

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KARSİNOMA’LI HASTALARDA REAL-TIME
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (Real-Time PCR) YÖNTEMİ
İLE HUMAN PAPİLLOMAVİRUS TİP 16 POZİTİFLİĞİNİN
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA ÖZER DURMUŞLU

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. GÜLENDAM BOZDAYI**

**ANKARA,
MAYIS 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KARSİNOMA’LI HASTALARDA REAL-TIME
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (Real-Time PCR) YÖNTEMİ
İLE HUMAN PAPİLLOMAVİRUS TİP 16 POZİTİFLİĞİNİN
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA ÖZER DURMUŞLU

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. GÜLENDAM BOZDAYI**

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-22
proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA,
MAYIS 2014**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ayça Özer Durmuşlu
Baba Adı	Yücel
Doğum Yeri/ Tarihi	Silifke/ Mersin 28.01.1981
Diploma Tarihi/ Diploma no	01.07.2005/ 4930
Mezun Olduğu Fakülte	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/ Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 5 yıl 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Kolorektal karsinoma'lı hastalarda Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR) yöntemi ile Human papillomavirus tip 16 pozitifliğinin gösterilmesi

JÜRİ KARARI:

Oy birliği ile tez çalışması başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem YALINAY ÇIRAK

ÜYE

Doç. Dr. Gülendam BOZDAYI

ÜYE

Doç. Dr. Murat DİZBAY

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde emeği geçen danışman hocam ve ablam Sn. Doç. Dr. Gülendaml BOZDAYI'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Semra KUŞTİMUR, Prof. Dr. Nedim SULTAN, Prof. Dr. Meltem YALINAY ÇIRAK, Prof. Dr. Kayhan ÇAĞLAR, Prof. Dr. Ayşe KALKANCI, Doç. Dr. Işıl FİDAN, Doç. Dr. Funda DOĞRUMAN AL'a, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Bio. Aylin ALTAY'a ve Bio. Nesrin UYSAL'a, her zaman yanımda olan anneme, kardeşime, yengem Kurtuluş ÖZER'e, canım eşime, canım kızım Zeynep Defne ile canım oğlum Yücel Özer'e, hayatta olmasa da kalbimde olan, doğru olan her şeyi bana öğreten, özlemle andığım rahmetli babam Op. Dr. Yücel ÖZER'e teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
GRAFİKLER	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. Sınıflandırma	8
2.3. HPV'nin Genel Özellikleri	9
2.3.1. HPV'nin Yapısı ve Proteinleri	10
2.4. Viral Yaşam Siklusu	22
2.4.1. Virusun Hücre İçine Alınımı	22
2.4.2. Normal Produktif Enfeksiyon	24
2.5. HPV'nin Onkogeneiz Mekanizması	26
2.6. HPV Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Bulaş	27
2.6.1. HPV'nin Bulaşma Yolları	27
2.6.2. Seksüel bulaş	27
2.6.3. Ekstragenital Bulaş	28
2.6.4. Vertikal bulaş	29
2.7. HPV Enfeksiyonlarında Klinik Özellikleri	29
2.7.1. HPV'nin Deri ile İlişkili Lezyonları	30
2.7.2. Malign Lezyonlarla İlişkili HPV	33
2.8. HPV Enfeksiyonları ve İmmün Sistem Etkileşimi	44
2.9. HPV Epidemiyolojisi	45
2.10. HPV Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri	47
2.11. HPV Enfeksiyonlarından Korunma	51

3. GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1. Çalışma Grupları	54
3.2. Kolorektal Kanserli Doku Örneklerinin ve Kontrol Grubunun Toplanması.....	54
3.3. Laboratuvar Araç ve Gereçleri.....	55
3.4. Yöntemler	57
3.4.1. Deparafinizasyon Yöntemi	57
3.4.1. DNA Ekstraksiyon Yöntemi	57
3.4.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	58
3.5. İstatistiksel Analiz.....	63
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ	84
7. KAYNAKLAR.....	86
8. ÖZET.....	111
9. SUMMARY	113
10. ÖZGEÇMİŞ.....	115

KISALTMALAR

HPV	: Human papillomavirus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
HBV	: Hepatit B virus
HTLV-1	: Human T lenfotropik virus-1
KRK	: Kolorektal kanser
PCR	: Polimeraz chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
CRPV	: Cotton rabbit papillomavirus
ORF	: Open reading frame
CIN	: Cervical intraepitelyal neoplazi
CIS	: Carcinoma in situ
LCR	: Long chain region (Uzun kontrol bölgesi)
HR HPV	: High risk HPV (Yüksek riskli insan papillomavirus)
LR HPV	: Low risk HPV (Düşük riskli insan papillomavirus)
TNF	: Tümör nekrozis faktör
CDK	: Cyclin dependent kinase (Siklin bağımlı kinazlar)
VLP	: Virus like peptide (Virus benzeri peptid)
HSPG	: Heparan sülfat proteoglikan
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
KGFR	: Keratinosit growth factor receptor
HLA	: Human lökosit antigen
DGV	: Dış genital verru (DGV)
SCC	: Squamoz cell cancer (Yassı hücreli kanser)

DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
CAP	: College of American Pathologists
UK	: United Kingdom
ISH	: In situ hibridizasyon
HC	: Hibride capture

TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo 1.	E6 proteininin HR HPV enfeksiyonlarındaki rolü	19
Tablo 2.	E7 proteininin HR HPV enfeksiyonlarındaki rolü	20
Tablo 3.	HPV tipleri ve sıklıkla ilişkili olduğu hastalıklar.....	30
Tablo 4.	Dünya da cinsiyet dağılımına göre en sık görülen kanserler, 2008.....	36
Tablo 5.	Kolorektal Kanser Evrelemesi: Anatomik evrelendirme	40
Tablo 6.	Termal cyclus programı.....	58
Tablo 7.	Yaşa göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	66
Tablo 8.	Tümör diferansiyasyon derecesine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	68
Tablo 9.	Tümörün T, invazyon derecesine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	69
Tablo 10.	Tümörün N, pozitif lenf nodu sayısına göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	70
Tablo 11.	Tümörün M, uzak organ metastazı varlığına göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	70
Tablo 12.	Tümörün evresine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	71
Tablo 13.	Tümörün histolojisine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	72

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Papillomavirus filogenetik ağaç	9
Şekil 2. Papillomaviruslerin genetik organizasyonu	10
Şekil 3. HPV genomunun genomik organizasyonu.....	11
Şekil 4. E1 proteininin yapısı	11
Şekil 5. E2 proteininin yapısı.	12
Şekil 6. E5 proteini yapısı	14
Şekil 7. E5 proteininin görevleri	15
Şekil 8. E6 proteini yapısı	15
Şekil 9. p53 ile E6 proteininin etkileşimi	16
Şekil 10. E7 proteini yapısı	18
Şekil 11. L1 proteini.....	20
Şekil 12. HPV mikrotravma ile serviksin bazal tabakaya erişir.....	22
Şekil 13. HPV'nin hücre içine girişi	23
Şekil 14. HPV yaşam siklusu	24
Şekil 15. HPV'nin onkogenez mekanizması.....	26
Şekil 16. Serviks kanseri lokalizasyonu	35
Şekil 17. Serviks kanserine ilerleme süreci.....	35

GRAFİKLER

Sayfa No:

Grafik 1. HPV ilişkili kanserlerin yaşa göre insidansları	34
Grafik 2. Pozitif ve negatif kontroller	62
Grafik 3. HPV tip 16, HPV 16 dışındaki tipler, pozitif ve negatif kontroller	62
Grafik 4. HPV pozitif ve negatif örneklerin dağılımı	64
Grafik 5. HPV pozitif örneklerin tip dağılımı	65
Grafik 6. Cinsiyete göre HPV pozitif örneklerin dağılımı	65
Grafik 7. Tümörün yerine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı.....	67

1. GİRİŞ

Human papillomavirus (HPV), serviks kanserinin primer etiyolojik ajanıdır. HPV, genital bölge dışında da prekanseröz lezyonlara sebep olmaktadır. HPV ile ilişkili başlıca maligniteler; serviks, larinks, deri, farinks, vulva, vagen, kolon, anal kanal ve penis maligniteleridir (1,2).

Human papillomavirus, *Papillomaviridae* ailesine ait bir DNA virüsüdür. Son yıllarda giderek artan önemi olan infeksiyöz ajan olarak tanımlanmaktadır. HPV; 200'den fazla farklı tipe sahiptir (3). Servikal kanserlerin %99,7'inde ve diğer anogenital kanserlerin yaklaşık %50'sinde onkojenik HPV tipleri ile oluşan infeksiyon rol oynar (4).

Dünyada, serviks kanseri 45 yaş altı kadınlarda en sık görülen 2. kanser türüdür. Meme ve akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin önde gelen 3. nedenidir. Dünya çapında her iki dakikada bir kadın serviks kanserinden ölmektedir. Tarama programları, serviks kanserinin azalmasında önemli bir etkiye sahip olmasına rağmen hala kadınlar serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Serviks kanseri, ülkemizde görülen kanserler arasında 8. sıradadır (5).

Human papillomavirus, ayrıca premalign ve malign genital lezyonlarla da ilişkilidir. Tip 6, 11, 16, 18 genital bölgedeki HPV ile ilişkili lezyonlarda en sık rastlanan tiplerdir. Bu lezyonlar spontan olarak gerileyebilir veya karsinoma ilerleyebilir. Onkojenik progresyon daha çok yüksek riskli tipler olan 16 ve 18'de görülür (6).

Bazı kanser tipleri farklı virüsler veya bakteriler ile ilişkilendirilmiştir. İnsan kanserlerinin %10'unundan enfeksiyöz etkenler sorumludur. HPV ile serviks kanseri, HBV ile karaciğer kanseri, HTLV-1 ile erişkin T hücreli lösemi ve *Helicobacter pylori* ile mide kanserinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar da insan nörotropik JCV enfeksiyonu ile KRK (Kolorektal Kanser) arasındaki ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır (7). *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi* ve *Streptococcus bovis*, okuler, deri ve kolorektal kanser ile her biri ayrı ayrı ilişkili olan mikroorganizmalardır. İnsan barsaklarında bulunan ve kommensal bir bakteri olan *Bacteroides fragilis*'de, son çalışmalarda hayvan modellerinde KRK ile ilişkili bulunmuştur (8). *Enterococcus faecalis*'de kommensal olarak insan ince barsaklarında bulunur ve süperoksit, H₂O₂ ve hidroksil radikalleri üreterek kromozomal düzensizliğe neden olur ve bu mekanizma üzerinden adenomatöz polip ve KRK oluşumunda suçlanmaktadır (9).

Kolorektal Kanser; dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir. Kadınlarda ve erkeklerde en sık gözlenen kanserlerden olmakla beraber, gastrointestinal sistem tümörleri içinde, cerrahi müdahale ile en çok tedavi edilebilen kanserlerdendir. İnsidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir (10). Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (11). En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da daha düşük oranlar vardır (12). Kolon kanseri'nin dünyada görülme sıklığı kadınlarda yüz binde 14-15 iken, Avrupa'da yüz binde 23-25, ülkemizde ise yüz binde 8'dir. Amerika Birleşik

Devletleri'nde de 2013 yılında 143,000 yeni vaka tanı almıştır ve yaklaşık 51.000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (13). Dünya da KRK, kanser olgularının %9,4'ünü oluşturmaktadır, kadınlarda meme ve serviks kanserinden sonra 3., erkeklerde akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra 4. en sık rastlanılan kanserdir. Ülkemizde KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %7,8 ile kadınlarda üçüncü ve %7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (14).

Kolorektal kanserde risk faktörleri genetik ve çevresel olmak üzere sınıflandırılabilir. Yaş, aile hikayesi, inflamatuvar barsak hastalıkları, obezite, kırmızı et tüketimi, sigara ve alkol kullanımı risk faktörlerinden en önemlileridir (15). Kolorektal karsinogenezisde çok basamaklı bir süreçtir. Genomik ve kromozomal instabilite, anormal DNA metilasyonu, tümör supresor genlerde olan mutasyonel inaktivasyon veya onkogen yolaklarındaki aktivasyon ile oluşmaktadır (16).

Tüm kolorektal kanser vakalarının %75-80 kadarı sporadik olarak gelişmektedir. Buna ek olarak genetik geçiş şekli tam olarak bilinmeyen fakat ailede birçok bireyi etkileyebilen ailesel kolorektal kanser yaklaşık %15-20 kadardır. Genetik geçiş yolları ve bozuklukları bilinen kalıtsal kolorektal kanser ise yaklaşık %5 kadardır. Histolojik olarak adenokarsinom, musinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, adenoskuamoz karsinom, medüller karsinom, diferansiye olmayan karsinom diye tiplendirilmektedir. En sık rastlanılan tip %95 sıklıkla adenokarsinom'dur (14).

Son birkaç yılda, kolon kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda etyoloji de diğer faktörlere ek olarak HPV enfeksiyonları üzerinde de durulmaya başlanmıştır. HPV DNA anogenital ve serviks kanserinde etyolojik ajan olarak suçlanmaktadır. HPV enfeksiyonu insan genital keratinositlerini, kolon mukozası epitelyum hücrelerini ölümsüzleştirmektedir. Bu durum maligniteye dönüşümde başlatıcı olarak önemli rol oynamaktadır. Kolorektal kanser dokusunda HPV DNA %0-84 arasında çok geniş bir dağılım göstermektedir (15, 4). Çalışmalar; HPV tip16 ‘nın, kolorektal tümörde major rol oynayan HPV tipi olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda non-genital kanserler arasında orofaringeal kanserler ile HPV 16/18 ‘inde ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, akciğer, meme ve kolorektal kanserlerdeki rolü henüz ispat edilmemiştir (17).

Bu temel bilgilerin ışığında, bu çalışma ile klinik olarak kolon kanseri tanısı alıp opere edilen hastalardan alınan tümörlü doku örnekleri ile kolon kanseri tanısı patoloji tarafından konulmuş hastaların parafin blok halindeki doku örneklerinde, Real-time PCR ile HPV tip 16 varlığını göstermeyi amaçladık. Ayrıca kontrol grubu olarak; kolon malignitesi dışında herhangi bir barsak rahatsızlığı nedeniyle opere olmuş hastaların parafine gömülü doku örneklerini çalışmaya aldık ve Real-time PCR ile HPV tip 16 varlığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Papillomavirüsler (PV), insanlarda hastalık yapan DNA virüslerindendir. Bu virüsün klinik bir sorun olarak görülmesi tarihsel kaynaklarda, milattan sonra (MS) 500'lere dayanır (18, 19). Siğiller eski Yunan ve Romalılarından beri bilinmektedir. Ancak 19.yüzyılın başlarına kadar genital siğillerin, sifiliz veya gonore ile ilişkili olduğu düşünülmekteydi (20). Siğillerin viral kaynaklı oldukları 1900'lü yılların başlarında saptanmıştır. Papillomavirüsler türe spesifiktir. Bu nedenle insan papilloma virüs (HPV) ile ilgili çalışmaları hayvanlar üzerinde yapmak mümkün değildir (21). Roma'da, 1907 yılında, Cuiffo insan siğillerinden alınan hücresiz ekstraktlarla inokülasyon deneyleri yapmış ve kutanöz siğillerin oluştuğunu gözlemlemiştir (22).

İlk saptanan DNA tümör virüsü, 1930 yılında Richard Shope tarafından keşfedilen pamuk kuyruklu tavşan papillomavirüsüdür (CRPV). Richard Shope 1933'de CRPV ile yaptığı çalışmada bu virüsü kutanöz papillamotosis ile ilgili bulmuştur. Papillomavirüs ile insan arasındaki ilişki ise ancak 10 yıl sonra bulunabilmiştir. Rous ve Bernard 1934'te evcil tavşanlarda oluşan ilk papillomanın skuamöz hücreli karsinomaya dönüştüğünü bildirmişlerdir (23).

Strauss ve ark.'ları 1949 yılında ilk kez insan siğillerinde viral partikülleri elektron mikroskobu (EM)'nda tespit etmişlerdir. Ito ve Evans 1961 yılında karsinomanın enfeksiyöz papillomavirüs DNA'sı içerdiğini göstermişlerdir. Elektron mikroskobu ile 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalarda genital siğillerde viral partiküller tespit edilmiştir. Bu partiküllerin de deridekilere benzer olduğu

saptanmıştır. Böylece HPV'nin deri ve genital bölgedeki siğillerden sorumlu bir ajan olduğu kabul edilmiştir (19, 25, 26).

Human papillomavirus'un kültürü yapılamadığı için moleküler klonlama tekniklerin 1970'lerde kullanılmaya başlanmasına kadar yapılan çalışmalarda pek aşama kaydedilememiştir. Klonlama tekniklerin 1970'lerde gelişmesiyle PV'lerin genomlarının ORF (open reading frame)'leri belirlenmiştir. Klonlama çalışmaları ile aynı zamanda HPV'lerin bir çok genotipinin bulunduğu ve bazı alt tiplerinin özellikle serviks kanseri gibi insan tümörleri ile yakın bir nedensel ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (27).

Zur Hausen 1976 yılında HPV'nin seksüel yolla bulaşan bir karsinojen olduğunu bildirmiştir. İlk olarak Meisels'in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) ile HPV arasında bir ilişki saptadığını ifade etmiştir. Bu tarihten sonra kadın genital sisteminin HPV ile ilişkili lezyonlarının CIN, karsinoma in-situ (CIS) ve invaziv skuamöz hücre karsinomları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28).

Papillomavirüs araştırmaları, orofaringeal kanserler, anogenital kanserler ve serviks kanserine neden olan spesifik HPV tiplerinin izolasyonu ile devam etmiştir. Genital siğillerden HPV tip 6 DNA'sının izolasyonu 1980 yılında, laringeal siğillerden HPV tip 11 izolasyonu 1982 yılında yapılmıştır (24).

Gissmann ve ark. 1982 yılında insanda HPV'yi 3 invaziv kondiloma aküminata biyopsisinden izole ettiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada sırasıyla; 1983'de ise Dürst ve ark. servikal kanser biyopsilerinde HPV16 varlığını saptamış, aynı grup anogenital kanserlerin prekürsör lezyonlarından da HPV 16'yı

izole etmişlerdir. Schwarz ve ark.'ı 1985'te servikal kanserde E6 ve E7'nin selektif transkripsiyonunu tanımlamışlardır. Kreb, 1989 yılında insan siğil virüsünün sadece bir tipinin olduğundan, enfeksiyon bölgesi ile hastanın genetik yapısının kutanöz siğil, mukozal kondiloma ve papillomaların klinik görünümünü belirlediğini açıklamıştır. 1990'da Werness ve ark. E6 proteini ile p53 etkileşimini bildirmiştir. Mandell ve ark.,1995 yılında steril ekstratlar kullanarak gönüllülere siğilleri başarıyla aktarmışlardır. Belshe 1991 yılında papillomavirüsleri, polyomavirüslerle birlikte *Papovaviridae* familyasına dahil etmiştir. Bugün hızla gelişen teknolojilerle de HPV ile ilgili pek çok bilgi gün ışığına çıkmaktadır (29-32). Lambert ve ark. 1993'te transjenik hayvanlarda tümör oluşumunu göstermişlerdir. HPV'nin onkojenik potansiyeli üzerinde durulmaya başlanmıştır. Soto ve ark. 2000 yılında HPV ile malignite ilişkisini tanımlamışlardır. Son gelişme olarak HPV aşılı da 1996'da Zur Hausen ve 2006'da Lowy tarafından bildirilmiştir (33).

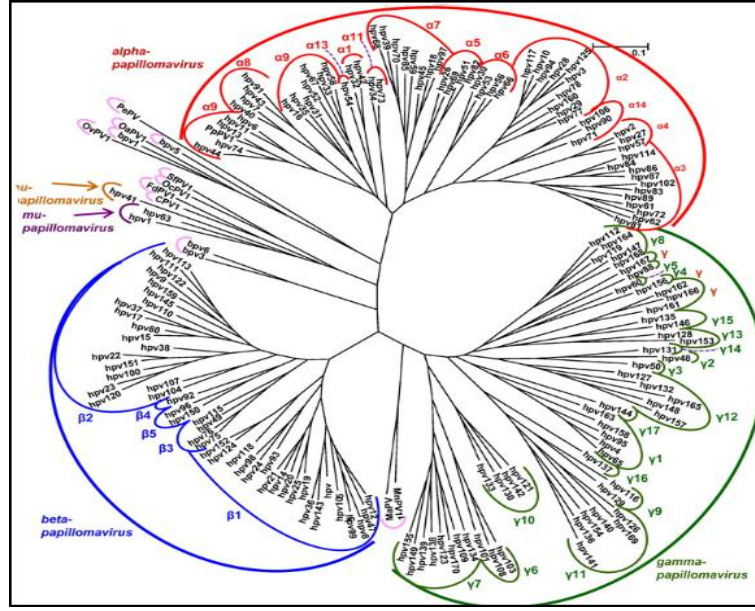
Kuadrivalan ve bivalan aşının 2005- 2006 yılları arasında FDA onayı almış ve tüm dünya piyasasına verilmiştir. Türkiye'de de 2007-Nisan'de Gardasil ve 2008 Mart'da Cervarix kullanıma girmiştir.

