? (2016).Erişim:6Jan2017,<http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- 122.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus (HPV). (2015). Erişim: 21June2016,<http://www.cdc.gov/hpv/whatishpv.html>.
- 123.Maas, N. ve Robinia, K. A. (2017). *Women's Gynecologic Health*. Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning.
- 124.Fischer, M. (2002). Cancer Of The Cervix. *Seminorsin Oncology Nursing*, 18(3), 193-199.

125. Chih, H. J., Lee, A. H., Colville, L., Binns, C. W. ve Xu, D. (2013). A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition and cancer*, 65(3), 317-328.
126. American Cancer Society. Cervical cancer prevention and early detection what is cervical cancer?. (2016). Erişim: 30 July 2016, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003167-pdf.pdf>.
127. American Cancer Society. HPV and cancer what is HPV?. (2016). Erişim: 21 June 2016, <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/hpv/hpv-and-cancer-info>.
128. Tornatta, J. M., Carpenter, J. S., Schilder, J. ve Cardenes, H. R. (2009). Representations of vaginal symptoms in cervical cancer survivors. *Cancer nursing*, 32(5), 378-384.
129. Taşkıran, ., Yılmaz, E., Onan, A. ve Güner, H. (2006). Serviks Kanserinde Cerrahi Evreleme'nin Yeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 9(2), 27-34.
130. Mandelblatt, J. S., Lawrence, W. F., Gaffikin, L., Limpahayom, K. K., Lumbiganon, P., Warakamin, S. ve diğerleri. (2002). Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(19), 1469-1483.
131. Bierkens, M., Hesselink, A. T., Meijer, C. J., Heideman, D. A., Wisman, G. B. A., Zee, A. G. ve diğerleri. (2013). CADM1 and MAL promoter methylation levels in hrHPV-positive cervical scrapes increase proportional to degree and duration of underlying cervical disease. *International journal of cancer*, 133(6), 1293-1299.
132. Bao, L., Si, Q., Jia, L., Ren, X., Ma, R. ve Wang, Y. (2015). Detection of human papillomavirus and expression of osteopontin in cervical cancer specimens. *Molecular medicine reports*, 11(1), 447-453.

- 133.Özsoy, A. Z., Çetin, M. ve Çetin, A. (2015). Vajinal Smear İncelemede Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Saptanan Olguların Kolposkopik Klinik ve Histopatolojik Bulgularının İlişkisinin İncelenmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 208-217.
- 134.Aggarwal, P. (2014). Cervical cancer: can it be prevented?. *World journal of clinical oncology*, 5(4), 775-780.
- 135.Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J. ve diğerleri. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(3), 147-172.
- 136.Sawaya, G. F., Kulasingam, S., Denberg, T. D. ve Qaseem, A. (2015). Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 162(12), 851-859.
- 137.Gültekin, M. ve Akgül, B. (2017). HPV screening in Islamic countries. *Lancet Infect Dis*, 17, 368.
- 138.T.C Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı. (2015). Erişim: 3 Mart 2016, www.saglik.gov.tr.
- 139.Markowitz, L. E., Hariri, S., Lin, C., Dunne, E. F., Steinau, M., McQuillan, G. ve diğerleri. (2013). Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *The Journal of infectious diseases*, 208(3), 385-393
- 140.Szarewski, A. (2012). HPV vaccination and cervical cancer. *Current oncology reports*, 14(6), 559-567.

- 141.US Food and Drug Administration. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV. (2014). Erişim: 30July2016,<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>.
- 142.Petrosky, E., Bocchini, J. J., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M. ve diğerleri. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(11), 300-304.
- 143.Miller, A. B., Nazeer, S., Fonn, S., Brandup-Lukanow, A., Rehman, R., Cronje, H. ve diğerleri. (2000). Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *International Journal of Cancer*, 86(3), 440-447.
- 144.Vandana, M., Vasant, V. ve Balachadran, C. (2009). Cervical Cancer. *Indian Journal Of Dermatology, Venereology and Leprology*, 72(2), 214-216.
- 145.Apgar, B.S ve Brotzman, G. (2004). Management of cervical cytologic abnormalities. University of Michigan Medical School. *Am Fam Physician*, 70(10), 1905-1916.
- 146.Çalışkan, G., Çelik, O., Erdoğan, H., Gölgeci, M. H., Kavalcı, M.H. (t.y.). Anormal servikal sitoloji sonucu olan hastalarda servikal biyopsi ve HPV sonuçlarının korelasyonu. Erişim: 18 Kasım 2017, <http://docplayer.biz.tr/334332-Anormal-servikal-sitoloji-sonucu>
- 147.Khan, S., Jaffer, N. N., Khan, M. N., Rai, M. A., Shafiq, M., Ali, A. ve diğerleri. (2007). Human papillomavirus subtype 16 is common in Pakistani women with cervical carcinoma. *International journal of infectious diseases*, 11(4), 313-317.