HPV ile servikal kanser arasında %99.9 oranında nedensel bir ilişki saptayan Zur Hausen 2008 Nobel Tıp Ödülünü almıştır (34). Bugün servikal kanser ile HPV'ün ilişkisi artık tartışılmamaktadır. Kesinlikle bütün serviks kanseri olgularından herhangi bir HPV alt tipi sorumludur. Bunun dışında HPV sadece serviks değil anal, vulvar, penil, oral, baş- boyun, vagen gibi diğer organ maligniteleriyle de ilişkilendirilmektedir (33).

HPV yapısı, onkogenez mekanizması, malignitelerle ilişkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.2. Sınıflandırma

HPV, etyolojik olarak deri ve mukozal epitelyal lezyonlara neden olan çift iplikli DNA virusudur. Nükleotid benzerliği L1 gen bölgesine bağlıdır, ve buna göre tür, cins ve tiplere ayrılır. Viral genom sınıflandırılmasında yeni tipin L1 bölgesi diğer tiplerden en az %10 farklı olmalıdır. Farklılığın %2-10 arasında olması HPV subtip ve L1 gen farklılığının %2'den az olması HPV moleküler variant olarak tanımlanır (35). İnsanlarda yaklaşık 200 tip HPV genotipi tamamen sekanslanmıştır ve bulunma sırasına göre numaralandırılmıştır (3). Major HPV genotipleri üç farklı cinse bağlıdır: *α papillomavirus*, esas olarak genital lezyonlardan izole edilir. Virusun yaklaşık olarak 40 viral tipi anogenital mukozayı enfekte etmektedir (2). *β papillomavirus*, epidermiodisplasia verruciformis ilişkili olarak adlandırılır ve *β* ile *γ papillomavirus* esas olarak deri ve kıl foliküllerini içeren kutanöz lezyonlardan izole edilir (35). Son çalışmalarda gama ve beta papillomavirusların oral kavite gibi farklı lokalizasyonlardan da izole edildiği gösterilmiştir.



Şekil 1. Papillomavirus filogenetik ağaç (35)

Onkojenite potansiyeline göre düşük risk, olası yüksek risk ile yüksek risk arasındaki fark tümör supresor proteinlerini E6-E7 gen bölgelerinin bağlamasıdır. Bu bağlanma ile virus genomu konak hücre genomuna entegre olmaktadır (36).

Onkojenite

HPV tipleri

Yüksek risk (HR HPV) 16,18,31,33,35,39,45,51,52,55,56,58,59,66,68,73,82,83

Olası yüksek risk 26,53,66

Düşük risk (LR HPV) 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81 (37)

2.3. HPV'nin Genel Özellikleri

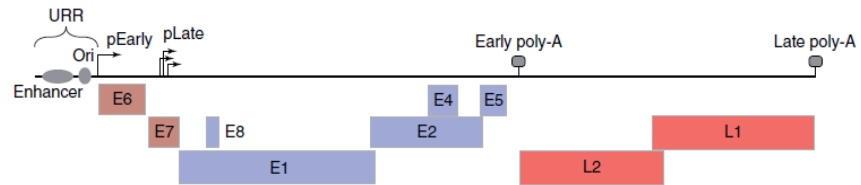
HPV enfeksiyonları, epitelyal ve mukozal yüzey epitel hücrelerinde benign ve bazen de malign neoplazmlara neden olurlar. Yüksek riskli HPV'ler %100 sıklıkla serviks kanser vakalarında primer etyolojik ajanıdır ve insanda meydana gelen malignitelerin yaklaşık %15-20'si ile ilişkilidir (37). Yüksek riskli

HPV'lerin 15 tipinin servikal kanserin gelişiminde etken olduğu gösterilmiştir (38). HPV'nin onkogenik türleri olan, HPV 16, 18, 31 ve 45, sıklıkla anogenital kanserlerde bulunur. Özellikle serviks ve anal bölge malignitelerinde yüksek riskli tipler saptanmaktadır (39).

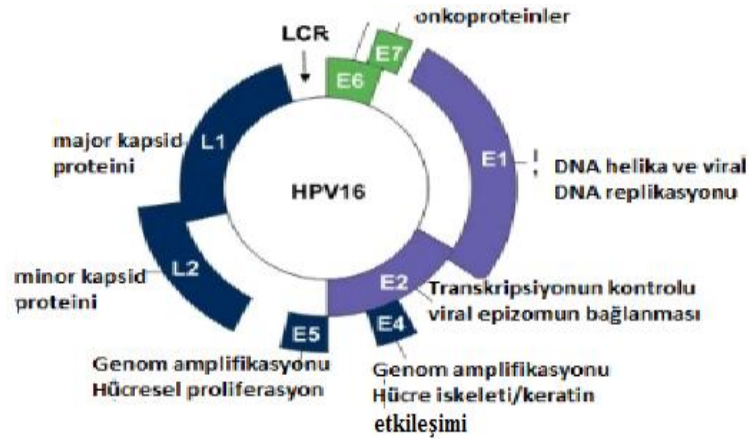
2.3.1. HPV'nin Yapısı ve Proteinleri

Virus yapısı ve genomu:

HPV çift iplikli DNA genomu olan, *Papillomaviridae* ailesinde, zarfsız bir virus'dur. Virion yaklaşık 55 nm çapındadır. Sirküler, yuvarlak çift iplikli DNA genomu, hücresel histonlara bağlı olarak yaklaşık 8000 bp uzunluğundadır (40). Genomda, Guanin + Sitozin oranı, %40,6'dır. Viral genom, 5 erken gen (E1, E2, E4, E6 ve E7) ve iki geç gen (L1, L2) içerir. Her gen bir açık okuma bölgesi, ORF (Opening Reading Frame) ile kodlanır. E5 'e ait bir ORF yoktur. LCR (Long Control Region) bölgesi, L1 ile E6 arasında, 411 bp yerleşmiştir. İki palindromik E2 bağlama bölgesi (ACC-N6-GGT) ve E6 promotöre ait varsayılan iki TATA kutularını ve L1, L2 transkriptlerinin poliadenilasyon bölgelerini içerir (41).



Şekil 2. Papillomaviruslerin genetik organizasyonu (42)

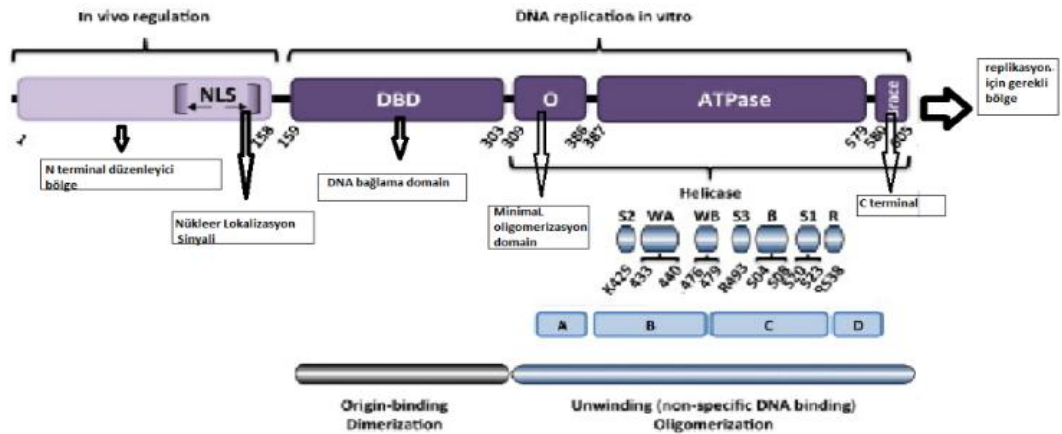


Şekil 3. HPV genomunun genomik organizasyonu (43)

- Erken (early) bölge: Viral replikasyon ve transkripsiyon için gerekli proteinleri kodlar.
- Geç (late) bölge: Kapsidin struktürel proteinlerini kodlar.
- LCR (Uzun kontrol bölgesi): Viral DNA replikasyonu ve transkripsiyonun regulasyonu için gerekli cis-elementlerini içerir (2)

HPV Proteinleri:

E1 proteini:



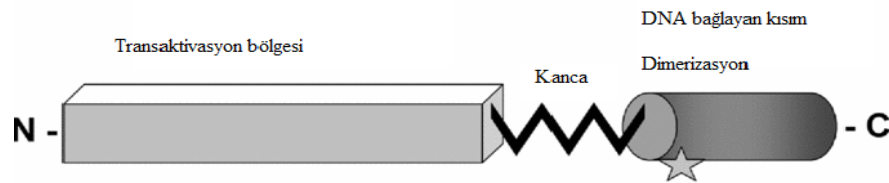
Şekil 4. E1 proteininin yapısı (44)

E1 proteini A,B,C,D diye adlandırılan C terminal bölgesine yakın, ATP az aktivitesi olan dört bölgeden oluşur. Yaklaşık 600-650 amino asid büyüklüğündedir. Üç fonksiyonel segmente ayrılmıştır:

- Optimal replikasyon için gerekli olan N terminal düzenleyici bölge,
- Ori bölgesinin spesifik kısımlarını tanıyan DNA bağlama bölgesi (DNA Binding Domain, DBD),
- Kısa DNA dimerlerini ve hekzamerleri bağlayan ATP az aktivitesi olan C terminal enzim bölgesi (hinge domain, HD)'nden oluşur.

E1 başlangıç proteinidir ve viral DNA sentezinin başlamasında çeşitli roller alır. E1; ATPaz /helikaz bölgesi, E2 proteini ile etkileşir. Bu bölge aynı zamanda PCNA (proliferating cell nuclear antigen), siklin A ve B, histon 1 gibi replikasyon faktörlerine bağlanarak bu proteini replikator orjine taşır. Viral replikasyon orjininde E1 ve E2 için spesifik bağlanma bölgeleri bulunur (44, 45).

E2 proteini:



Şekil 5. E2 proteininin yapısı (46).

Bu protein papillomavirus E2 ORF ile kodlanır. E2, 360 aa. uzunluğundadır ve farklı fonksiyonları olan 3 kısımdan oluşur: N terminal transaktivasyon domain (TAD), 1-200 aa. transkripsiyonu aktifleştirir ve konak

kromatinine bağlanma yeteneği vardır. C terminal- DNA bağlanma dimerik domain (DBD), DNA'ya spesifik bağlanma ve dimerizasyondan sorumludur. Hinge (kanca) bölgesi, bu iki fonksiyonel domaini birleştirir (47). E2 papillomaviruslerde DNA replikasyonunu başlatır. Ve replikasyonun stabil bir şekilde olmasını sağlar. Viral genom DNA'sının salınım ve onarımında önemlidir. E2 proteinlerinin çoğalması, farklı aktivitesi olan homo-heterodimerlerin oluşumunda önemlidir. E2 ile E1 viral helikaz aktivitesi de düzenlenir.

E2 indirekt olarak, viral onkogenler E6 ve E7 ekspresyonun aktivitesinin düzenlenmesinde rol alır. LCR bölgesinde yer alan E2BS (Binding Site)'ler yanında hücrel transkripsiyon faktörlerinin de bağlandığı bölgeler bulunur. Viral hayat siklusunun geç safhasında E2BS'e E2 proteinlerinin bağlanması ile hücrel transkripsiyon faktörleri serbestleşir ve E6 ile E7 proteinlerinin transkripsiyonu baskılanır (48).

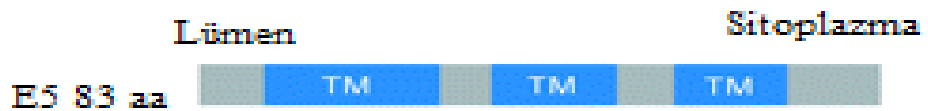
E3 proteini:

Son yıllarda tanımlanmış bir proteindir. E3 geni E8 ile birlikte erken gen bölgesinde lokalizedir ve sadece bir kaç papillomavirus tipinde bulunur.(HPV 1, 11, 16, 31, 33). Yapımı ve görevleri hakkında fazla bilgi yoktur. HPV ile gelişen kanserlerde E3'ün ubiquitin ligaz ile birlikte çalıştığı netlik kazanmış ama mekanizmalar tam aydınlatılmamıştır (49, 50).

E4 proteini:

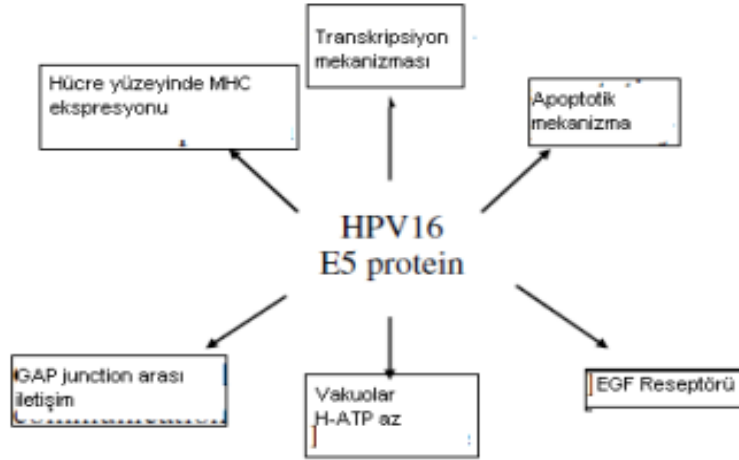
Viral hayat siklusunun geç fazında eksprese edilir. E harfine ve E4 ORF'un genomik lokalizasyonuna rağmen geç proteindir. Epitelin üst katmanlarına doğru yüksek miktarlarda birikir. E4 ORF'un translasyon başlatıcı AUG kodonu olmadığı için E1 ORF'daki uygun sırayı kullanır ve E1 ORF'den derive olan ilk birkaç aminoasit ile E4'den oluşan E1^E4 füzyon proteini sentezlenir (51). E4'ün en önemli fonksiyonu, hücrede sitoskeleton ara filamanlardan oluşan keratin ağı yıkıma uğratmasıdır. Bu sayede virus partiküllerinin hücreden çıkışı kolaylaşır (52, 53). Ayrıca hücre döngüsünü G2'de durdurma ve E7 aracılı hücre proliferasyonunu antagonize etme yeteneği vardır. Yakın zamanlı çalışmalar, HPV 16 ve 18 E4 proteinlerinin E2 ile birleşebildiğini göstermiştir (54).

E5 proteini:



Şekil 6: E5 proteini yapısı (55)

E5, 83 aa uzunluğunda, küçük, transmembraner, hidrofobik bir proteindir. Endoplazmik retikulum, plazma membranı, nükleer zarf ve golgi de bulunur. Viral hayat siklusunun geç fazında eksprese edilir (55).



Şekil 7. E5 proteininin görevleri (56)

E5 proteini, vakuolar proton ATPaz ile birleşerek endozomal asidifikasyon sürecini geciktirir. Böylece, hücre yüzeyindeki, büyüme faktörü reseptör (EGFR) geri dönüşümünü etkiler. EGFR (epidermal growth factor reseptör) aracılı reseptör sinyalinde artışa yol açar ve üst epitel tabakalarında replikasyona uyumlu bir ortamın devam etmesini sağlar (54).

E5 proteininin belli başlı görev aldığı diğer olaylar: hücre transformasyonu, apoptozis, hücre siklusu ve büyüme faktörlerine etkilidir ve HPV transformasyonunda doğal ve kazanılmış immun cevapta değişiklik oluşturmaktadır (57).

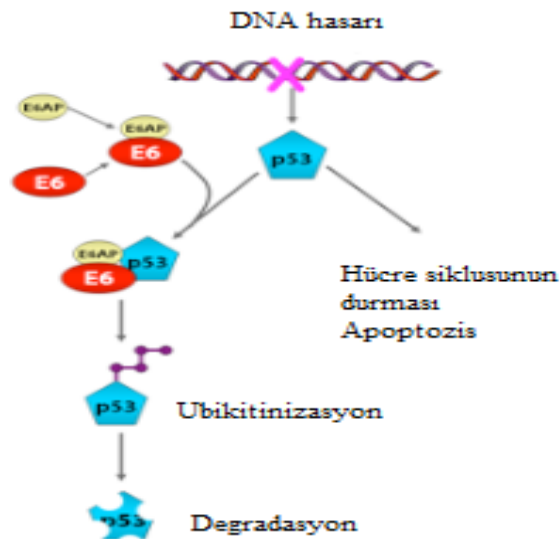
E6 proteini:



Şekil 8. E6 proteini yapısı (55)

E6 proteini, 17 kDa büyüklüğündedir ve 150 aminoasidden oluşur (58). İki tane çinko parmakları vardır ve proteinin stabilitesinden sorumludur. Üç kısımdan oluşan proteinin, N terminal bölgesi, E6-AP (Associated Peptide) için bağlanma bölgesine sahiptir. C terminal bölgesi, p53 transkripsiyonel bölge CBP/ p300 ve proapoptotik proteinler bax, bak ile etkileşir ve apoptozisin engellenmesinde görevlidir (59).

HPV, enfeksiyonu sırasında eksprese edilen ilk proteindir. Sitoplazmada ve nukleusda çok sayıda hücre protein ile etkileşir. E6 proteininin en önemli görevi p53 inaktivasyonuna neden olmasıdır. HR HPV E6 proteini, önce E6 AP'e bağlanır, sonra bu kompleks p53'e bağlanır, ubiquitinizasyon ile, p53 tümör baskılayıcı genin proteozomda yıkımı olur. Hem yüksek hem de düşük riskli E6 proteinleri p53 ile birleşir ama sadece yüksek riskli onkogenlerin p53'ün çekirdek bölgesine bağlanma yeteneği vardır. Bu basamak E6 AP'yi güçlendirmekle ilişkilidir. E6 AP'de, E6 ile komplike hedef proteinlerin ve viral onkogenlerin birleşmesini sağlar (60, 61).



Şekil 9. p53 ile E6 proteininin etkileşimi (62)

E6-E6AP kompleksi p53 yıkımının yanısıra, PDZ gibi birçok proteinin proteozom içinde yıkımında da rol alır. E6 proteininin C terminal bölgesi PDZ proteinlerini bağlayan 4 aminoasitlik motif bulundurur. Bu bölge ZO-1 (Zona occludens 1 protein), hscib, MAGİ, ptpn3, muppl vb birçok PDZ proteini ile etkileşir. PDZ proteinleri hücreler arası sıkı bağlantıları ve hücre polaritesini regule ederler. Hücre içinde sinyal iletiminde rol alırlar. Hücre proliferasyonunun kontrolünde aracılırlar. PDZ proteinlerinin yıkımı ile hücreler arası temas, hücre polaritesi ve hücre proliferasyonunun kontrolü de kayba uğrar (63, 64).

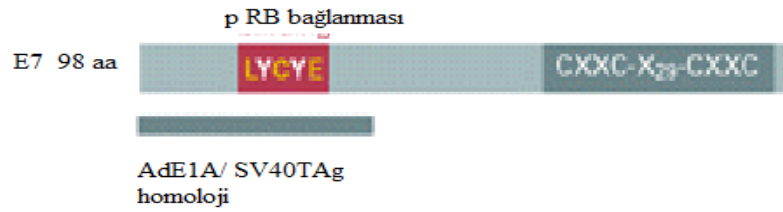
E6 proteininin diğer bir görevi telomerazı aktive etmesidir. Normal somatik hücrelerde kromozom uçlarında, telomer denilen kodlama yapmayan, tekrarlayan hegzamerik DNA dizileri bulunur. Telomer uzunluğu hücre bölünme sayısı ile ilişkilidir. Telomerler, mitotik düzenleme yapar. Her hücre bölünmesinde telomerler kısalır. Telomer kısalması kritik bir noktaya ulaştığında hücre krize girer. Kanseri hücrelerinde kısalan telomer uçları telomeraz ve FADD adaptör protein ile kaspaz 8'e bağlanır, indirger ve apoptozis inhibe olur. İntrinsik yolda da hücre içindeki DNA hasarı, oksidatif stres gibi apoptotik sinyalleri algılayarak tetiklenir (65, 66).

E6, apoptozisi bloke eder ve bunu iki ana yolu bloke ederek yapar: Ekstrinsik yol ile hücre yüzeyinde apoptotik reseptörlerin aktivitesini indükleyen hücre dışı sinyalleri tetikler. TNFR-1'e bağlanır, TRADD (TNFR1 ilişkili ölüm domaini adaptör molekül)'i inhibe eder. TNFR1'in apoptozis ile ilişkili ölüm bölgesi bloke olur (67).

Bu protein ayrıca G proteinleri ile düzenlenen kromozomal stabilitesinin bozulmasında, immün sistemden kaçışta önemlidir (68).

E6 proteini insan telomerazın katalitik subuniti olan hTERT ekspresyonunu artırır ve böylece HPV ile enfekte hücreler sürekli çoğalır (69).

E7 proteini:



Şekil 10. E7 proteini yapısı (55)

E7 proteini küçük, asidik polipeptidler ile oluşan yaklaşık 100 aminoasitlik bir proteindir. E7'nin amino terminali CR 1 (Consert region -1) ile adenovirus (Ad) E1A ve SV40 ile ilişkili büyük tümör antijen (TAg) CR2 sekansı ile ilgilidir. SV 40 TAG ve Ad E1A yı içeren iki bölge, yüksek riskli HPV E7 onkoproteininin transformasyon aktivitesi için önemlidir. E7 proteini, CR, diye adlandırılan üç bölgeden oluşur CR1 ve CR2, N terminal uçta yer alır, C terminal uçta da bir çinko parmağı yer alır. Çinko parmağı E7 proteininin stabilitesinde ve uygun katlanmasında önemlidir. CR 2 bölgesinde, bütün HR HPV tipleri arasında korunan LYCYE (Leu-Y- Cys-Y-E) motifi ile pRb protein ve diğer işlenecek p107 ve p130'a bağlanır ve inaktive eder (70, 66). LR HPV tipleri ise pRb e daha düşük afinite ile bağlanır. Tümör supresor protein pRb ile E7 proteininin bağlanması ile hücrel transkripsiyon faktörü E2F serbest kalır, (71). E2F,

bölünmeyen diferansiye hücrelerin S faza geçişinde önemli siklin E, siklin A, CDK2 ve DNA polimeraz gibi proteinlerin sentezini uyarır. Böylece HPV nin çoğalması için hücreler çoğalmaya devam eder. E7 proteini ayrıca, hücre siklusunda fazın ilerlemesini sağlayan CDK'ların inhibitörü p 21 ve p 27'e direkt bağlanır, hücrelerin S fazına progresyonu artar (72). HR ve LR HPV ile oluşan hastalılarda gen ekspresyon paternleri ve protein fonksiyonları farklılık gösterir. Bu farklılıklar E6/E7 gen ekspresyonunu etkiler. Ayrıca, hastalık sonrası enfeksiyon fenotiplerinin belirlenmesinde viral gen ekspresyonundaki farklılıklar büyük rol oynar.

Tablo 1. E6 proteininin HR HPV enfeksiyonlarındaki rolü (73)

E6	HR α HPV	LR α HPV
1. E6 ürünleri kodlama	Var	yok
2. P53 ve spesifik PDZ domain proteinleri (dIg, MAGI-1, scribble) bağlanma ve salınım	Var	yok
3. Apoptozis	İnhibe	??
4. DNA hasarı sonrası büyümenin durması	Bypass olur	Normal olur
5. Keratinosit farklılaşması	İnhibe	??
6. IFN cevabının inhibisyonu	Olur	Zayıf IFN cevabı
7. Sinyal yolları (akt,wnt,notch,m TORCH-1)	Aktive	??
8. Telomeraz aktivasyonu	Var	yok
9. C-myc aktivasyonu	Var	yok

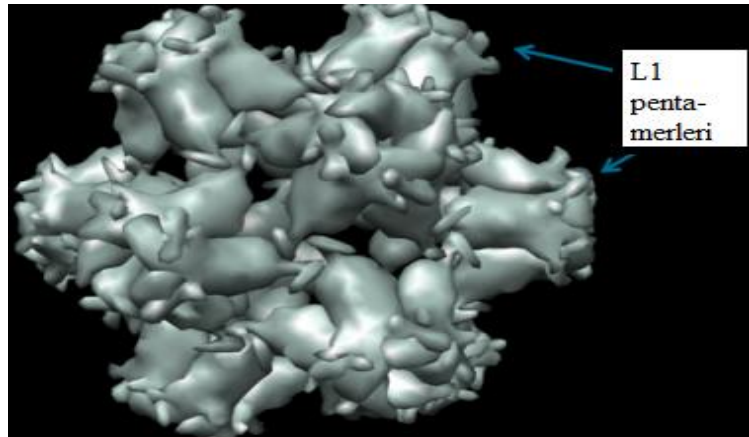
Tablo 2. E7 proteininin HR HPV enfeksiyonlarındaki rolü (73)

E7	HR α HPV	LR α HPV
1. Genom instabilitesi	İndüksiyonu	stimulasyon yok
2. STAT-1 fonksiyonu supreyonu	Var	yok
3. İmmortalizasyon ve transformasyon fonksiyonları	Var	yok
4. Akt sinyal yolağının aktivasyonu	Var	bilinmiyor
5. p RB, p 107 salınım ve bağlanma	Var	Yok

HR α HPV'de E2F1, cullin 2, HDAC salınım olur ama bağlanma olmaz. Ayrıca tüm HPV tiplerinde düzenleyici proteinler E2F6, p600, HAT, pp2A'yı içeren bu proteinler hücre siklusuna girişi ve DNA sentezinde genom amplifikasyonunun rolünü indükler (72, 73).

L1 proteini:

Papillomavirus'lerin major kapsid protein olan L1, 55kD büyüklüğünde bir proteindir. Bu proteinin virus like protein (VLP)'lere yapışma özelliği vardır.



Şekil 11. L1 proteini (74)

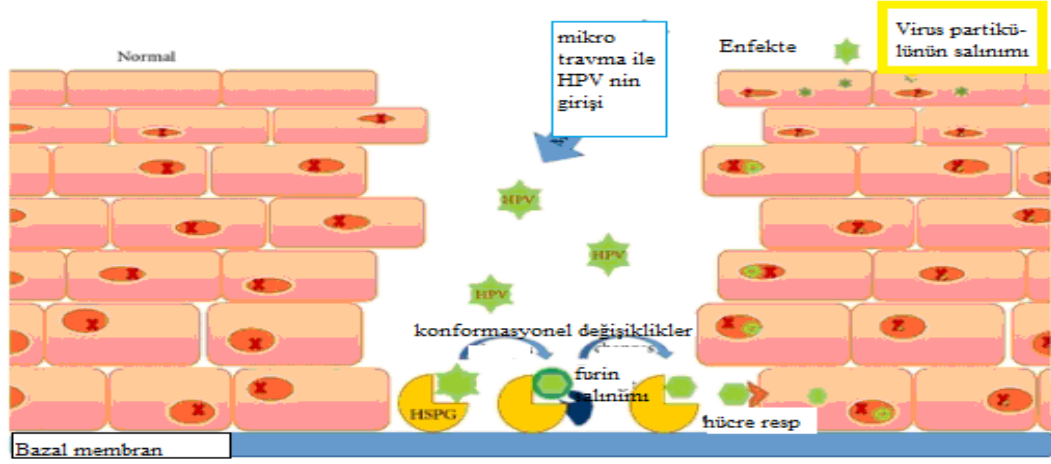
Papillomavirusun dış yüzeyi girintili çıkıntılıdır. Pentamerik L1 proteinlerinden oluşur. 72 adet kapsomeri oluşturur. L1 proteininin N ve C terminali bulunur, C terminali özelliğlidir. Her C terminali topuzun dış tepesinin yanındaki noktadan kapsomer içinden kanyona bakan yüzeye kadar sarar. Komşu kapsomerler ile yüksek tepe nokta arasında L1 de bir disülfid bağı oluşturulur (74, 76). L1 proteini HPV viral yüzey proteinlerinin %90'nını oluşturur ve tipik olarak viral replikasyonun geç fazında sentezlenir. Major kapsid proteinidir ve kuvvetli immunojeniktir (75).

L2 protein:

Minör kapsid proteini olan L2, 76 kDa büyüklüğündedir. Kapsidi oluşturan 72 kapsomerin içinde, L1 pentamelerinin altında lokalizedir (76). L2, viryonun hücre yüzeyinde bulunur. L2, N terminali ile furine bağlanır ve çekirdeğe viral DNA'nın taşınmasına yardımcı olur. Viral soyulma için gerekli değildir ama endozomdan viral DNA 'nın kaçışı için gereklidir. L2, bu olayı membran destabilize edici motif ve γ -sekretaz ile kolaylaştırıyor görünmektedir. Viral DNA 'nın L2 ile çekirdeğe taşınma mekanizması ve girişin hangi mekanizmalarla olduğu tam anlaşılamamıştır (77, 78).

2.4. Viral Yaşam Siklusu

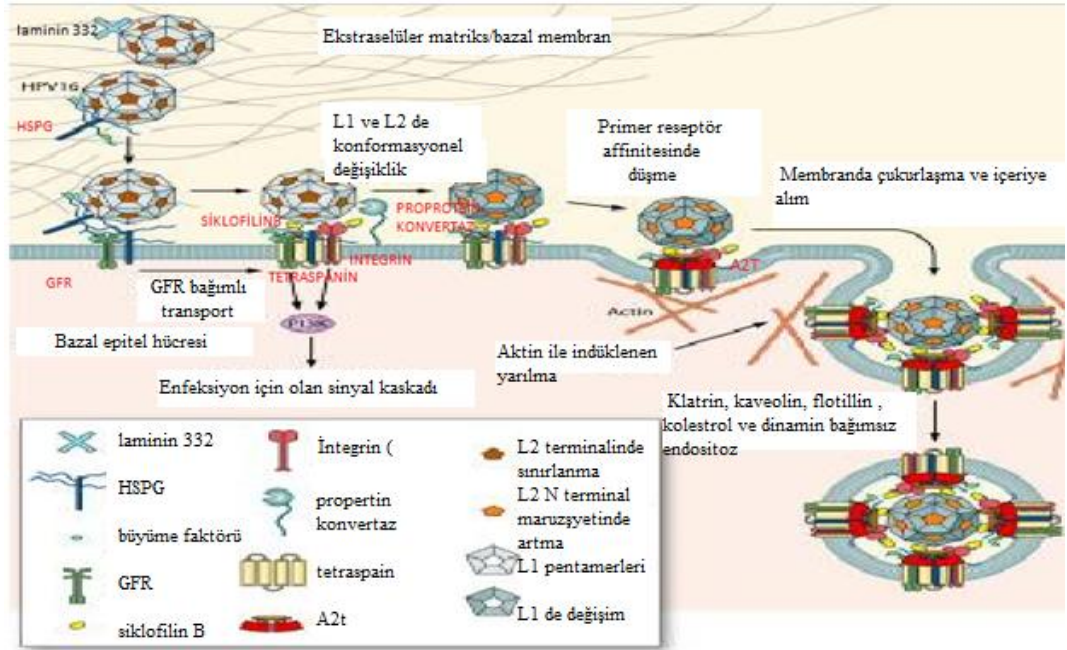
2.4.1. Virusun Hücre İçine Alınımı



Şekil 12. HPV mikrotravma ile serviksin bazal tabakaya erişir

HSPG (Heparan Sülfat Proteoglikan) ile L1 proteini etkileşir, virus kapsidinde konformasyonel değişiklikler olur. Furin ayrılması olur, hücre reseptörleri için bağlanma bölgeleri açığa çıkar (79).

Enfeksiyonun meydana geldiği epitel bölgesinin doğasına göre, hormonlar ve sitokinler gibi dış faktörlerle bağlı olarak produktif yaşam siklusu tamamlanır. Enfeksiyon için virusun epitelde oluşan mikroçatlaklardan girişi gereklidir. Enfekte hücrelerde yara iyileşmesine benzer bir cevap oluşmaktadır.

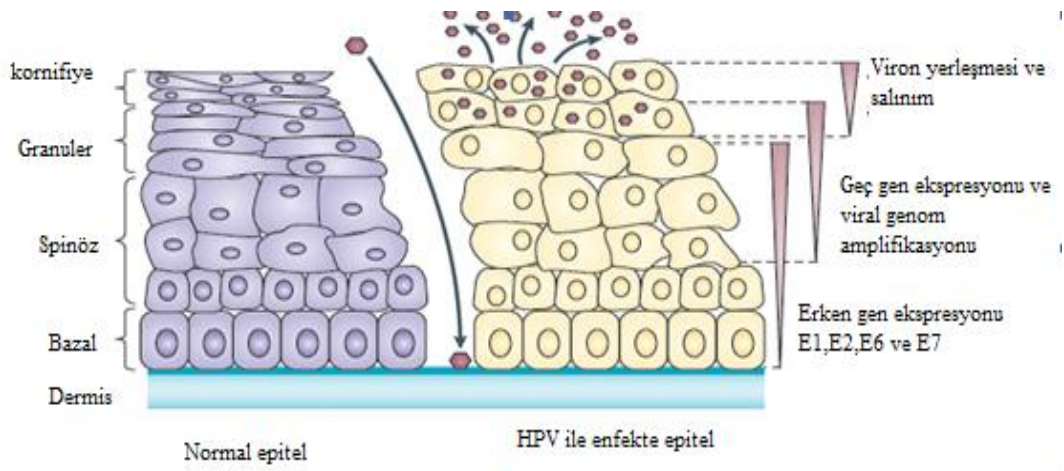


Şekil 13. HPV'nin hücre içine girişi (80)

HPV, enfeksiyon başlangıcında bazal membran ya da hücre yüzeyindeki L1 ile etkileşir. HPV'nin hücreye yapışmasını kolaylaştıran laminin 332 'i ile ekstraselüler matrikse bağlanır. L1 ile HSPGs (Heparan sülfat proteoglikan) etkileşiminden sonra kapsid, yapısal değişikliklere uğrar ve proteolitik bölünme ile L2 ortaya çıkar. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve/veya Keratinosit büyüme faktör reseptör (KGFR), HSPG/ büyüme faktörü HPV16 kompleksleri ile aktif hale gelir ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolağının aktivasyonu ile hücre içi sinyal iletimi başlar. HSPG'lere bağlandıktan sonra virion siklofilin B (CypB) tarafından kolaylaştırılan bir konformasyonel değişiklik geçirmektedir. L2'nin N terminalinde daha fazla aminoasit ortaya çıkar. Daha sonra, HPV16, $\alpha 6$ integrine bağlanır, ikinci bir hücre içi sinyal akışı başlar. Konformasyonel değişiklikler ve sinyal iletiminden sonra, HPV16 kapsidi A2T'e

bağlanır. HPV üzerine, A2T, klatrin, caveolin, lipid-raft, flotillin, kolesterol ve dynamin bağımsız endositoz ile bağlanır (80).

2.4.2. Normal Produktif Enfeksiyon



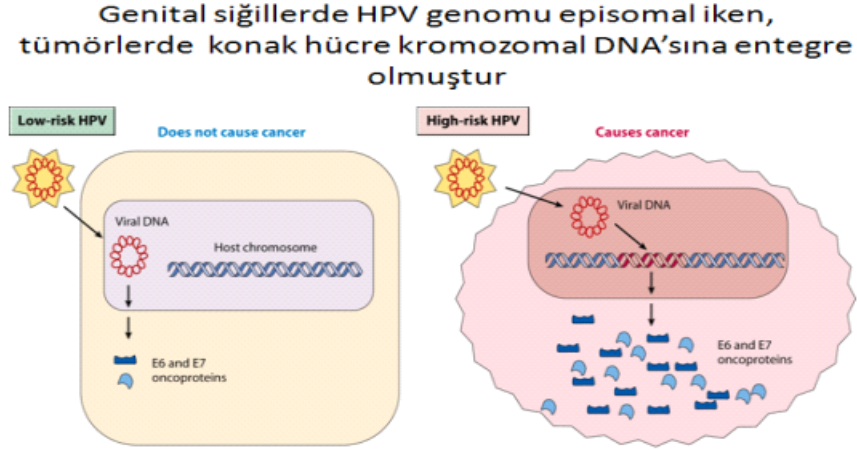
Şekil 14. HPV yaşam siklusu (81)

HPV, yassı epitel tabakasını hedef alan bir virustur. Yaşam siklusu epitelyum hücrelerinin diferansiasyonuna son derece bağlıdır (73). Yassı epitelde, proliferatif potansiyeli olan bazal membrandaki bazal hücrelere tutunur (82). Bazal tabakaya giren HPV, bu hücrelerde erken proteinler E1 ve E2 eksprese eder. Viral giriş ve soyulmadan sonra, genomun DNA'sı nükleusa transpote olur. Bazal tabaka hücrelerinde enfeksiyon süresince viral DNA hücre başına 50-100 kopya sayısına ulaşır (83). Epizomal HPV genomları bazal hücreler bölündükçe yeni hücrelere geçer. Bazal membranı terk ettikten sonra enfekte olmuş hücrelerde farklılaşma başlar. HPV geç genlerin aktive eder ve produktif enfeksiyon başlar. Geç genler E6 ve E7 sırasıyla p53 ve pRb proteinlerini inaktive eder (84).

Suprabazal bölgedeki diferansiye hücrelerde E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 proteinlerinin yüksek düzeyde sentezi ile viral genom sayısında artış (hücre başına > 1000 genom) olur. Yassı epitelin en üst tabakaları spinoz ve granuloz tabakada gerekli viral genlerin ekspresyonu ile, genom replikasyonu belirgin şekilde hızlanır. Hücre başına binlerce kopya sayısında viral genom amplifikasyonu olur. Nukleusta virus, partikülleriyle birleşir. Genom replikasyonu belirgin şekilde hızlanır. Genom amplifikasyonunun ardından terminal diferansiye hücrelerde, kapsid proteinleri L1 ve L2 sentezi tetiklenir. Kapsid proteinlerinin virion da bir araya gelmesiyle viral genomik DNA'nın enkapsidasyonu olur. Yeni oluşan viryonlar, en üst keratinositlerden salınır.

HPV'nin produktif enfeksiyonu yüzeyel tabakalarda sitoplazmik vakuolizasyon, perinükleer hale ve genellikle büyük, hiperkromatik nükleus ile karakterize 'koilositozis' adı verilen hücresel değişime neden olur. Konak DNA'nın sentezinin E6 ve E7 ile aktivasyonu sonucu nükleer büyüme ve hiperkromazi olur. E4 proteini de keratin ağlarda bozulmaya neden olur ve tipik koilositik görünüm meydana gelir. Koilositozis, boşluk anlamına gelen 'koilos' kelimesinden gelmektedir. HPV'nin replikasyonu ile epidermisde olduğu gibi diğer tabakalarda da aşırı bir proliferasyon oluşur. Hücrelerde hiperplazi ve hiperkeratoz oluşur. HPV hücre de lizis yapmaz ve viremiye neden olmaz (85).

2.5. HPV'nin Onkogeniz Mekanizması



Şekil 15. HPV'nin onkogeniz mekanizması (86)

HPV onkogeniz mekanizması replikasyon üzerinden gider. Viral DNA, tümörögeniz sürecinin ilk evrelerinde (HSIL 'e kadar olan süreçte) episom şeklinde kalır. Eğer süreç ilerleyecek olursa bu viral episomal DNA'lar tekrar konak DNA'na bağlanır (HSIL ve ileri lezyonlardaki durum). Bu bağlanma genellikle konak hücre DNA'sının kırılğan bölgelerinin yakınına olur. Konak DNA'sına bağlanma, sürecin malign transformasyona gidişinin başladığı şeklinde yorumlanmaktadır. Bundan sonra HPV konakçı hücre içinde sentezlediği onkojenik proteinler ile malign transformasyona yol açmaktadır. Hücrelerde erken ve geç genlerin salınımı olur, özellikle E6 ve E7 proteinleri, p53 ve pRb tümör süpresör genleri ile kompleks yaparak, hücrenin ölümsüzleşmesine ve kontrolsüz çoğalmasına neden olmaktadır. Oluşan bu kompleks p53'ün fonksiyonunu bloke etmektedir. E6, DNA hasarını ve hücre ölüm sinyallerini inhibe etmektedir. Aynı zamanda E6'nın antiapoptotik özelliği de vardır. E7, retinoblastom proteinine

bağlanır ve onun fonksiyonunu ortadan kaldırır. Hücrenin S fazına geçmesine neden olur. Bu şekilde insan hücrelerinde bir ölümsüzlük ortaya çıkmaktadır (19, 87).

2.6. HPV Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Bulaş

Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu günümüzde en yaygın seksüel geçişli hastalıktır. Cinsel aktif kadınların %75'inde HPV var olduğu bilinmektedir. HPV'nin tek geçiş yolu cinsel ilişkidir. Ekstragenital yolla, mesela bazı fomitler yolu ile geçiş düşünülse bile teorik bazdadır. Vertikal geçiş çok nadirdir.

2.6.1. HPV'nin Bulaşma Yolları

Human papillomavirus, birçok şekilde bulaşmaktadır; kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülmektedir (88). Ciltte görülen HPV tipleri kontamine yüzeyler ve eşyalar aracılığı ile bulaşabilirken, servikal enfeksiyonlara yol açan özellikle yüksek riskli HPV tipleri cinsel temas aracılığıyla bulaşmaktadır (89).