148. Nishino, H. T., Tambouret, R. H. ve Wilbur, D. C. (2011). Testing for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Cancer cytopathology*, 119(4), 219-227.
149. Cox, J. T., Moriarty, A. T. ve Castle, P. E. (2009). Commentary on statement on HPV DNA test utilization. *American Journal of Clinical Pathology*, 131(6), 770-773.
150. Cuzick, J., Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., Tsu, V., Ronco, G., Mayrand, M. H. ve diğerleri. (2008). Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*, 26, 29-41.
151. Pannier-Stockman, C., Segard, C., Bennamar, S., Gondry, J., Boulanger, J. C., Sevestre, H. ve diğerleri. (2008). Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. *Journal of Clinical Virology*, 42(4), 353-360.
152. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X. ve de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
153. Abreu, A. L., Souza, R. P., Gimenes, F. ve Consolaro, M. E. (2012). A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology journal*, 9(1), 262.
154. Villa, L. L. ve Denny, L. (2006). Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94, 71-80.
155. Hwang, S. J. ve Shroyer, K. R. (2012). Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *Journal of oncology*, 2012.

156. Johnson, L. R., Starkey, C. R., Palmer, J., Taylor, J., Stout, S., Holt, S. ve diğeri. (2008). A comparison of two methods to determine the presence of high-risk HPV cervical infections. *American journal of clinical pathology*, 130(3), 401-408.
157. Einstein, M. H., Martens, M. G., Garcia, F. A., Ferris, D. G., Mitchell, A. L., Day, S. P. ve diğeri. (2010). Clinical validation of the Cervista® HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. *Gynecologic oncology*, 118(2), 116-122.
158. Zaravinos, A., Mamas, I. N., Sourvinos, G. ve Spandidos, D. A. (2009). Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). *The International journal of biological markers*, 24(4), 215-222.
159. Rosenblatt, C., Wroclawski, E. R., Lucon, A.M. ve Pereyra, E.A.G. (2005). *HPV in Clinical Practice*. São Paulo: Atheneu.
160. Wentzensen, N. ve von Knebel Doeberitz, M. (2007). Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease markers*, 23(4), 315-330.
161. Dockter, J., Schroder, A., Eaton, B., Wang, A., Sikhamsay, N., Morales, L. ve diğeri. (2009). Analytical characterization of the APTIMA® HPV Assay. *Journal of Clinical Virology*, 45, S39-S47.
162. Orfanoudaki, I. M., Kappou, D. ve Sifakis, S. (2011). Recent advances in optical imaging for cervical cancer detection. *Archives of gynecology and obstetrics*, 284(5), 1197.
163. Sellors, J. W. ve Sankaranarayanan, R. (2003). *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. 95-111. Diamond Pocket Books (P) Ltd.

164. American Society for Colposcopy & Cervical Pathology. Updated consensus guidelines for managing abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. (2013). Erişim: 20 Dec 2017, [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/Algorithms 7.30.13.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/Algorithms%207.30.13.pdf)
165. Ahmed, M., Behera, R., Chakraborty, G., Jain, S., Kumar, V., Sharma, P. ve diğerleri. (2011). Osteopontin: a potentially important therapeutic target in cancer. *Expert opinion on therapeutic targets*, 15(9), 1113-1126.
166. Denhardt, D. T., Noda, M., O'Regan, A. W., Pavlin, D. ve Berman, J. S. (2001). Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *The Journal of clinical investigation*, 107(9), 1055-1061.
167. Rangaswami, H., Bulbule, A. ve Kundu, G. C. (2006). Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends in cell biology*, 16(2), 79-87.
168. Liu, S. J., Zhang, D. Q., Sui, X. M., Zhang, L., Cai, Z. W., Sun, L. Q. Ve diğerleri. (2008). The inhibition of in vivo tumorigenesis of osteosarcoma (OS)-732 cells by antisense human osteopontin RNA. *Cellular & molecular biology letters*, 13(1), 11.
169. Kadkol, S. S., Lin, A. Y., Barak, V., Kalickman, I., Leach, L., Valyi-Nagy, K. ve diğerleri. (2006). Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 47(3), 802-806.
170. Rodrigues, L. R., Teixeira, J. A., Schmitt, F. L., Paulsson, M. ve Lindmark-Månsson, H. (2007). The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(6), 1087-1097.