2.6.2. Seksüel bulaş

HPV, en sık seksüel yol ile geçiş gösterir. Genital HPV enfeksiyonu olan kişiler enfeksiyonu %60–66 oranında eşlerine de bulaştırmaktadır, ve ortalama 3 ay gibi bir süre sonrasında eşlerinde genital HPV lezyonları görülmektedir (89). Epidemiyolojik çalışmalar, seksüel aktivitenin, seksüel partner sayısının ve ilk

seksüel ilişki yaşının HPV enfeksiyonu bulaşında en önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (90). İlk seksüel ilişki yaşı ve adölesan dönemde olan seksüel davranışlar servikal ektopinin temel nedenleridir. HPV ayrıca peno-anal, oral, digital-vaginal seks yoluyla da geçmektedir (91). Yüksek riskli HPV tipleri, düşük riskli tiplere göre seksüel yol ile geçiş ile daha çok ilişkilidir (92).

Seksüel aktiviteden bağımsız HPV enfeksiyonu ve persistansı ile ilişkili diğer faktörler; genç yaş, sosyoekonomik durum, çok doğurmak, sünnetsiz olmak, kondom kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, immun supresyon, viral yük ve insan lökosit antijen sisteminde (HLA) olan genetik polimorfizmleridir. Önceden olan HPV enfeksiyonları da diğer HPV tipleri ile olan HPV enfeksiyonunun riskini artırmaktadır.

Yaş, HPV enfeksiyonu için oldukça önemlidir. En çok prevalans 25 yaş civarı görülmektedir. Ve 60'lı yaşlarda da bir pik daha olduğu bilinmektedir ki bu immunitenin zayıflaması ile ilişkilendirilmiştir. İlk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonunun bulaşında ve oluşacak malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir. LR HPV, cinsel ilişki olmadan, deri teması yoluyla anogenital bölgeleri de enfekte edebilmektedir (93).

2.6.3. Ekstragenital Bulaş

Bazı genital HPV tipleri, genital bölge harici bölgelerde hastalık yapabilmektedir. Çevresel yüzeyler, giysiler, havlu ve tuvaletlerden bulaşma olabileceği öne sürülmüştür. Ancak henüz tam anlamıyla ispatlanamamıştır (94).

2.6.4. Vertikal bulaş

Nadir görülür. Enfekte anneden doğum kanalıyla bebeğe geçiş olmasıdır. HPV, serviksi bu virus ile enfekte annelerden, doğumda, çocukların orofaringeal mukozasına geçmektedir. Bu şekilde laryngeal papillomatozis ve anogenital siğil gelişimi 1/400 oranında bildirilmiştir. Bu şekilde geçen virus aylar hatta yıllar sonra klinik bulgular verebilmektedir (95). Sezaryan ile doğumlarda ise bu olasılık oldukça azdır (96, 97). Üç yaş üzerinde olan çocuklarda anogenital siğil ile karşılaşıldığında, cinsel istismara maruz kaldığı mutlaka düşünülmelidir (98).

2.7. HPV Enfeksiyonlarında Klinik Özellikleri

HPV üç ana gruba bölünmüştür; kutanöz, mukokutanöz ve bunlarla ilişkili otozomal resesif hastalıklar, epidermodisplazia verruciformis (EV).

Kutanöz HPV'ler beta ailesine dahildir, birkaç üyesi gamma, mü ve nü ile de ilişkili olabilir. Alfa genusu da tüm mukozal tipleri, ve birkaç kutanöz tipi kapsar (99). Ayrıca bu viruslar vücutta enfeksiyon oluşturdıkları bölgelere göre de gruplandırılabilir, yüzeyel deri, anogenital ve oral bölgeler gibi. Kutanöz HPV tipleri sıklıkla benign deri siğilleri, aktinik keratoz, non-melanom deri kanseri ve keratoakantom gibi çeşitli deri lezyonlarına neden olur. Ayrıca sıklıkla sağlıklı deride de bulunur (100).

Mukokutanöz HPV tipleri de benign siğillerle ilişkili LR HPV ve malignite gelişimi ile ilişkili HR HPV olarak alt gruplara ayrılmıştır. HPV tipleri deri ve mukozada olan morfolojik değişikliklerle ilişkilidir ama bu ilişki HPV

enfeksiyonunun deri ve mukoza da produktif, subklinik veya latent olmasıyla alakalı değildir (101).

Tablo 3. HPV tipleri ve sıklıkla ilişkili olduğu hastalıklar (3)

Verruca vulgaris	4, 7, immunsupreselerde bazen 75- 77
Siğil...flat plane warts	3,10, bazen 26-29 ve 41
Plantar siğil	1, 2, 4
Epidermodysplasia verruciformis	Siğil(yassı) → 3, 10 Pitriazis benzeri plaklar→ 5, 8, daha az sıklıkla 9,12,14,15,17,19,20,21-25, 36-39,47,49 Güneşe maruz kalan yerlerde yassı hücreli kanser → 5, 8, daha az sıklıkla 14,17,20 ve 47
Anogenital siğil	Eksternal siğil→ 6,11,40,42,43,44,54,61,72,81,89 Buschke Lowenstein tumor→ 6 Bowenoid papul→ 6,55
Anogenital kanserde prekanseroz lezyonlar	Grup 1 → Karsinojenik, 16,18,31,33,45,51,52 Grup 2A→ Muhtemelen karsinojenik, 68 Grup 2B→ Karsinojenik olması mümkün olanlar, 26,53,64,65,66,67,69,70,73,82
Oral lezyonlar	Oral papillom→ 2,6,7,11,16,18,32,57 Laringeal papillom→ 6,11 Fokal hiperplazi(Heck hastalığı) →13,32 Orofaringeal kanser→ 16,18

2.7.1. HPV'nin Deri ile İlişkili Lezyonları

Siğiller benign lezyonlardır ve dermisin tüm tabakalarında hipertrofi, akantoz, papilloma oluşumu ve hiperkeratoz ile oluşur. Anormal keratohiyalin granülleri sıklıkla saptanır. Genellikle spontan olarak iyileşen lezyonlardır (100).

Ekzofitik, multiple, irregular, kaba noduller şeklinde değişik klinik paternlerde, farklı bölgelerde ve özellikle de parmaklarda görölmektedir. Bundan başka travmaya açık, el, diz, dirsek gibi vücut bölgelerinde de görölebilmektedir. HPV 2, normal siğillerle; HPV 4 küçük, endofitik, punktat lezyonlarla; HPV7 persistan, kırmızı olan lezyonlarla; HPV 3, 10, 28 düz siğillerle sıklıkla ilişkilendirilmiştir.

Plantar siğiller:

Beş yaş altı çocuklarda nadiren görülür, sıklıkla 10-14 yaş arası çocuklarda görülme sıklığı artar. Yalın ayak gezme ve bu şekilde yapılan dans ve egzersiz aktiviteleri bulaşta önemlidir. Etrafa saçılan enfekte keratinositler ile de yüzme havuzlarında bulaş olabilmektedir (102).

Derin plantar siğiller (mymecia):

HPV 1 ve 63 tipleri ile oluştuğu bildirilmiştir. Genellikle ağrılı lezyonlardır. Ağrı ile birlikte lokal hemoraji ve tromboz görülmesi ile siyah renk alabilmektedir. HPV 2 ve 4 ile ilgili olanlar lezyonlarda mozaik patern gösterir ve daha az ağrılıdır. HPV 57 ve 60'da daha nadir görölen tiplerle ilişkilidir (103)

Epidermodysplasia verruciformis:

Bir yüzyıl önce tanımlanmış lezyonlardır. Kromozom 17'nin uzun kolunda EVER 1 ve EVER 2 genlerinde olan defekt nedeniyle oluşan otozomal resesif bir hastalıktır. EVER genleri, transmembraner proteinleri kodlar ve çinko

metabolizmasının düzenlenmesinde önemlidir. Hastalığın oluşmasına neden olan β - HPV subtiplerinin çinko homeostazisini bozduğu düşünülmektedir (104).

EV, iki formda görülmektedir:

- Yaygın benign düz siğiller, HPV 3 ve 10 ile ilişkilidir. Gövde, boyun ve ekstremitelerde olan düz, hipo- veya hiper pigmente lezyonlardır. Histolojik olarak hiperkeratoz, akantoz ve hipergranuloz ile ilişkilidir.
- Güneş gören bölgelerde olan ve yüksek derecede malign potansiyel taşıyan siğiller (105)

Mukozal ve anogenital deri ile ilişkili lezyonlar:

Mukozal lezyonlar α - HPV'ler ile ilişkilidir ve kutanöz HPV'lerden daha sık görülür, genellikle asemptomatiktir. (106) İskandinav ülkelerinde yapılan bir çalışma da eksternal genital siğiller genç kadınlarda, 45 yaş öncesi %10 sıklıkla görülmektedir. HPV DNA testleri ile genç kadın ve erkeklerde HPV'nin %50-80 sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir (125). Eksternal genital siğiller diğer adıyla 'condiloma akuminata' olarak bilinmektedir. Sıklıkla glans penis, koronal sulkus, sünnet derisi gibi genital bölgelerde görülür. Bayanlarda da labia, klitoris, vulva, vagen ve ektoserviks ile ilişkilidir. Her iki cinsiyette de pubis, perineum, uretra ve perianal bölgelerde de HPV saptanmıştır. EGV (Eksternal Genital Verru)'lar esas olarak HPV tip 6 ve 11 gibi LR HPV tipleriyle ilişkilidir. HPV 42 ve 81'de saptanabilen tiplerdir (107).

Histolojik olarak, akantoz ve papillomatoz gibi epitelyal kalınlaşmalarla ilişkilidir. Kaşıntı, kanama, fissürler ve ağrılı cinsel ilişki gibi şikayetlere neden

olur. Tedavide topikal ajanların kullanımı son derece etkindir, cerrahi tedavi ile %100'e yaklaşan tedavi başarısı vardır (108).

Bushcke – löwenstein tümörü

HPV lezyonlarından kaynaklanan, yavaş gelişen ve sonuçta invazif skuamöz hücreli karsinoma malign dönüşüm gösterebilen bir deri tümörüdür. Sıklıkla genital bölgede görülmektedir. Lezyonlardan genellikle HPV tip 6 ve 11 izole edilir (109).

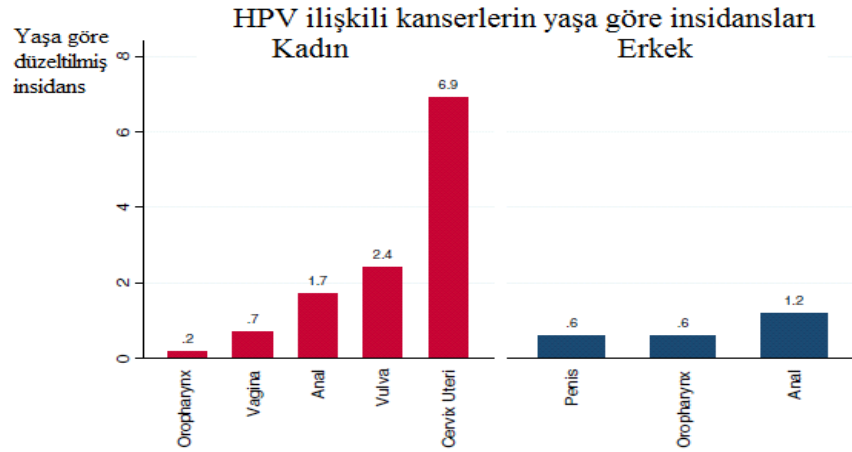
2.7.2. Malign Lezyonlarla İlişkili HPV

Gelişmiş ülkelerde, cinsel yönden aktif kadın ve erkeklerin %50'sinden fazlası yaşamlarının bir döneminde HPV ile enfekte olur. Tüm dünyada yaklaşık 20 milyon kişinin HPV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2). HPV enfeksiyonu %90 oranında kendi kendini sınırlar. Buna karşın yıllar içinde devam edecek değişimler sonucunda prekanseröz veya kanseröz lezyonlar da gelişebilir.

1970'lerin ortalarında Meisels ve Fortin, servikte HPV enfeksiyonu ve CIN I histolojisinin beraberliğine dikkat çekmişlerdir. Zur Hausen, HPV'nin serviks kanserinden sorumlu olan cinsel yolla bulaşan etken olduğunu belirtmişlerdir (26). EV'li hastalarda bazı deri kanserlerinin görülmesi, bazı HPV tiplerinin malign potansiyeli olduğunu düşündürmüştür. 1980'lerin başlarında da Zur Hausen tarafından serviks kanseri vakalarında HPV tip 16 ve 18'in belirlenmesi ve gelişen teknoloji sonucunda bir çok vakada HPV DNA'sı

saptanmaya başlanılmıştır. Harald zur Hausen bu buluşuyla 2008 Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır (110).

Kliniko-epidemiolojik ve moleküler çalışmalar, HPV ile serviks kanserinin arasında %99,7'e hatta son çalışmalarda %100 'lük bir pozitiflik olduğunu göstermektedir (113). HPV tip 16, tüm vakaların %50-70'inde; HPVtip 18'%7-20'inde pozitifdir. HPV ayrıca çeşitli birçok kanser ile de bağlantılıdır. Tahmini olarak tüm kanserlerin %7,1 sıklıkla nedeni HPV'dir (112).

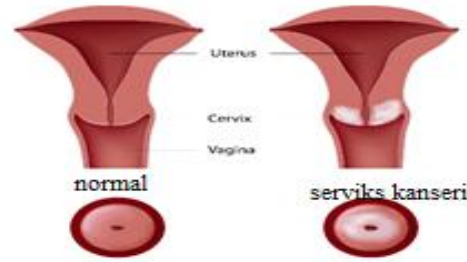


Grafik 1. HPV ilişkili kanserlerin yaşa göre insidansları (115)

Serviks kanseri ve HPV: Serviks kanseri, meme ve kolorektal kanserden sonra tüm dünyada üçüncü en sık görülen kanserdir. Her yıl 500.000 yeni vaka tanı almaktadır ve 250.000'den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (115). Endüstriyel toplumlarda son dekada servikal kanser insidansı azalmaktadır. Servikal görüntüleme sistemlerinin gelişmesi bu başarının temel nedenidir (116).

Serviks kanseri transformasyon zonundan köken alır ve vakaların yaklaşık %80'i skuamoz hücreli karsinom'dur. Prekanseroz lezyonlar olan servikal

intraepitelyal neoplazi diye adlandırılan lezyonların ilerlemesiyle oluşur (117). LR HPV tipleri, genel olarak olarak neoplaziye neden olmaz ve bazal hücre proliferasyonunu stimule etmez. HR HPV tipleri ise, bazal hücre proliferasyonunu uyarır.



Şekil 16. Serviks kanseri lokalizasyonu (118)



Şekil 17. Serviks kanserine ilerleme süreci (119)

Serviks kanseri için en önemli risk faktörleri; HPV başta olmak üzere aile öyküsü, yaş, immunsupresyon, erken yaşta gebelik, parite, oral kontraseptif kullanımı, eş durumu, çok eşlilik, klamidya enfeksiyonu, diyet, yoksulluk, Dietilstilbestrol (DES), sigara'dır.

Kolorektal Kanserler (KRK) ve HPV: Kolorektal kanserler, gelişmiş ülkelerde akciğer ve meme karsinomlarından sonra en sık ölüme neden olan

gruptur (120). Tüm dünyada 2008 verilerine göre, kolorektal kanserler erkeklerde en sık 3., kadınlarda da 2. en sık görülen malignitedir.

Tablo 4. Dünya da cinsiyet dağılımına göre en sık görülen kanserler, 2008 (121)

	Erkek	Kadın	Toplam
En sık görülen kanserler	1. Akciğer	1. Meme	1. Akciğer
(Olguların toplam sayısına göre	2. Prostat	2. Kolorektal	2. Meme
sıralanmış)	3. Kolorektal	3. Serviks uteri	3. Kolorektal
	4. Mide	4. Akciğer	4. Mide
	5. Karaciğer	5. Mide	5. Prostat

Dünya Kanser Raporu 2008 verilerine göre; her yıl bir milyon yeni vaka tanı almaktadır ve bu oran kanser olgularının %9,4'ünü oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerin %60'ı dünyanın gelişmiş bölgelerinde gözlenmektedir. Yeni Zelanda, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika ve son zamanlarda da Japonya'da yüksektir. Kuzey ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika'da ise stabil ya da düşüş eğilimi göstermektedir (122). DSÖ raporlarına göre Avrupa kıtası, tüm kıtalar içerisinde en yüksek insidans hızlarına sahiptir (3). İnsidans hızları erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir (1.4:1) (123).

Sağlık Bakanlığı, ülkemiz için kolorektal kanser insidansını yüz binde 17 olarak bildir- mektedir (124).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarındaki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %7,8 ile kadınlarda üçüncü ve %7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (5,125).

Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır (126, 127). KRK tanısı hastaların sadece %40'ında erken evrede (lokalize hastalık evresi) konulmaktadır. KRK'deki prognoz ise tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir.

Kolorektal kanser, vakaların %90'ında sporadiktir (10). Yapılan çalışmalarda etyolojide enfeksiyöz etkenlerinde rolü olduğu gösterilmiştir. HPV ile kolorektal kanser arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Kolorektal karsinomların üçte birinde HPV DNA belirlenmiştir. Ama çeşitli çalışmalarda bu prevalans %0-84 arasında değişmektedir. Human papillomavirus enfeksiyonları serviks kanseri ile birebir ilişkili iken kolorektal karsinogenezdeki yeri tartışmalıdır.

KRK'da en önemli risk faktörleri diyet, obezite, fiziksel inaktivite, diyabet, sigara kullanımı ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Etiyolojik olarak kanser gelişiminden %50'den fazla oranda diyet ve yaşam tarzı sorumludur (129).

Kolorektal kanser ile ilgili diğer risk faktörleri; tanı almış birinci derece akraba olması riski %2,2 artırır, tanı almış birden fazla akraba varsa risk %4'leri bulur. 45 yaş öncesi tanı almış akraba varlığında risk %3-9'dur. İnflamatuvar barsak hastalıkları, diyabet, şişmanlık, kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi, sigara ve alkol tüketimi diğer etkili faktörlerdir (130).

Kolorektal kanser prognozu etkileyen faktörler: Kolorektal kanser gelişimi üzerine etkili prognostik faktörlerin bilinmesi, yineleme veya metastaz gelişimi açısından daha yüksek riskli grupların belirlenmesi ve tedavi planlaması

açısından önemlidir. Kolorektal karsinomlarda prognozun en önemli belirleyicilerinden birisi tümörün TNM evresidir.

"College of American Pathologists" (CAP) kolorektal karsinomada prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünülen faktörlerle ilgili olarak bir bildiri yayınlamıştır. CAP tarafından prognostik etkisi olduğu düşünülen, çalışılmış tüm değişkenler aşağıdaki gibidir:

T-evresi: Major bir prognostik faktördür. Sınıflandırma, primer tümörün invazyon derinliği esas alınarak yapılmıştır. Buna göre,

T x → Primer tümör değerlendirilemiyor

To → Primer tümör bulgusu yok

Tıs → İntraepitelyal veya lamina propria invazyonu var

T 1 → Submukoza invazyonu var

T2 → Muskularis propria invazyonu var

T3→ Muskularis propria boyunca perikolorektal doku invazyonu var

T4a → Visseral periton invazyonu var

T4b → Direkt diğer organ ve dokuların invazyonu şeklindedir.

Lenf nodu: TNM evreleme sisteminin bir parçası olarak, lenf nodu analizi prognoz hakkında bilgi sağlamaktadır. Nodal tutulumu olmayan hastalar arasında bile çıkarılan lenf nodu sayısı önemli prognostik değere sahiptir. Kılavuzlar rezeke edilen örnekte 12 ya da fazla lenf nodunun incelenmesini önermektedir (131).

Bölgesel lenf nodu tutulumu sınıflamasında:

Nx → Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemiyor

No → Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1a → 1 bölgesel lenf nodu tutulumu var

N1b → 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu var

N1c → Tümör depozitleri var

N2a → 4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu var

N2b → 7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu var (132).

Metastaz: Tanı aldığı anda uzak organ yayılımının olmasıdır. Kolon kanseri başta karaciğer olmak üzere akciğer, kemik ve beyine yayılım yapar.

Lenfovasküler invazyon (LVİ): Kötü prognosisla ilgili bir histolojik bulgudur. LVİ, kolon kanserinde yüksek riski belirlemede klinik olarak kullanılan bir markerdir (133).

Karsinoembriyonik antijen (CEA): CEA, preoperatif yüksek seviyesi kanser rekürrensi için kötü bir prognostik faktördür. CEA seviyesi ile ilgili mevcut veriler değişik olmasına rağmen pre -operatif düzeyin 5 ng/ml üzerinde olması CAP'a göre kategori I, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Tümör grade: Bez benzeri yapılar tümörün; >%95'ini oluşturuyorsa iyi diferansiye (grade I), %50-95'ini oluşturuyorsa orta derece diferansiye (grade II), %5-50'si ni oluşturuyorsa az diferansiye (grade III), <%5'ini oluşturuyorsa undiferansiye (grade IV) olarak gruplanır. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tipler az diferansiye kabul edilir ve iyi-orta diferansiye adenokarsinomalardan daha kötü sonuçlara sahiptir.

Histolojik tip: Kolorektal kanserin bir kaç spesifik tipi başlı başına prognostik önem taşımaktadırlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomalarda, prognozu

kötüdür. Musinöz karsinomların (%50'den fazlası musin içeren) prognostik önemi ise tartışmalıdır. Küçük hücreli tümörler, kötü prognostik özellik gösteren yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdir. Medüller karsinom, glandüler yapı içermeyen ve daha önce undiferansiye olarak sınıflandırılmış bir alt tiptir.

Tümör büyüklüğü ve konfigürasyonu: Yapılan çalışmalarda hem tümör büyüklüğünün hem de konfigürasyonunun prognostik önem taşımadığı gösterilmiştir.

Primer tümör yerleşim yeri: NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) verilerine göre sağ tarafa yerleşen tümörlerin sola yerleşen tümörlerden daha kötü prognoz gösterdikleri ileri sürülmüştür. Ancak bazı çalışmalarda da solda yerleşim gösterenlerin daha kötü prognoz sergiledikleri bildirilmiştir. Birkaç çalışmada ise primer tümör lokalizasyonun prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir (134, 135).

Tablo 5. Kolorektal Kanser Evrelemesi: Anatomik evrelendirme (128)

Evre	T	N	M
0	Tis		
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	T	N2, N3	M0
IV	T	N	M1

Korunma:

Kolorektal kanser beslenme alışkanlıkları ile yakından ilişkilidir. Kolorektal kanser etyolojisinde birçok faktör bilinmektedir ve bu faktörleri elimine edecek koruyucu tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Kırmızı et, şeker, işlenmiş tahıl ve buğday tüketimlerinin yüksek miktarlarda olması riski artırdığından beslenme alışkanlıkları açısından özellikle dikkat edilmelidir. Protein kaynakları olarak beyaz et, balık, sebze, yağ olarak doymamış yağlar ve karbonhidrat kaynakları olarak ise işlenmemiş buğday, baklagiller ve meyvelerin tüketimi önerilmektedir. Vitamin B6, vitamin D, folat ve kalsiyum ile ilgili yapılan çalışmalar orta derecede koruyucu olduğunu bildirmektedir. Alkol ve sigara kullanmama, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel egzersiz yapma anlamlı derecede kolorektal kanser risklerini azaltan diğer faktörlerdir. Aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, postmenapozal hormonlar kolorektal kanser riskini azaltan farmakolojik ajanlardandır. Halen bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (135).

Anal kanserler ve HPV: Anal kanal, rektumla dış ortamı birbirine bağlayan, istemli ve istemsiz kaslarla çevrilmiş bir yapıdır. Anal kanser, silindirik epitelden yassı epitele geçiş zonundaki transizyon zonu denilen bölgeden gelişir. Oldukça nadir görülen malignitelerdir ve tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1,5'luk ve alt gastrointestinal sistem kanserlerini %4'luk kısmını oluşturur (136). Her yıl dünya da yaklaşık 30.000 vaka anal kanser tanısı almaktadır ve HR HPV enfeksiyonu %90 sıklıkla nedendir (137). HPV tip 16, yüksek riskli HPV genotiplerinden anal kanserlerde en sık rastlanılan tipidir (138, 139). Anal kanser

insidansı son otuz yılda Amerika Birleşik Devletlerinde kademeli olarak artmaktadır ve şu anda 100.000’de 1,5 pozitiflik mevcuttur (140). Ulusal Kansere Enstitüsü 2010 yılında ABD’de tanı almış anal kanserli kişi sayısını 5260 olarak bildirmiştir (3260 kadın ve 2000 erkek).

HPV ilişkili anal kanserlerde bayanlarda en önemli risk faktörleri, çok sayıda seksüel partner varlığı, anogenital siğil hikayesi, geçirilmiş CIN3 veya serviks kanseri hikayesi, tanı anında sigara kullanımı, anal cinsel ilişki hikayesi, HIV pozitifliği ve immunsupresyon’dur (141).

Baş-boyun kanserleri ve HPV: Baş-boyun kanserleri tüm kanserlerin %10-15’ini oluşturmaktadır. Baş-boyun tümörlerinde en önemli predispozan faktör alkol ve sigara kullanımı iken son yıllarda yapılan çalışmalarda başka faktörlerinde etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Serviks kanserinin %99.7’i nedeni olan Human papillomavirus enfeksiyonlarının baş-boyun tümörlerindeki rolü oldukça önemlidir (142, 143).

Her yıl 650.000 üzerinde kişi baş-boyun tümörleri nedeniyle tanı almaktadır ve her yıl 350.000 kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir (144). Son çalışmalar HPV ‘nin oral ve orofaringeal karsinomlarda bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Özellikle tonsiller karsinomlarda HPV, %60’lara varan oranlarda pozitif olabilmektedir. Orofaringeal kanserlerde bu oran 5046 hasta arasında yapılan bir çalışma da %36 iken oral malignitelerde %23,5 ve laringeal malignitelerde %24’lerdedir (145). HPV 16 da en sık rastlanılan genotiptir. HPV 16 pozitifliği orofaringeal kanserlerde %87 iken oral ve laringeal kanserlerde bu

oran sırasıyla %68 ve %69'dur. Sinonasal malignitelerde de HPV %23 pozitiflik göstermektedir (146, 148).

Akciğer kanseri: Akciğer kanseri, kanser ile ilişkili ölümlerin tüm dünyadaki en sık nedenidir. Akciğer kanserli vakaların %90'ından sigara sorumludur. Ancak sigara içenlerin %20'si kanser olmaktadır. Diğer etyolojik ajanlar, genetik faktörlerin varlığı, p53, pRb, p16 gibi tümör supresor genlerde inaktivasyon ve onkojenik HPV tipleri ile olan enfeksiyonlardır (37).

HPV-DNA saptanması tümörlü dokularda çeşitli yöntemlerle olmaktadır. PCR ile yapılan çalışmalarda bronşial karsinom örneklerinde HPV-DNA pozitifliği %20 bulunmuştur. HPV 16 ve 18 en sık rastlanan tipler iken HPV 6 ve 11 daha az sıklıkla saptanmaktadır. Akciğer kanserli dokularda HPV-DNA pozitifliği yaklaşık olarak %28 civarında bulunmuştur (149).

Vulva kanseri ve HPV: Vulvar bölgeye ait malignitelerin sıklığı 0,5-1,5/100000 arasında değişmektedir. Tüm jinekolojik maligniteler arasında sıklığı %4 civarındadır (151).

HPV DNA, Vulvar İntraepitelyal Neoplazilerin %80 inden fazlasında pozitif iken, genel olarak tüm histolojik varyantların %40'ında pozitifdir. İnvaziv siğilimsi / basaloid tümörlerde sıklıkla HPV DNA %69,4 pozitif iken, invaziv keratinik tiplerde bu oran %13 civarındadır. HPV ilişkili vulvar neoplaziler sıklıkla HPV tip 16 ile ilişkilidir. Amerika 'da formalin fikse dokulardan yapılmış bir çalışmada invaziv vulvar kanserde %36 ve VIN lezyonlarda 'da %76 pozitiflik saptanmıştır (150).

2.8. HPV Enfeksiyonları ve İmmün Sistem Etkileşimi

Genç kadınlarda HPV enfeksiyonlarının %70-90'ı geçicidir. Sıklıkla klinik belirti görülmeden 6-12 ay için de kendiliğinden iyileşir. Persistan HPV enfeksiyonu genital HPV enfeksiyonu olan kişilerin %10'undan azında gelişir. Bu grup prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser için yüksek risk altındadır. HPV enfeksiyonu olan kişilerin de sadece %1'inden azında servikal kanser gelişir.

HPV immuniteden kaçmak için birçok mekanizma kullanır. HPV replikasyon siklusunun kendisi bir kaçış stratejisidir. Viremi fazı yoktur. HPV enfeksiyonu epitel hücrelerinde lizis yapmaz. Ayrıca virüs farklılaşırken viral protein ekspresyonu, immün sistem hücrelerinden uzakta, epitelin üst tabakalarında olur, bu da doğal immün cevabın uyarılmasını azaltır. HPV pozitif kadınlarda, belli bir süre sonra %95 oranında görülen temizlenme olayı ise ancak tip spesifik immünite ile açıklanabilir. Viral persistans gelişiminde; viral DNA'nın konakçı DNA'sına entegre olması, E6, E7 proteinleri aracılığıyla apoptozisi inhibe etmesi, antijen sunumundaki defektler, IL-8 ve makrofaj kemotaktik protein olan MCP1'in ekspresyonunun baskılanması, hücre yüzeyinde MHC-I ekspresyonunun azalması, tip1 interferon ekspresyonu ve sinyal yolunun bozulması, proinflamatuvar sitokin IL-18 reseptörü aracılığıyla doğal öldürücü hücreler ve T lenfositlerin interferon üretiminin inhibe olması, epidermiste yer alan langerhans hücreleri ve keratinositleri birbirine bağlayan e-cadherin molekülünün de ekspresyonu azalması ile bu hücreler arasındaki adezyonun bozulup bu hücreler tarafından viral antijenlerin yakalanması, sunumunun bozulması ve epitel hücrelerinde makrofaj inflamatuvar protein-3 alfa'nın (MIP3-

alfa; CCL20) üretimini azalması ile hücrel immun cevapta oluşan defektler önemli rol oynamaktadır. Sonuçta hücrel immunitenin baskılandığı HIV enfeksiyonu veya trasplantasyonlu kişilerde, HPV lezyonlarının ve serviks kanserin daha sık görülmesi de bu immuno-patogenezi desteklemektedir.

HPV enfeksiyonuna karşı humoral immunité de aktive olur. HPV enfeksiyonuna karşı humoral immun cevapta kapsid proteini L1'e karşı gelişen tip spesifik IgG veya IgA antikorları serum veya servikal sekresyon da tespit edilmiştir. Ancak HPV latent, non-litik enfeksiyon oluşturduğundan ve viremi fazı olmadığından dolayı HPV'ü karşı antikorlar HPV DNA tespitinden 8 ay -18 ay kadar uzun süre sonra ve düşük düzeyde gelişir. HPV tip spesifik IgG antikor pozitifliği yıllarca persiste edebilir. HPV ile infekte olan kişilerin hepsinde tespit edilir antikor cevabı yoktur (151-154).

2.9. HPV Epidemiyolojisi

DSÖ 2008 yılı verilerine göre, tüm dünya da her yıl 1 milyon kişi kolorektal kanser tanısı almaktadır ve KKK, tüm kanserlerin %9,4'üdür. Tüm dünyada ölümlerin %8,1'inden sorumludur. Ülkemizde ise KKK'ler tüm kanserler içinde %7,6 bulunmaktadır ve tüm kansere bağlı ölümler içinde %7,4 mortaliteden sorumludur. Sağlık bakanlığı ülkemiz için KKK insidansını yüzbinde 17 olarak bildirmektedir. HPV, serviks kanserinin %99,7 sıklıkla primer etyolojik nedenidir. Kadınların hayatları boyunca HPV enfeksiyonuna yakalanma riski %80'den fazladır. Bu enfeksiyonların %90'a yakını geçici iken %10'luk kısmı

malignite ile ilişkilidir. HPV'ün kolorektal kanser etyolojisindeki yeri ile ilgili yapılan çalışmalar ise sınırlıdır.

Tayvan'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada HPV enfeksiyonunun kolorektal ve anal kanserli hastalardaki sıklığının %50-84 arasında olduğu raporlanmıştır. Ayrıca son çalışmalarda servikal HPV enfeksiyonu olan hastalarda anal HPV enfeksiyonu olma riskinde 3,3 kat arttığı bildirilmiştir (155). Yine 2010 yılında Amerika'dan, İsrail'den ve İspanya'dan hasta örnekleri toplanmış ve PCR ile kolorektal kanserli bayan hastalardaki HPV sıklığı araştırılmıştır. Sonuçta herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır. Değişik ülkelerde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Shah ve ark ile Shroyer ve ark.ları 1992 yılında USA 'da kolorektal kanserli hastalarda HPV prevalansını %0 olarak bulmuşlardır. Bodaghi ve ark 2005 yılında USA'daki çalışmalarında ise bu oran %51 olarak bildirilmiştir. Perez ve ark.larının Arjantin'de 2005 yılındaki çalışmalarında ise kolorektal kanserde HPV %74 sıklıkla belirlenmiştir. Türkiye de 2006 yılında Buyru ve ark.larının çalışmasında bu sıklık %81,2 iken 2007 yılında Damin ve ark Brazilya daki çalışmasında %83,3'lere kadar yükselmiştir. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde toplam da %1,6 pozitiflik saptanmıştır (156). Avrupa'da 14 kuzey ve güney Avrupa ülkesinde HPV prevalansı ile ilgili yapılan çalışmada pozitiflik oranı %10 bildirilmiş, Belçika'da %12,5, Fransa'da %12,1, Danimarka'da %10,6 ve UK'de %10 olarak raporlanmıştır (16). Lorenzon ve ark.ları 2011 yılında, HPV enfeksiyonu ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi araştıran 1988 'den itibaren yapılan 21 çalışmayı incelemişlerdir ve kanserli doku örneklerinde %41,7 pozitiflik saptamışlardır (16).

Damin ve ark.larının Brezilya’da 2012 yılında yaptıkları metaanalizde de kolorektal kanserde HPV prevalansı toplamda %31,9 olarak bildirilmiştir. En düşük oran Avrupa’da %14,1 iken en yüksek oran Güney Amerika’da %60,8’dir. (4).

Burnett-Hartman ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada kolorektal kanserde HPV tip 16 ve 18 DNA varlığını araştırmıştır. Kolorektal örneklerin %2’sinde HPV tip 16 pozitif saptanırken HPV tip 18 pozitifliğine rastlanmamıştır (157).

Ülkemizde ise bu konu ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Salepçi ve ark.ları 2009 yılında kolorektal kanserde HPV pozitifliğini %82,1 olarak bildirmişlerdir(158)

Türkiye’de Yavuzer ve ark.larının 2011 yılında kolorektal karsinom ve adenom dokusunda HPV DNA varlığını araştırdıkları çalışmada yine herhangi bir pozitiflik bulunamamıştır. Tüm bu çalışmalarda görüldüğü üzere kolorektal kanser ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki tam netlik kazanmamıştır (15).

2.10. HPV Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

HPV enfeksiyonlarının tanısını koymada birçok disiplin bir arada çalışmaktadır. Makroskobik olarak görüp değerlendirilen lezyonlarda, sitolojik ve moleküler metodlarla oluşan hücresel değişiklikleri ve HPV varlığını göstermek esastır. Halen en çok kullanılan tanı yöntemi sitolojik değerlendirmedir. HPV DNA varlığını göstermede ise temel yöntem PCR’dır.

Sitoloji: HPV enfeksiyonunun muhtemel tanısında mikroskopik olarak histolojik muayenede koilositozun gösterilmesi önemlidir. Viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin Papanicolaou boyası ile saptanması servikovaginal hücrelerde tarama amacı ile bugün kullanılmaktadır. Bu yöntem kısaca Pap smear olarak bilinmektedir. Duyarlılığı düşük bir yöntemdir (159).

Seroloji: Doku kesitleri veya sürüntü örneklerinde bütün tipler arasında reaksiyon veren cinse özgü antiserumlar kullanılarak herhangi bir immunolojik yöntem ile PV (papillomavirus) kapsid antijenleri saptanabilir. Viral partiküllerin EM ile incelenmesi daha hassastır ama yeterince sensitiv değildir. HPV tip spesifik Ig G antikor pozitifliği yıllarca persiste edebilir. Bu yüzden serolojik testler akut ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt etmede uygun değildir (160).

Hücre kültürü: HPV, hücre kültürü veya laboratuvar hayvanlarında üretilemez.

Moleküler yöntemler: Viral nükleik asidin belirlenmesi esasına dayanır.

1. Hibridizasyon testleri: HPV tanısı için ilk çalışmalarda kullanılmıştır. İSH (İn Situ Hibridizasyon), intraselüler HPV DNA ile hibridize olan spesifik problemlerin kullanımına dayanır. HPV DNA, SBH (Southern blot), DBH (Dot-blot), FISH (Floresan in situ hibridizasyon) ile de tespit edilebilir. Bu testler genellikle araştırma amacıyla kullanılır, yapılması yorucu ve zaman alıcıdır. Fazla sayıda örneğin incelenmesi için uygun değildir, rutin olarak kullanılamaz.

2. Sinyal amplifikasyonu: Hybrid capture I ve II (HC I ve HCII)

HC I (Digene) ve HC II (Digene) olmak üzere iki tipi mevcuttur. HC Tube Test olarak da bilinen HC I testi tüpte yapılan non-radyoaktif sinyal

amplifikasyon metodudur. Bu test ile 5 LR HPV ve 9 HR HPV tipi tanınmaktadır. HC II ise HC I'in mikropakta yapılmış halidir. HR HPV tip sayısı 13'e yükseltilmiştir. HC II testi, HC I'e göre 10 kez daha yüksek sensitiviteye sahiptir, spesifitesi de artmıştır. HC II testi servikal hücrelerin HPV testi için FDA'den onay alan tek metoddur. HC II test sisteminde servikal kanserde en sık bulunan 13 yüksek risk ve 5 düşük risk HPV tipinin genomik sırasına komplementer RNA problemleri kullanılır ki bu spesifik RNA problemleri yüksek risk tip prob kokteyli ve düşük risk prob kokteyli formatında hazırlanmıştır. İki farklı RNA prob kokteyli deneyde ayrı ayrı kullanılır ve böylece test, örnekteki HPV DNA'nın sadece düşük veya yüksek risk grubunda olduğu hakkında bilgi verir, ancak spesifik HPV genotipi hakkında bilgi vermez. HC II testi bir çok ülkede klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik değerlendirmede sadece yüksek risk prob kokteylinin kullanılması test süresini ve maliyetini azaltır. HC II testi PCR gibi hedef amplifikasyonuna dayanmadığından kros kontaminasyon riski düşüktür. Yeni prototip Hybrid Capture III (Digene) testi geliştirilmiştir. HC II testine benzer ve HPV DNA ile hibride olan aynı RNA problemleri kullanılır. Ancak HC II'ye göre daha sensitiv bulunmuştur, çünkü DNA-RNA hibridlerini yakalamak için HC II testindeki anti DNA-RNA antikolları yerine streptavidin ile kaplı kuyucukları olan mikrotitrasyon plağı kullanılır

Hedef amplifikasyonu: DNA hedef alan testler, L1 – L2 gen bölgesini hedef alırken RNA hedef alan testler, E6-E7 proteinlerini hedef alan testlerdir

-PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) : En yaygın kullanılan hedef amplifikasyon metodudur.. PCR ile HPV DNA amplifikasyonu için çeşitli

konsensus primer sistemleri mevcuttur. Konsensus PCR primerler ile geniş spektrumda farklı HPV genotipleri amplifiye edilebilir. En çok seçilen protokol, HPV genomunun son derece korunan bölgesi L1 genini hedef alan konsensus veya genel primerlerin kullanımıdır. Hemen hemen bütün mukozal HPV tipleri tespit edilebilir. HPV genomunun L1 bölgesine yönelik en yaygın kullanılan konsensus primer setleri MY09/11 ve modifiye şekli PGMY09/MY11, GP5/GP6 ve daha uzun şekli GP5+/GP6+ ve SFP primerleridir. MY09/MY11 primerleri L1'e ait 450bp, GP5/GP6 primerleri 150bp ve SFP primerleri 65 bp'lık bölgeyi hedef alır (159, 160).

HPV PCR amplifikasyon ürünleri analizinde, konsensus HPV primerleri ile yapılan PCR testi sonucu HPV pozitif bulunan örneklerde daha sonra spesifik HPV tipinin tespiti için hibridizasyon, dizi analizi, RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve tip spesifik PCR gibi bir çok testler kullanılır. Ancak servikal mukozayı infekte eden 40'tan fazla HPV tipi bulunduğundan, genotip tayini için her örneğe çok sayıda SBH hibridizasyon testi veya tip spesifik PCR testinin ayrı ayrı yapılması gereklidir. Bu işlem zaman alıcı ve yorucu olduğundan rutin uygulama için uygun değildir. Bu sebeple PCR amplifikasyonundan sonra HPV tiplerinin tanısı için mikropakta hibridizasyon (PCR – ELISA) ve Line Prob Assay (LIPA) gibi alternatif genotipleme sistemleri geliştirilmiştir. Konsensus primerleri HPV varlığını tespit eder ve PCR ürünlerinin tip spesifik problemlerle hibridizasyonu ile en az 40 kadar HPV tipinin ayrımı yapılabilir.

HPV DNA tespiti için yakınlarda geliştirilen yeni bir sistem Roche Amplicor HPV microtiter well plate (MWP) mikropak hibridizasyon metodudur.

Bu metod HPV L1 geninin 170 bp'lik kısa bir bölgesinin hedefleyen geniş spektrumlu PCR ile sadece 13 yüksek riskli HPV genotipinin tespitine dayanır. Araştırma amaçlı kullanılan DNA mikro array testler ile çok sayıda HPV tipinin viral yük analizi ve tiplendirilmesi yapılabilir.