- 171.Chang, L., He, X., Yu, G. ve Wu, Y. (2013). Effectiveness of HPV 16 viral load and the E2/E6 ratio for the prediction of cervical cancer risk among Chinese women. *Journal of medical virology*, 85(4), 646-654.
- 172.Chu, A., Genden, E., Posner, M. ve Sikora, A. (2013). A patient-centered approach to counseling patients with head and neck cancer undergoing human papillomavirus testing: a clinician's guide. *The oncologist*, 18(2), 180-189.
- 173.Pilch, H., Günzel, S., Schäffer, U., Tanner, B., Brockerhoff, P., Maeurer, M. ve diğerleri. (2001). Human papillomavirus (HPV) DNA in primary cervical cancer and in cancer free pelvic lymph nodes-correlation with clinico-pathological parameters and prognostic significance. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 123(02), 91-101.
- 174.Anborgh, P.H., Mutrie, J.C., Tuck, A.B. ve Chambers, A.F. (2010). Role of the metastasis-promoting protein osteopontin in the tumour microenvironment. *J Cell Mol Med*, 14, 2037-2044.
- 175.Weber, G. F. (2001). The metastasis gene osteopontin: a candidate target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1552(2), 61-85.
- 176.Zohar, R., Zhu, B., Liu, P., Sodek, J. ve McCulloch, C. A. (2004). Increased cell death in osteopontin-deficient cardiac fibroblasts occurs by a caspase-3-independent pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 287(4), 1730-1739.
- 177.Cho, H., Hong, S.W. ve Oh, Y.J. (2008). Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134, 909–917.
- 178.Leung, D. T., Lim, P. L., Cheung, T. H., Wong, R. R., Yim, S. F., Ng, M. H. ve diğerleri. (2016). Osteopontin Fragments with Intact Thrombin-Sensitive Site Circulate in Cervical Cancer Patients. *PloS one*, 11(8), e0160412.

- 179.Sakaguchi, H., Fujimoto, J., Hong, B. L. ve Tamaya, T. (2007). Clinical implications of osteopontin in metastatic lesions of uterine cervical cancers. *Cancer letters*, 247(1), 98-102.
- 180.Song, J. Y., Lee, J. K., Lee, N. W., Yeom, B. W., Kim, S. H. ve Lee, K. W. (2009). Osteopontin expression correlates with invasiveness in cervical cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49(4), 434-438.



8. EKLER

EK-1

 ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ <small>2006</small>	T.C. ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı	27/03/2017
Sayı : 33216249-604.01.02-E.15062 Konu : Etik Kurul Kararı		
Sayın Esra Tuba DEMİR Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi		
Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 22/03/2017 tarih ve 2 sayılı oturumunda alınan 2/02 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.		
Gereğini bilgilerinize rica ederim.		
Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ Klinik Etik Kurul Başkanı		
KARAR:02/02		
Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Esra Tuba DEMİR 'e ait " Serviks Dokularında HPV Pozitifliği Ve Osteopontin Düzeyi Arasındaki İlişkinin Araştırılması " konulu çalışması görüşüldü.		
Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Yüksek Lisans Öğrencisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.		
Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ tarafından 27.03.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Ekteki imza: http://www.uzayimza.com adresinde kontrol edilebilir. Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığına ulaşabilirsiniz.		
Telefon : 0 (446) 224 18 18-31037 Belge Geçer: 0 (446) 224 18 19 Ayrıntılı Bilgi İçin: S.GUL Dahili:31037		

9. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1985 tarihinde Erzincan'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzincan'da tamamladıktan sonra 2003 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandı. 2007 yılında fakülteden 4. olarak mezun olduktan sonra, 2009 yılına kadar Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevliliği yaptı. 2009-2011 yılları arasında Erzincan ilinde Demir Eczanesi eczacısı ve mesul müdürü olarak görev yaptı. 2011 yılında Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu'nda çalışmaya başladı. Halen Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kamu eczacısıdır. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrencisidir. İyi derecede İngilizce bilmektedir.