Servikal kanser için risk altında olanların tanısı için HPV viral yük ölçümü ve çoklu enfeksiyonların tespiti ve yardımcı test olarak telomeraz aktivitesinin tespiti gibi testlerin kullanımı da araştırılmaktadır (159).

Prekanseroz lezyonların gelişmesi ve servikal kansere progresyon riskini değerlendirmek için yüksek risk HPV 16 ve 18 tiplerinin E6/E7 onkogen transkriptlerinin revers-transkriptaz PCR (RT-PCR) ile belirlenmesi, özellikle HR HPV ile enfekte, displazisi olmayan hastalar ve hafif displazisi olan (CIN I) hastalarda faydalı olabilir. İnvaziv servikal kanser HR HPV tarafından üretilen E6/E7 mRNA'dan translasyon sonucu oluşan E6/E7 proteinleri ile oluşur. E6/E7 mRNA'yı saptamaya yarayan yöntemlerin kullanımı gelecekte daha yaygın olarak kullanılacağı düşünülmektedir. E6/E7 transkriptlerin tespitinin lezyonun ciddiyeti ile korele olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ticari olarak mevcut tek RNA bazlı HPV testi Pre Tect HPV-Proofer (Norchip AS, Norway) olup RNA E6/ E7 transkriptlerinin real-time NASBA (nükleic acid sequence based amplification) ile amplifikasyonuna dayanır (163,165,166).

2.11. HPV Enfeksiyonlarından Korunma

Aşılama ile yüksek riskli HPV genotiplerine karşı immünitinin uyarılması sağlanabilir. Böylece, yüksek riskli HPV tipleri ile olan enfeksiyonun önlenmesi

sağlanmış olur. İmmünizasyon ile HPV ilişkili anogenital siğillerde önlenabilir (166). Human papillomavirus aşıları profilaktik ve terapötik aşılar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (192). Profilaktik aşılar da amaç, HPV'ye karşı etkin bir immün cevap oluşturmak ve bu sayede oluşabilecek enfeksiyonu önlemektir (130). Bu amaçla iki aşı kullanıma girmiştir. Halen kullanılmakta olan HPV aşıları Cervarix ve Gardasil, HPV 'nin major kapsid proteini L1'den elde edilmektedir. İki aşıda yüksek derecede immunojeniktir ve bireyleri aşının içerdiği HPV tiplerine karşı yüksek derecede korumaktadır. Gardasil ve Cervarix, HPV 16 ve 18 VLPs içerir. Gardasil'de ayrıca HPV6 ve 11 VLPs vardır. Bu aşılar, aşının içermediği diğer HPV tiplerine de çapraz koruma ile azda olsa korumaktadır, ör: HPV 31'e karşı korunma (168).

Randomize klinik çalışmalar, HPV ilişkili evre 2 ve daha ileri evre servikal intraepitelyal lezyonlarda, Gardasil'in koruyuculuğunun %98-100 olduğunu göstermektedir. Kuadrivalan aşı koruyuculuğunda etki, seksüel aktif kadınlarda %34-44 civarındadır (169). Cervarix ile ilgili yapılan randomize klinik çalışmalarda evre 2 ve daha ileri evrelerdeki servikal intraepitelyal lezyonlarda koruyuculuk %93 civarında iken seksüel aktif kadınlarda bivalan aşının koruyuculuğu %30'lardır (170).

Aşının uygulanımı ile ilgili olarak, korunma da maksimum etkinlik için immünizasyon için en uygun zamanın ilk seksüel yaşantıdan önce olduğu saptanmıştır. Amerikan kanser derneği, HPV aşısının hastalara 11-18 yaşları arasında yapılmasını önermektedir. En erken immünizasyon yaşını da 9 olarak belirlemiştir (171). Erkekler için CDC Aşı Uygulamaları Komitesi, kuadrivalan

aşı uygulamaları için 11-12 yaşlarını önermektedir ve en erken immünizasyon yaşını da 9 olarak bildirmiştir (172).

HPV enfeksiyonlarından korunma, kadın cinsel aktif olduğu sürece mümkün değildir. Prezervatif yeteri kadar koruyucu değildir. Mümkün olduğu kadar tek eşlilik, geç yaşta cinsel ilişkiye başlama, sigara içmeme koruyucu önlemler olarak sayılabilir. Ancak HPV aşılarının erken yaşta, sistematik olarak uygulanması ile sorun çözülebilir gibi durmaktadır (173).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD gelen 121 kolon kanserli dokuların parafine gömülü doku örnekleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD'den alınan 18 adet biyopsi örneği ile Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalından alınan kolon maligniteli 69 taze doku örnekleri dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarakta malignite dışı herhangi bir nedenle opere olmuş hastaların parafine gömülü doku örnekleri çalışmaya alınmıştır.

3.2. Kolorektal Kanserli Doku Örneklerinin ve Kontrol Grubunun Toplanması

Taze doku örnekleri: Ameliyat sırasında hastalardan alınan maligniteli doku örnekleri, daha önce hazırlanıp steril edilen fosfat tamponlu tuzlu su (Phosphate Buffered Saline; PBS) içerisine konulmuştur. İçinde PBS bulunan steril kaplara alınan örnekler, bekletilmeden laboratuvarımıza getirilerek ependorf tüplere aktarılıp, çalışmalar yapılncaya kadar -86°C 'de saklanmıştır.

Parafinize doku örnekleri : Ameliyat sırasında hastalardan alınan maligniteli doku örnekleri Tıbbi patoloji tarafından parafine gömülü doku blokları halinde saklanmaktadır. Bu örneklerden alınan 2 mm kalınlığındaki doku kesitleri steril kaplar içinde alınmıştır. Her hastanın Patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Ayrıca her hastanın yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade ve evresi gibi bilgiler toplanmıştır.

Kontrol grubu doku örnekleri: Ameliyat sırasında alınan ve sonucu malignite olmayan, parafin blok halinde saklanan doku örneklerinden 2 mm kalınlığında alınan doku kesitleri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Laboratuvar Araç ve Gereçleri

- Derin dondurucu, -86°C (Sanyo, Japonya)
- Derin dondurucu, -20°C (Bosch, Almanya)
- Buzdolabı (Philco, Türkiye)
- Otoklav (Hirayama, Japonya)
- Laminar hava akımlı kabin (MetiSafe, Metis Biyoteknoloji, Türkiye)
- Real Time PCR cihazı (LightCycler (LC) 2.0, Roche, Almanya)
- Thermal cycler cihazı (MJ Reseach, ABD)
- Vorteks cihazı (VELP, Scientifica, Almanya)
- Mikrosantrifüj (Heraeus, Almanya)
- Hassas terazi (Shimadzu, Japonya)
- 10, 100, 1000 ml'lik mikropipetler (Gilson, Fransa)
- Mikropipet uçları (CLP, ABD)
- 0,2–0,5-1,5 µL'lik ependorf tüpler (Greiner Bio-One, Almanya)
- Heater
- Çalkalayıcı (Elektro-mag, Türkiye)

3.3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Distile su (Millipore, Fransa)

%99 Etanol (Kimetsan, Türkiye)

Sodyum klorür (NaCl) (AppliChem, Almanya)

Sodyum asetat (Merck, Almanya)

Taq DNA polimeraz (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)

Magnezyum klorür (MgCl₂)

Primer dizileri: MY09/MY11 primer seti

MY 09: 5' - CGT CCA AGG GGA TAC TGA TC - 3'

MY 11: 5' - GCA CAG GGA CAT AAT AAT GG - 3'

PCR dereceli H₂O (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)

SYBR Green I (Metis Biyoteknoloji, Türkiye)

HPV 16 LC prob karışımı (Cy5.0 isaretleli prob -0.2 µM), (Metis, Biyoteknoloji, Türkiye)

Prob: 5'Cy5-GTT TCT GAA GTA GAT ATG GCA GCA CA-biotin 3'

Real Time PCR primer karışımı (0,5 µM):

GP 5+ : 5' – TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC - 3

GP 6+ : 5' – GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT AT – 3'

3.3.2. Hazırlanılarak Kullanılan Solüsyonlar

Fosfat tamponlu tuzlu su (Phosphate Buffered Saline; PBS)

Hastalardan alınan örnekleri saklamak için kullanıldı. 500 mililitre distile su şişelerine konulan hazır 5 adet PBS tabletleri karıştırılarak çözüldü. Daha sonra otoklavlandı. Her bir steril idrar kabına 50 mililitre konularak dolapta saklandı.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Deparafinizasyon Yöntemi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alınan örnekler için öncelikle parafin bloklarda deparafinizasyon işlemi yapılmıştır.

Deparafinizasyon işlem basamakları;

1. Parafinli dokular üzerine 1 ml ksilen eklendi.
2. 30 dakika çalkalayıcıda karıştırıldı.
3. 2 dakika santrifüj yapıldı (7000–10000 rpm)
4. Santrifüj sonrası üste kalan kısım atıldı ve ilk üç basamak iki kere tekrarlandı.
5. Çökelti üzerine 1000 µl etanol eklenerek 3 dakika 10000 rpm'de santrifüj edildi.
6. Daha sonra etanol uzaklaştırıldı.
7. 50 µl aseton eklenerek 50°C'de ısıtıcıda kurutuldu.

3.4.1. DNA Ekstraksiyon Yöntemi

HPV DNA ekstraksiyonu için Fenol Kloroform İzamilalkol yöntemi kullanılarak viral DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Ekstraksiyon örnekleri çalışma yapılncaya kadar -20°C'de saklandı.

3.4.3. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

1. TUR:

HPV tip 16'nın belirlenmesinde Real Time PCR protokolünden yararlanıldı. Birinci tur PCR'da MY 09/11 primerleri kullanılarak L1gen bölgesi thermal cycler cihazında çoğaltıldı.

1 örnek için

Amplifikasyon karışımı 45 µl

Taq DNA polimeraz enzimi 0,2 µl

- Amplifikasyon karışımı tablodaki miktarlara göre hazırlandı, 20 sn vortekslendi ve spin santrifüj edildi.
- Amplifikasyon karışımı tüplere 45 µl dağıtıldı.
- Her PCR tüpünün üzerine çalışılacak DNA örneğinden 5 µl eklendi ve Termal cycler'a yerleştirildi.

Tablo 6. Termal cycler programı

Derece	süre	siklus
94°C	5 dk	1 siklus
94°C	20 sn	35 siklus
55°C	45 sn	35 siklus
72°C	60 sn	35 siklus
72°C	5 dk	1 siklus

Ürünler hemen çalışılmayacak ise + 4°C'de saklandı

2. TUR:

MY09/11 amplifikasyon ürünleri çalışıldı.

Light Cycler (LC) cihazı reaksiyon protokolü:

1 Örnek için:

dH₂O 4,6 µl,

MgCl₂ 1,4 µl

HPV 16 LC primer karışımı 0,5 µl: GP5 + / GP6 + primerleri

HPV 16 LC probe karışımı 0,5 µl: Cyanine -5 labeled HPV 16 DNA
spesifik prob

LC SYBR Green Master 10 x kons. 1,0 µl

Toplam miktar 8,0 µl ve HPV 1. Tur ürünü 2,0 µl, Toplam miktar 10,0 µl

- Reaksiyon karışımı hazırlanırken, amplifikasyon karışımı, primer ve probe karışımları pipetajla karıştırılıp alındı.
- MgCl₂ eridikten sonra vortekslendi.
- Karışım hazırlandıktan sonra 8 µl karışımdan kapiller tüplere dağıtıldı.
- En son 2 µl PCR ürünü eklendi.
- 2000-3000 x rpm'de 10 saniye santrifüj edildi.

Light Cycler (LC) Cihazı Çalışma Protokolü

Deney protokolü 4 programdan oluşmaktadır.

Program 1. Denatürasyon

Program 2. Amplifikasyon

Program 3. Melting Curve (Erime eğrileri) analizi

Program 4. Cooling (Soğuma)

Program 1. Denatürasyon

Siklus Program Verileri	Değer
Siklus	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	Segment 1
Hedeflenen sıcaklık (°C)	95
İnkübasyon süresi (Saat: dakika: saniye)	30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/saniye)	20.0
İkinci hedeflenen sıcaklık (°C)	0
Adım boyutu (°C)	0.0
Adım gecikmesi (siklus)	0
Acquisition Mode	Yok

Program 2. Amplifikasyon

Siklus Program Verileri	Değer		
Siklus	45		
Analiz modu	Ölçüm		
Sıcaklık hedefleri	Segment 1	Segment 2	Segment 3
Hedeflenen sıcaklık (°C)	95	55	72
İnkübasyon süresi (Saat: dakika: saniye)	0	6	10
Sıcaklık geçiş oranı (°C/saniye)	20.0	20.0	20.0
İkinci hedeflenen sıcaklık (°C)	0	0	0
Adım boyutu (°C)	0.0	0.0	0.0
Adım gecikmesi (siklus)	0	0	0
Acquisition Mode	Yok	Yok	Tek

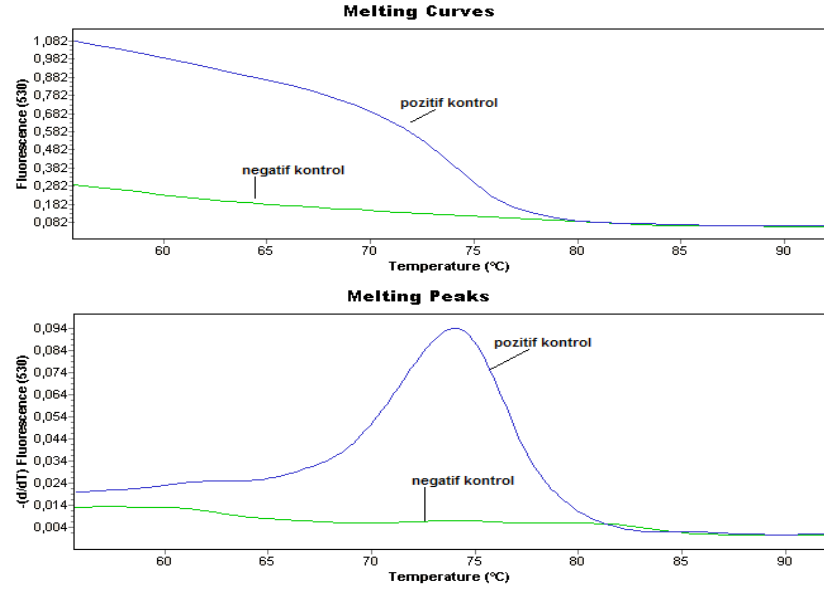
Program 3. Melting Curve Analiz

Siklus Program Verileri	Değer		
Siklus	1		
Analiz modu	Ölçüm		
Sıcaklık hedefleri	Segment 1	Segment 2	Segment 3
Hedeflenen sıcaklık (°C)	95	55	92
İnkübasyon süresi (Saat: dakika: saniye)	0	10	0
Sıcaklık geçiş oranı (°C/saniye)	20.0	20.0	0.2
İkinci hedeflenen sıcaklık (°C)	0	0	0
Adım boyutu (°C)	0.0	0.0	0.0
Adım gecikmesi (siklus)	0	0	0
Acquisition Mode	Yok	Yok	Kont.

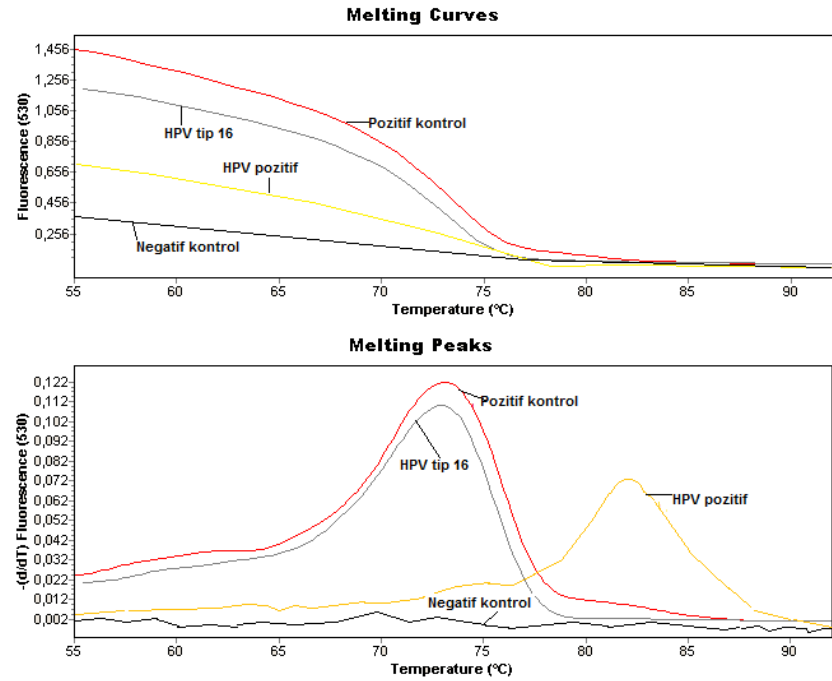
Program 4. Cooling

Siklus Program Verileri	Değer
Siklus	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	Segment 1
Hedeflenen sıcaklık (°C)	40
İnkübasyon süresi (Saat: dakika: saniye)	30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/saniye)	20.0
İkinci hedeflenen sıcaklık (°C)	0
Adım boyutu (°C)	0.0
Adım gecikmesi (siklus)	0
Acquisition Mode	Yok

Sonuçların değerlendirilmesi:



Grafik 2. Pozitif ve negatif kontrolleri



Grafik 3. HPV tip 16, HPV 16 dışındaki tipler, pozitif ve negatif kontrolleri

Tip 16 → $69,5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ arasında erime pikleri verir.

HPV DNA pozitif örnekler → $80^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde pik verir (82-83 $^{\circ}\text{C}$).

Bu eğriler değerlendirilerek tümörlü doku örneklerinin erime eğrileri incelenmiş, erime ısılarına bakılarak örneklerin;

HPV tip 16 pozitif

HPV tip 16 dışı pozitif

HPV miks tip pozitif

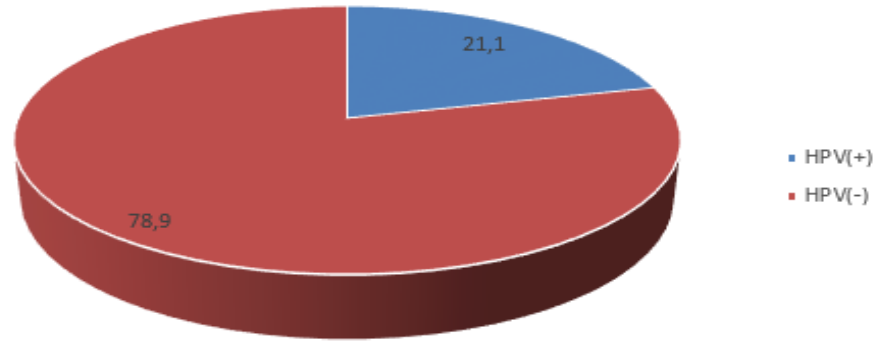
HPV negatif olarak sınıflandırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (spss Inc., USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı, yapılan tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, frekans dağılımı yüzde olarak sunulmuştur.

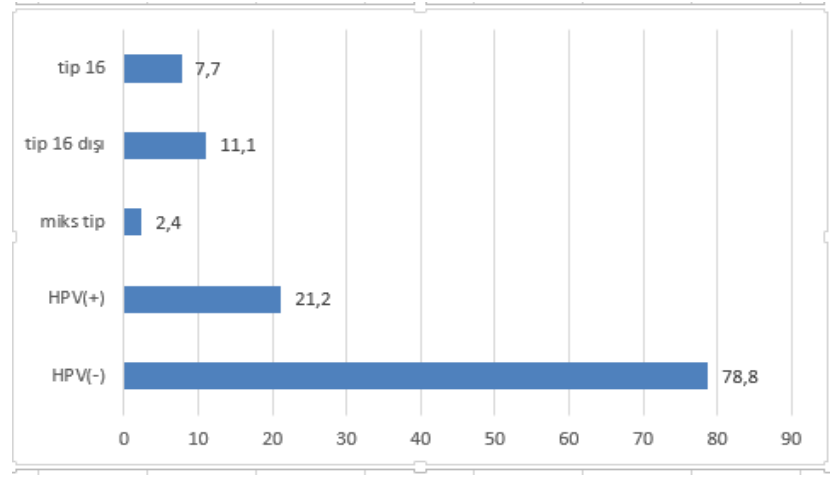
4. BULGULAR

Çalışmaya 122 dokunun parafin blok doku kesitleri; 27 hastanın biyopsi doku örnekleri; 73 hastanın ameliyat sırasında alınan doku spesimenleri dahil edildi. Kontrol grubu olarak 107 malignitesi olmayan hastanın parafin blok doku örnekleri kullanıldı. Hastalardan 9'unun biyopsi örnekleri ve 4 hastanın taze doku örneklerinin patoloji sonucu malignite ile ilişkisiz olduğundan çalışmaya alınamadı. Toplam 208 hasta örneği üzerinde çalışıldı.



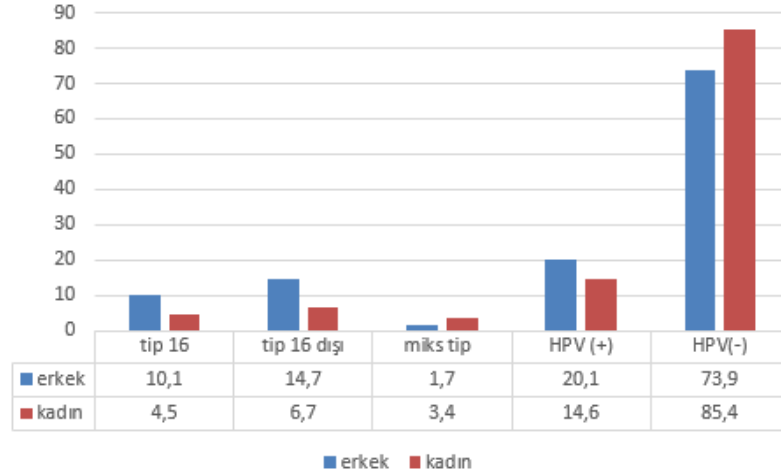
Grafik 4. HPV pozitif ve negatif örneklerin dağılımı

Real time PCR sonucunda, 208 örneğin 44 (%21,1)'ünde HPV DNA (+); 164 (%78,9)'inde HPV DNA negatif; bulundu.



Grafik 5. HPV pozitif örneklerin tip dağılımı

HPV DNA pozitifliği bulunan örneklerinde 16 (%7,7)'sı HPV DNA tip 16 pozitif; 23 (%11,1)'ü HPV DNA tip 16 dışı pozitif; ve 5 (%2,4)'i HPV DNA miks tip pozitif bulunmuştur.



Grafik 6. Cinsiyete göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

Tüm örneklerin HPV tiplerine göre cinsiyet dağılımına bakıldığında, çalışmaya katılan hastaların 89 (%42,8)'u kadın; 119(%57,2)'u erkektir.

Kadınların 4 (%4,5)'ü HPV tip 16 pozitif; 6 (%6,7)'i HPV tip 16 dışı pozitif ve 3 (%3,4)'ü HPV miks tip pozitifdir. Erkeklerin de 12 (%10,1)'i HPV tip 16 pozitif; 17 (%14,7)'ü HPV tip 16 dışı pozitif ve 2 (%1,7)'i HPV miks tip pozitifdir. Kontrol grubunun cinsiyet açısından dağılımına bakarsak; 107 örneğin 50(%46,7)'i kadın, 57(%53,3)' ü erkektir. Kadınlarda 7 (%)örnek HPV(+)’dir. Bununda 4 (%36,4) tip16; 3(%30) tip16 dışı pozitifdir. Erkeklerde de 7 (%12,3) tip16 ve 7(%12,3) tip16 dışı HPV (+)’dir. Yapılan istatistikte HPV pozitifliği ile erkek cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.. Erkek cinsiyette HPV(+)'liği tip 16 ve tip 16 dışı tipte fazladır. Korelasyon ve regresyon ile model oluşturulduğunda da erkek cinsiyette HPV(+)'liğinin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Kontrol grubu ile hasta grubu cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ise herhangi anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 7. Yaşa göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

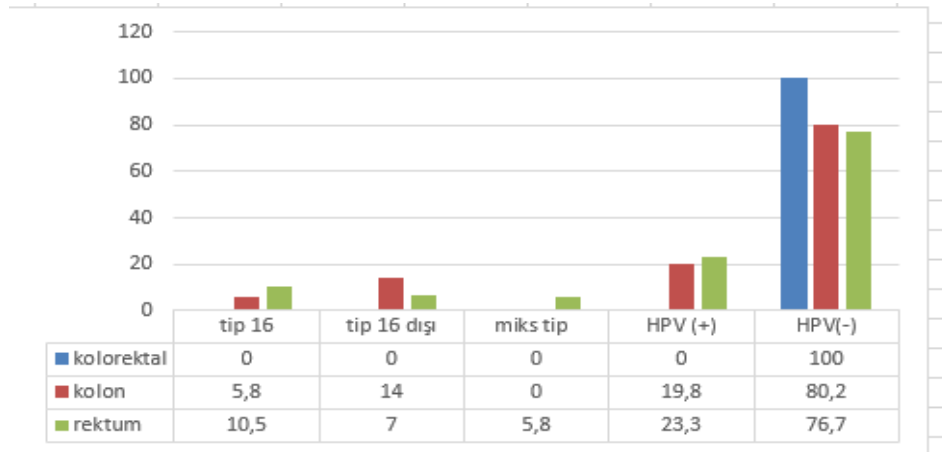
	Tip 16(+) n / %	Tip 16 dışı(+) n / %	Miks tip (+) n / %	HPV (+)n / %	HPV(-)n / %
50 yaş altı n:47	3 (%6,4)	4 (%8,5)	1 (%2,1)	8 (%17)	39 (%83)
50-59 yaş arası n: 64	4 (%6,3)	5 (%7,8)	2 (%3,1)	11 (%17,2)	53 (%82,8)
60 yaş üstü n:97	9 (%9,3)	14 (%14,4)	2 (%2,1)	25 (%25,8)	72 (%74,2)

Yaş dağılımına bakacak olursak 50 yaş altı hastaların 3 (%6,4)'ü tip16 pozitif, 4 (%8,5)'i tip 16 dışı pozitif ve 1(%2,1)'i miks tip pozitif iken 39 örnek (%83)'ü HPV negatiftir. 50-59 yaş arası hasta grubunda 4 (%6,3)'ü tip16 pozitif, 5 (%7,8)'i tip 16 dışı pozitif, 2 (%3,1)'i miks tip pozitif ve 53 (%82,8) örnekte

HPV negatiftir. 60 yaş üstü hastalarda da 9 (%9,3) tip16 pozitif, 14 (%14,4) tip 16 dışı pozitif, 2 (%2,1) miks tip pozitif ve 72 (%74,2) HPV negatif bulunmuştur.

Kontrol grubunun yaş dağılımında; 46(%43) 50 yaş altı, 30(%28) 50-59 yaş arası ve 31 (%29) örnekte 60 yaş üstü hastalardır. 50 yaş altı, 6 (%13) örnek tip16 ve 4 (%8,7) örnekte tip 16 dışı pozitifdir. 50-59 yaş arası 4(%13,3) tip 16 ve 1(%3,2) tip 16 dışı pozitif iken 60 yaş üstü 1(%3,2) tip 16 ve 5 (%16,1) tip16 dışı pozitifdir.

Bu çalışmada yaş ile HPV(+)'liği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubu ile hasta grubu da yaş ve HPV (+)'liği açısından karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Grafik 7. Tümörün yerine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

Kolorektal kanserli hastaların tümör doku örneklerinin bulundukları lokalizasyona göre HPV pozitiflik oranlarına bakacak olursak kolonda 7 (%5,8) tip 16, 17 (%14) tip 16 dışı HPV pozitifliği saptanmıştır. Kolonda miks tip HPV pozitif örnek yoktur ve 97 (%80,2) örnek HPV negatiftir. Rektum da ise 9

(%10,5) tip 16, 6 (%7) tip 16 dışı, 5 (%5,8) mikst tip HPV pozitif iken 66 (%76,7) örnek HPV negatiftir. Kolorektal bölge de yer alan 1(%0,6) adet tümör doku örneğinden de HPV negatif bulunmuştur.

Tablo 8. Tümör diferansiyasyon derecesine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip 16 _n / %	Tip 16 dışı _n / %	Mikst tip _n / %	HPV(+) _n / %	HPV(-) _n / %
İyi _{n:65}	1/1,5	5/7,7	2/3,1	8/12,3	57/87,7
Orta _{n:99}	9/9,1	13/13,1	3/3	25/25,3	74/74,7
Kötü _{n:42}	5/11,9	5/11,9	0/0	10/23,8	32/76,2
Toplam	15/7,7	23/11,1	5/2,4	44/21,2	164/78,8

Çalışmaya alınan malign doku örneklerinin grade'ine göre HPV (+)'liği: İyi diferansiye tümör doku örneklerinde 1 (%1,5) tip 16, 5 (%7,7) tip 16 dışı ve 2 (%3,1) mikst tip pozitifdir. Toplam 65 iyi diferansiye tümör doku örneğinin 57 (87,7)'i HPV negatiftir. Orta diferansiye örneklerin ise 9 (%9,1)'i tip 16, 13(%13,1)'i tip16 dışı ve 3 (%3)'ü de mikst tip pozitifdir. Orta diferansiye 99 örneğin HPV negatiflik oranı 74 (%74,7)'dir. Az diferansiye 42 adet doku örneğinin 5 (11,9)'u tip 16; 5 (%11,9)'u tip 16 dışı HPV pozitif iken 32 (%76,2) örnek HPV negatiftir. Hasta grubundaki tümör diferansiyasyon derecesi ile HPV (+)'likleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 9. Tümörün T, invazyon derecesine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip 16 _n / %	Tip 16 dışı _n / %	Miks tip _n / %	HPV(+) _n / %	HPV(-) _n / %	Toplam _n / %
T0 _{n:2}	1 / 50	0 / 0	0 / 0	1 / 50	1 / 50	2 / 1
T1 _{n:3}	0 / 0	0 / 0	1 / 33,3	1 / 33,3	2 / 66,7	3 / 1,4
T2 _{n:12}	2 / 16,7	1 / 8,3	2 / 16,7	5 / 41,7	7 / 58,3	12 / 5,8
T3 _{n:129}	8 / 6,2	13 / 10,1	2 / 1,6	23 / 17,8	106 / 82,2	129 / 62
T4 _{n:62}	5 / 8,1	9 / 14,5	0 / 0	14 / 22,6	48 / 77,4	62 / 29,8

Çalışmaya katılan tüm kanserli doku örnekleri T, N, M sistemine göre tek tek analiz edilmiştir. T, primer tümörün invazyon derinliğini gösteren bir parametredir. Buna göre bizim çalışmamızda, 2 (%1) T0, 3 (%1,4) T1, 12 (%5,8) T2, 126(%62) T3 ve 62(%29,8) örnek T4 olarak bulunmuştur. T0 örneklerin 1 (%50) tip 16 pozitif iken 1 (%50) HPV negatiftir. T1 örneklerin 1 (%33,3) miks tip pozitif iken 2 (%66,7) örnek HPV negatiftir. T2 örneklerde 2 (%16,7) tip 16, 1 (%8,3) tip 16 dışı, 2 (%16,7) miks tip pozitif ve 7 (%58,3) örnekte HPV negatiftir. En yüksek hasta sayısının olduğu T3 örneklerin 8 (%6,2) tip 16, 13 (%10,1) tip 16 dışı, 2 (%1,6) miks tip HPV pozitif iken 106 (%82,2) örnek HPV negatiftir. T4 de yer alan örneklerin de 5 (%8,1) tip 16 ve 9 (%14,5) tip 16 dışı HPV pozitifdir. HPV negatif örnek sayısı 48 (%77,4)'dür. Hastaların T parametresi ile HPV(+)'likleri değerlendirildiğinde, T4 tümörlerde %14,5 pozitiflik ile tip 16 dışı tümörlerin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, ki kare tablosunun çok gözlü olması ve sıfır içeren gözlerin çok olması nedeniyle istatistiksel olarak tesadüfi bir fark olarak yorumlanmaktadır.

Tablo 10. Tümörün N, pozitif lenf nodu sayısına göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip16 _n / %	Tip 16 dışı _n / %	Miks tip _n / %	HPV(+) _n / %	HPV(-) _n / %	Toplam _n / %
N0 _{n:99}	6 / 6,1	13 / 13,1	3 / 3	22 / 22,2	77 / 77,8	99 / 47,6
N1 _{n:67}	6 / 9	6 / 9	2 / 3	14 / 18,9	53 / 79,1	67 / 32,2
N2 _{n:42}	4 / 9,5	4 / 9,5	0 / 0	8 / 22,2	34 / 81	42 / 20,2

N, tanı anında çıkarılmış olan lenf nodlarından tümör pozitif olanların sayısını ifade etmektedir. Buna göre 208 örneğin 99'(%47,6) ı N0, 67'(%32,2) i N1 ve 42'(%20,2) i N2'dir. N0 örneklerin 6 (%6,1) tip 16, 13 (%13,1) tip 16 dışı, 3 (%3) miks tip HPV pozitif, 77(%77,8) HPV negatiftir. N1 örneklerin 6 (%9) tip 16, 6 (%9) tip 16 dışı, 2 (%3) miks tip HPV pozitif, 53 (%79,1) örnekte HPV negatiftir. N2 örneklerde ise 4 (%9,5) tip16 ve 4 (%9,5) tip 16 dışı HPV pozitif, 34 (%81) örnek HPV negatiftir. N, tümör pozitif lenf nodu sayısı ile HPV pozitifliği arasında herhangi bir istatistiksel ilişki bulunamamıştır.

Tablo 11. Tümörün M, uzak organ metastazı varlığına göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip 16 _n / %	Tip 16 dışı _n / %	Miks tip _n / %	HPV(+) _n / %	HPV(-) _n / %	Toplam _n / %
M0 _{n:159}	13 / 8,2	17 / 10,7	3 / 3,1	35 / 22	124 / 78	159 / 76,4
M1 _{n:49}	3 / 6,1	6 / 12,2	0 / 0	9 / 18,4	40 / 81,6	49 / 23,6

M; tanı anında uzak metastaz olup olmasını gösterir. M0, metastaz yapmamış 159 (76,4) tümör doku örneğinin 13 (%8,2) tip 16, 17 (%10,7) tip 16 dışı, 3 (%3,1) miks tip HPV pozitif ve 124 (%78) örnek HPV negatiftir. M1, tanı anında uzak organ yayılımı olan tümörlerinde 3 (%6,1) tip 16, 6 (%12,2) tip

16 dışı HPV pozitifdir ve 40 (%81,6) örnek HPV negatiftir. Tümörlerin M, uzak organ metastazı ile HPV (+)'liği arasında yapılan değerlendirmede anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

Tablo 12. Tümörün evresine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip 16 n / %	Tip 16 dışı n / %	Miks tip n / %	HPV(+)n / %	HPV(-)n / %	Toplam n / %
Evre 0 n: 2	1/50	0/0	0/0	1/50	1/50	2/1
Evre 1 n:15	2/13,3	1/6,7	3/20	6/40	9/60	15/7,2
Evre 2 n:69	3/4,3	10/14,5	0/0	13/18,8	56/81,2	69/33,2
Evre 3 n:72	7/9,7	6/8,3	2/2,8	15/ 20,8	57/79,2	72/34,6
Evre 4 n:50	3/6,1	6/12,2	0/0	9/17,8	41/82,2	50/ 24

Tümörün T, N, M parametreleri esas alınarak yapılan evrelemede evre 0 olan 1 (%50) örnek tip 16 pozitif, 1 (%50) örnek HPV negatiftir. Evre 1'de yer alan 15 (%7,2)örneğin 2 (%13,3) tip16, 1 (%6,7) tip16 dışı, 3 (%20) miks tip HPV pozitifdir. 9 (%60) örnek HPV negatiftir. Evre 2 örneklerin 3 (%4,3) tip 16, 10 (%14,5) tip 16 dışı HPV pozitif iken miks tip HPV pozitifliği bulunamamıştır. 56 (%81,2) örnekte HPV negatiftir. Evre 3 tümörlerin 7(%9,7) tip16, 6 (%8,3) tip 16 dışı, 2 (%2,8) miks tip HPV pozitif iken 57 (%79,2) örnek HPV negatiftir. Evre 4'de yer alan tümörlerde de 3 (%6,1) tip 16, 6 (%12,2) tip 16 dışı HPV pozitifdir. 41 (%82,2) örnek HPV negatiftir. Yapılan istatistiklerde evreleme ile HPV(+)'liği arasında da herhangi bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

Tablo 13. Tümörün histolojisine göre HPV pozitif örneklerin dağılımı

	Tip 16 _{n / %}	Tip 16dışı _{n / %}	Miks tip _{n / %}	HPV(+) _{n / %}	HPV(-) _{n / %}	Toplam _{n / %}
Adenokanser _{n:176}	13/7,4	19/10,8	5/2,8	37/21	139/79	176/84,6
Taşılyüzük hücreli _{n:7}	2/28,6	1/14,3	0/0	3/42,9	4/57,1	7/3,4
Musinöz karsinom _{n:25}	1/4	3/12	0/0	4/16	21/84	25/12

Son olarak tümör örneklerinin histolojik alt tiplerine göre HPV pozitiflik dağılımına bakacak olursak, 208 örneğin 176 (%84,6)'ı adenokanserdir. Adenokanserlerin 13 (%7,4) tip 16, 16 (%10,8) tip 16 dışı, 5 (%2,8) miks tip HPV pozitif iken 139 (%79) örnek HPV negatiftir. Örneklerin 7 (%3,4)'i taşılyüzük hücrelidir, bu örneklerinde 2 (%28,6) tip 16, 1 (%14,3) tip 16 dışı pozitifdir. Bu histolojide miks tip HPV pozitifliği görülmemiştir; 4 (%57,1) örnek HPV negatiftir. 25 musinoz karsinom histolojili örneğin 1 (%4) tip 16, 3 (%12) tip 16 dışı HPV pozitif ve 21 (%84) örnek HPV negatiftir. Yine musinoz karsinomda miks tip HPV pozitifliği bulunmamaktadır. Tümörün histolojisi ile HPV pozitiflikleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde de herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır.

Kolorektal tümörlerde HPV pozitifliğinin yaş, cinsiyet, tümör yeri, tümör histolojisi, diferansiyasyon, T, N, M ve evre açısından değerlendirildiği bu çalışmada; sadece erkek cinsiyette HPV(+)'liğinin daha fazla olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Diğer tümör parametreleri ile HPV pozitiflikleri ve negatiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

Human papillomavirus enfeksiyonları tüm dünyada serviks kanserinin primer etyolojik nedenidir. HR HPV ile serviks kanseri arasında %99,7'leri bulan bir ilişki saptanmıştır (4). HR HPV'nin başka malignitelerin etyolojisinde de önemli rolü olduğu düşünülmektedir. HPV ile ilişkili başlıca maligniteler; serviks, larinks, deri, farinks, vulva, vagen, kolon, anal kanal ve penil malignitelerdir (1,2).

Her yıl yaklaşık 1 milyon insan KRK tanısı almaktadır ve her yıl yaklaşık 500 bin kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (174). HPV serviks kanseri ile doğrudan ilişkili iken KRK karsinogenezisindeki yeri tartışmalıdır (4). Onkojenik HPV tipleri, tip 16 ve 18 ile olan persistan HPV enfeksiyonları serviks ve diğer kanserlerin gelişiminde önemlidir. Bazı çalışmalar onkojenik HPV'lerin KRK'de de belirlendiğini ve %84'lere varan pozitiflikler olduğunu bildirmektedir (157)

Çalışmamızda 208 kolorektal kanserli hastanın doku örnekleri ve kanser dışı lezyonu olan 107 hastanın doku örnekleri üzerinde PCR ile HPV DNA varlığını araştırdık. Toplamda 315 örneğin 65 (%20,6)'sında HPV DNA pozitif olarak saptadık. İran da 2014 yılında Ranjbar ve ark.larının 80 kolorektal kanserli doku üzerinde yaptıkları çalışmada 5 (%6,25) örnek pozitif bulunmuştur. İran da yapılan bu çalışma islami toplum yapısından dolayı toplumda düşük olan HPV DNA pozitiflik oranlarıyla da ilişkili olabilir (176). Polonya'da 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise 50 kolorektal kanserli ve adenomatöz polipli doku

örneklerinde PCR ile HPV DNA bakılmış ve herhangi bir pozitiflik bulunamamıştır. Gornick ve ark.larının 2010 yılında yaptığı çalışmada da kolorektal kanserli 279 parafin blok doku ve 30 normal doku örneğinde PCR ile HPV DNA pozitifliğine bakmışlardır. Çok merkezli yapılan bu çalışma, Amerika, İsrail ve İspanya dahil 3 ülkeden örnekler üzerinde yapılmıştır. Sonuçta HPV DNA'nın kolorektal kanser dokusunda %0-84 arasında değişen oranlarda pozitif olduğu gösterilmiştir (154). Tüm yapılan bu çalışmalara bakıldığında kolorektal kanser de HPV DNA pozitifliği oldukça değişkendir. Toplumun yapısı, yaşam tarzı, beslenme, kanser görülme yaşı, kolorektal kanser görülme oranı gibi faktörler bu değişkenlikte etkili olabilir (156).

Çalışmamıza alınan 208 kolorektal kanserli doku örneğinin 44 (%21,1)'ünde HPV DNA pozitif; 164 (%78,9)'inde HPV DNA negatif bulunmuştur. HPV DNA pozitif bulunan 44 doku örneğinde 16 (%7,7)'sı HPV DNA tip 16 pozitif; 23 (%11,1)'ü HPV DNA tip 16 dışı pozitif; ve 5 (%2,4)'i HPV DNA miks tip pozitif bulunmuştur. Kolorektal kanser dokusunda HPV tip 16 pozitifliğinin daha fazla olduğuna ilişkin bir sonuç bulunamamıştır. Bulunan oranlar yaklaşık olarak birbirine yakındır.

Çalışmamızdaki tüm örneklerin cinsiyet dağılımına göre HPV pozitifliğine bakıldığında, çalışmaya katılan hastaların 89 (%42,8)'u kadın; 119 (%57,2)'u erkektir. Kadın hasta örneklerinin 13 (%14,6)'ünde HPV DNA pozitif iken 76 (%85,4) örnekte negatif bulunmuştur. Erkek hasta örneklerinde 31 (%26)'inde HPV DNA pozitif iken 88 (%74) örnekte negatiftir. Bizim çalışmamızda kolorektal kanserde HPV DNA pozitifliği erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı

yüksek bulunmuştur. Kolorektal kanser erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Buna bağlı olarak erkek cinsiyette HPV DNA pozitifliği daha sık saptanmış olabilir. Yavuzer ve ark.larının 2011 yılında kolorektal karsinom dokusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 106 örnek değerlendirilmiştir. Değerlendirilmeye alınan 106 örneğin 52 (%49,1)'i kadın, 54 (%50,9)'u erkektir. Bizim çalışmamıza benzer olan bu çalışmanın yapılan istatistiksel analizinde ise cinsiyet ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Kadın hastalarda pozitif olan 13 örneğin, 4 (%4,5)'ü HPV tip 16 pozitif, erkek hastalarda da, 31 HPV DNA pozitif örneğin, 12 (%10,1)'i HPV tip 16 pozitifdir. Hartman ve ark.larının 2012 yılında kolorektal karsinom dokusunda PCR ile HPV tip 16 DNA araştırdıkları çalışmalarında, 555 örneğin 239 (%43,7)'u kadın, 313 (%56,3)'ü erkektir. Kadınların 3(%1)'ü, erkeklerinde 10 (%3)'u, HPV tip 16 DNA pozitifdir. Bu iki çalışmanın HPV tip 16 pozitifliklerine bakıldığında cinsiyet ile herhangi bir benzer ilişkiye rastlanmamıştır. Erkek cinsiyette HPV tip 16 pozitifliğinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Fakat bu çalışmaya katılan hastalarda erkek cinsiyetin daha fazla olmasıyla da ilişkili olabilir (157).

Kontrol grubunun cinsiyet açısından dağılımına bakarsak; 107 örneğin 50 (%46,7)'i kadın, 57 (%53,3)' ü erkektir. Toplamda 107 örneğin 21 (%19,6)'ı HPV DNA pozitifdir. İran da Ranjbar ve ark.larının çalışmasında 80 kontrol örneğinin 1 (%1,25) tanesinde HPV DNA pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kadınlarda 7 (%14) örnek HPV (+)'dir. Bununda 4 (%36,4) tip 16; 3 (%30) tip 16 dışı pozitifdir. Erkeklerde de 14 pozitif örneğin 7 (%12,3) tip 16 ve 7 (%12,3)

tip16 dışı HPV (+)'dir (176). Kanseri dokusu içermeyen kontrol grubu örnekleri ile kolorektal kanserli doku örneklerinden oluşan grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da herhangi bir anlamlı sonuç çıkmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların yaş dağılımına göre HPV pozitifliğine bakacak olursak; 50 yaş altı 47 hastanın 3 (%6,4)'ü tip16 pozitif iken 39 örnek (%83)'ü HPV negatiftir. Hartman ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada HPV'nin kolorektal kanserli vakalarda yaş dağılımına ve HPV DNA'nın kolorektal kanserdeki sıklığına bakmışlardır. Hastaların bu çalışmadaki yaş dağılımı; 55 yaş altı 3 (%2) hastada HPV tip 16 pozitif iken 129 (%98) hastada HPV tip 16 negatif bulunmuştur (157). Tayvan'da 10,612 kadın hastada 2010 yılında Li-Chung ve ark.larının yaptıkları çalışmada rektum ve rektosigmoid bölge adenokarsinomlarında HPV DNA sıklığı, yaş dağılımına göre sınıflandırılmıştır. Katılımcıların yaklaşık 6500 'ü 55 yaş altı iken 1150 kadar 60 yaş üzerindedir. Yapılan istatistikte ise 60 yaş üzeri hastalarda sıklık 47/ 100,000'leri bulmaktadır (177). Bizim çalışmamızda, 50-59 yaş arası hasta grubunda 4 (%6,3)'ü tip16 pozitif ve 53 (%82,8) örnekte HPV negatiftir. 60 yaş üstü hastalarda da 9 (%9,3) tip16 pozitif ve 72 (%74,2) HPV negatif bulunmuştur. Hartmann ve ark.larının çalışmasında 55 yaş ve üzeri, 10 (%2) hasta HPV tip 16 pozitif iken 423 hastanın 413 (%98) HPV tip 16 negatiftir. Bizim çalışmamızda ve Hartmann ve ark.larının yaptıkları çalışmada ilerleyen yaş ile HPV tip 16 pozitifliğinde hafif bir yükselme saptanmışsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir (157). İmmüitenin zayıflamasının, virüse maruziyet süresinin uzaması gibi faktörlerin yaşla olan bu artışta etkili olduğu düşünülmektedir. Sonuçta toplamda, HPV

pozitif 8 hasta (%22,6)'ı 50 yaş altı, 11 hasta (%30,8)'i 50-59 yaş arası ve 25 hasta (%46,6)'ı 60 yaş üzerindedir. Chen ve ark. Tayvan'da 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında yaşa göre HPV pozitifliği; 68 yaş altı 3 hasta (%9,7) ve 68 yaş üstü 8 hasta (%21,1) olarak bulunmuştur. Tayvan da yapılan bu çalışmada da 60 yaş üstü hastalarda kanser görülme sıklığında benzer oranlar saptanmıştır. Her iki çalışma ile de yaşı ilerlemesiyle HPV pozitifliğinin arttığı gösterilmiştir (17).

Çalışmamızın kontrol grubunun yaş dağılımında; 46 (%43) 50 yaş altı, 30(%28) 50-59 yaş arası ve 31 (%29) örnekte 60 yaş üstü hastalardır. 50 yaş altı, 6 (%13) örnek tip16 pozitif, 50-59 yaş arası 4 (%13,3) tip 16 pozitif iken 60 yaş üstü 1 (%3,2) tip 16 pozitifdir. Kontrol grubu ile kanserli grubun yaş dağılımına göre yapılan karşılaştırılmalı istatistiksel analizlerinde herhangi bir anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastaların tümör doku örneklerinin bulundukları lokalizasyona göre HPV pozitiflik oranlarına bakacak olursak, HPV pozitif 44 doku örneğinin 20 (%46,6)'ı rektumda 24 (%53,4) tanesi kolondadır. İran da 2014 yılında Ranjbar ve ark.larının yaptıkları çalışmada 58 kolon kanserli ve 22 rektal kanserli toplam 80 doku örneği üzerinde PCR ile HPV DNA bakılmıştır. Tümörün anatomik bölgesi ile HPV pozitiflikleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. HPV DNA 5 (%6,25) vakada belirlenmiş, hastanın 1 (%4,54)'inde rektumda ve 4 (%6,9)'unda kolonda HPV DNA pozitif bulunmuştur (176). Bu iki çalışmaya bakıldığında kolon tutulumlu kanserlerde az da olsa HPV

pozitiflik oranları artmış görülmekte ise de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tip dağılımına bakacak olursak, kolonda 7 (%5,8) tip 16 ve rektum da ise 9 (%10,5) örnek tip 16 pozitifdir. Hartman ve ark.larının 2012 yılında ki çalışmasında, 542 örnek çalışılmıştır. HPV tip 16 pozitif olan 13 örneğin 5 (%1)'i kolonda, 8 (%5)'i rektum yerleşimlidir. İki çalışmanın sonucunda da rektum tutulumlu tümörlerde HPV tip 16 pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Hartmann ve ark.ları ise rektal tümörlerde HPV tip 16 pozitifliğini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. HPV tip 16'nin rektal bölgede olan yüksek oranlarında anal kanal kontaminasyonunun etkili olduğu öne sürülmektedir. Onkojenik potansiyeli yüksek olan ve serviks kanseri gelişiminde de etkili olan HPV tip 16 nın rektal bölgede oluşan malignensilerde daha yüksek oranda saptanmasında cinsel bulaşın etkili olabileceği düşünülebilir (157).

Çalışmamıza katılan tüm kanserli doku örnekleri, T, N, M sistemine göre tek tek analiz edilmiştir. T, primer tümörün invazyon derinliğini gösteren bir parametredir. Buna göre bizim çalışmamızda, 2 örnek (%1) T0, 3 örnek (%1,4) T1, 12 örnek (%5,8) T2, 126 örnek (%62) T3 ve 62 örnek (%29,8) örnek T4 olarak bulunmuştur. Yavuzer ve ark. İstanbulda 2009 yılında yaptıkları çalışmada 106 KRK'lı parafine gömülü doku örneğinde PCR ile HPV DNA bakmıştır. Tümörlü doku örneklerinin T sınıflamasında 3 (%2,8) örnek T1, 8 örnek (%7,5) T2, 89 (%84) örnek T3 ve 6 (%5,7) örnek T4 olarak değerlendirilmiştir. Bu doku örneklerin hiçbirinde HPV DNA pozitifliği bulunamamıştır (15). Bizim

çalışmamızda olduğu gibi evre T3, tümörlü doku örneklerinde yüksek oranda saptanmıştır. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu yükseklik, invaze tümörlerin tanı alma olasılığının artmasından kaynaklanan bir yükseklik olabilir.

En yüksek hasta sayısının olduğu T3 örneklerin 8 örnek (%6,2) tip 16, 106 örnek (%82,2) HPV negatiftir. T4 de yer alan örneklerin de 5 örnek (%8,1) tip 16 pozitif iken HPV negatif örnek sayısı 48 örnek (%77,4)'dür.

Sonuçta HPV pozitif olan 44 örneğin 1 (%50)'i T0, 2 (%66,7)'i T1, 7 (%58,3)'ü T2, 23 (%17,8)'i T3 ve 2 (%22,6)'ı T4 'dür. Hastaların T parametresi ile HPV(+)'likleri değerlendirildiğinde, T4 tümörlerde %14,5 pozitiflik ile tip 16 dışı tümörlerin daha sık görüldüğü saptanmışsa da; istatistiksel olarak tesadüfi bir fark olarak yorumlanmaktadır. Çünkü yapılan ki kare tablosunun çok gözlü olması ve negatif olan göz sayısının fazla olması tesadüfi bir anlamlılık oluşmasına neden olmuştur.

Bizim çalışmamızda da T3 olan örnek sayısı en fazladır ama HPV DNA pozitifliği T3 tümörlerde daha düşüktür. Yavuzer ve ark.larının çalışmasında HPV pozitif T3 örnek yokken, bizim çalışmamızda T3 örneklerde %17,8 HPV pozitifliği saptadık. Sonuç olarak tümörün T, invazyon derecesi ile HPV'nin varlığı arasında bir istatistiksel olarakta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (15).

N, tanı anında çıkarılmış olan lenf nodlarından tümör pozitif olanların sayısını ifade etmektedir. Buna göre 208 örneğin 99 (%47,6)'ı N0, 67 (%32,2)'i N1 ve 42 (%20,2)'i N2'dir. Toplam da 44 HPV pozitif örnek değerlendirildiğinde 22 (%22,2) örnek N0, lenf nodu yayılımı yokken; 14 (%18,9) örnek N1 ve 8

(%22,2) örnek N2 olarak bulunmuştur. Deschoolmeester ve ark.nın 2010 yılında Belçika’da yaptığı bir çalışmada parafin blok tümör doku örneklerinin lenf nodu pozitifliklerini değerlendirmişlerdir. HPV DNA pozitif hastaların 82 (%89,1) lenf nodu tutulumu varken, 10 (%10,9)’unda lenf nodu tutulumu yoktur (178).

Örneklerin N,lenf nodu sayısına göre HPV tip 16 pozitifliklerine bakacak olursak N0 örneklerin 6 (%6,1) tip 16, N1 örneklerin 6 (%9) tip 16, N2 örneklerde ise 4 (%9,5) tip16 pozitifdir. Bizim çalışmamızda da, Deschoolmeester ve ark.nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde N, tümör pozitif lenf nodu sayısı ile HPV pozitifliği arasında yüksek derecede pozitif oranlar vardır.. Lenf nodlarının tümörler için bir korunma bariyeri olduğu düşünülürse lenf nodlarındaki HPV pozitiflikleri açıklık kazanabilir. Lenf nodu tutulumu olan tümörlü doku örneklerinde HPV DNA pozitifliği oldukça düşük saptanmıştır. Buna rağmen yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (178).

Kolorektal kanser dokusunun tanı anında uzak organ metastazı olup olmamasına göre sınıflandırmasına bakarsak; 208 örneğin 159 (%76,4)’unda metastaz yok iken 49 (%23,6)’unda metastaz vardır.

Çalışmamızda; tümörün T, N, M parametrelerini değerlendirilmiş ve bu parametreler esas alınarak evreleme yapılmıştır. Evrelemede, evre 0 olan 1 (%50) örnek tip 16 pozitif, evre 1’de yer alan 15 (%7,2) örneğin 2 (%13,3) tip 16 pozitif, evre 2 örneklerin 3 (%4,3) tip 16 pozitif, evre 3 tümörlerin 7 (%9,7) tip 16, evre 4’de yer alan tümörlerde de 3 (%6,1) tip 16 HPV pozitifdir. Chen ve ark. 2012 yılındaki çalışmalarında evre 1, 4 (%66,7)’i HPV tip 16 pozitif, evre 2, 3 (%12,5)’u HPV tip 16 pozitif, evre 3 olan 2 (%9,5)’u HPV tip 16 pozitif ve evre

4, 2 (%11,1) HPV tip 16 pozitifdir. HPV DNA pozitifliği evre 1 tümörlerde ileri evre tümörlerden daha sık olarak saptanmış ve istatistiksel olarak Chen ve ark. larının yaptığı çalışmada anlamlı yüksek bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda evre 1 tümörlerde HPV pozitifliği yüksek bulunmuşsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Deschoolmeester'in 2010 yılındaki çalışmasında 232 parafine gömülü kolorektal kanserli doku örneğinde SPF10 PCR ile HPV pozitifliği araştırmış ve reverse hibridizasyon ile genotipleme yapılmıştır. Tümörlerin T N M sınıflamasına göre evrelenmiştir. Evreye göre HPV pozitifliğine bakacak olursak, evre 1 28 hastanın 3 hasta (%9,7) HPV tip 16 pozitif, Evre 2 olan 68 hastanın 13 hasta (%41,5)'i HPV tip 16 pozitif, evre 3, 74 hastanın 12(%38,7)'i HPV tip 16 pozitif, evre 4, 53 hastanın 3 (%9,7)'i HPV tip 16 pozitif olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak Deschoolmeester ve ark.ları evre 2 tümörlerde HPV DNA pozitifliğini daha yüksek bulmuşlardır (178). Tayvan da 2012 yılında yapılan bir çalışmada da KRK dokusunda HPV tip 16 pozitifliği araştırılmıştır. KRK'li 69 hastanın 11(%16)'ında HPV DNA pozitif ve 11 örneğinde 8(%73)'inde HPV tip 16 pozitif bulunmuştur. HPV tip 16 pozitifliği evre 1'de %66,7, evre 2'de %12,5, evre3'de %9,5 ve evre 4'de %11,1 olarak bulunmuştur. Ve istatistiksel olarak evre 1 tümörlerde HPV pozitifliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (155).

Çalışmaya dahil ettiğimiz KRK'lı doku örneklerinin grade'ine göre HPV (+)'liğine bakacak olursak, iyi diferansiye 65 tümör doku örneğinde 1 (%1,5) tip 16 pozitif, orta diferansiye 99 örneğin ise 9 (%9,1)'i tip 16 pozitif ve az diferansiye 42 adet doku örneğinin 5 (11,9)'u tip 16 pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tümör diferansiasyonu kötüleştikçe HPV tip 16 pozitifliği

artmaktadır. Çalışmamızda toplamda HPV pozitif 44 örneğin diferansiyasyona göre dağılımına bakacak olursak, iyi diferansiye 8 (%12,3) örnek, orta diferansiye 25 (%25,3) örnek ve az diferansiye 10 (%23,8) örnek bulunmaktadır. Descheelmeester ve ark.larının Belçika da 2010 yılında yaptıkları benzer çalışmada, iyi derecede diferansiye tümörlerin 12 (%40)'ı HPV pozitif, orta derecede diferansiye tümörlerin 16 (%53,3)'ünde HPV pozitif, az derecede diferansiye olmuş tümörlerde de 2 (%6,7) örnekte HPV pozitif olarak bulunmuştur. Belçika da yapılan bu çalışma da tümör diferansiyasyonu kötüleştikçe HPV pozitifliği de azalmaktadır (178). Bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki çalışmada da orta diferansiye tümörlerde daha yüksek HPV pozitifliği bildirilmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İstanbul da 2011 yapılan çalışma da Yavuzer ve ark. iyi derece de diferansiye 2 (%1,9), orta derecede diferansiye 95 (%89,6) ve az derecede diferansiye 9 (%8,5) tümörlerde HPV DNA bakmışlar ve pozitiflik tespit etmemişlerdir (15). Yavuzer ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde orta diferansiye tümörlü doku örnekleri daha sıktır ancak Yavuzer ve ark.ları tümör doku örneklerinde herhangi bir HPV pozitifliği saptamamışlardır (15). Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde orta diferansiye kolorektal tümörlerde hem görülme sıklığı fazladır, hem de bu tümörlerde HPV DNA pozitifliği görülme oranı yüksektir. Tümörün köken aldığı dokuya benzerliğini değerlendiren diferansiyasyonun orta derece tümörlerde anlamlı olmasının görülme sıklığı ile de bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda tümör örneklerinin histolojik alt tiplerine göre HPV pozitiflik dağılımına bakacak olursak, 208 örneğin 176 (%84,6)'ı adenokanserdir. Adenokanserlerin 13 (%7,4) tip 16 pozitifdir. 7 (%3,4) örnek taşlı yüzük hücreli tümörlerin, 2 (%28,6) tip 16 pozitifdir. Yirmibeş musinoz karsinom histolojili örneğin 1(%4) tip 16, pozitifdir. Amerika'da 2014 yılında Moreas ve ark.ları kolorektal adenokanserli dokuda immunohistokimyasal metod ile HPV DNA araştırmış ve HPV 16/ 18 kromojen ISH ile tiplendirilmiştir. Sonuçta çalışmaya alınan 60 kolorektal adenokarsinomlu dokuda HPV tip 16 pozitif 16 (%26,6) örnek saptanmıştır. Ayrıca 7 (%11,6) örnekte HPV 16/ 18 DNA sinyali varolduğu gösterilmiştir. Sonuçta HPV protein ekspresyonu ve incelenen vakaların HPV CISH sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda adenokanserli 176 örneğin 34'ünde HPV DNA pozitif olduğu gösterilmiştir. Diğer histolojik tiplere göre adenokanserli daha fazla sayıda örnek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark her iki çalışmada da bulunmamıştır. Sonuçta HPV pozitifliği ile adenokanser arasında bir ilişki yoktur.

6. SONUÇ

Kolorektal kanser ile HPV arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmada, kolorektal tümörlerin yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, evresi ve histolojik tipi ile HPV pozitiflikleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda hastaların cinsiyet analizine bakıldığında erkek cinsiyet ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kolorektal kanser 60 yaş üzeri erkeklerde sık görülen bir malignite olması nedeniyle bu yükseklik bu şekilde açıklanabilir. Yaş dağılımında, hastaların %46,6'ı 60 yaş üzerindedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilerleyen yaş ile HPV pozitiflik oranı artmıştır. Yaşla olan bu artış, virüse maruziyet süresinin artması ile ilgili olabileceği gibi, immunitenin zayıflaması ile de ilişkili olabilir. Kolorektal kanserin grade'i ile HPV pozitifliği arasında da istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki yoktur. Çalışmaya katılan kolorektal kanserli hastaların TNM evrelemesi açısından bakıldığında; en yüksek HPV pozitifliği T3 tümörlerde bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. N, lenf nodu tutulumu; M, uzak organ metastazı; kolorektal doku örneklerinin yeri ile HPV pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Kolorektal tümörlerin evrelendirmesinde kullanılan TNM kriterlerine göre şekil alan evre 1, 2, 3 ve 4 ile HPV pozitifliğinde istatistiksel bir anlamı yoktur. Tüm kolorektal kanserli hastaların Tıbbi patoloji de incelenerek histojik tiplerine göre adenokarsinom, müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılan tümörler ile, bu tümörlerdeki HPV pozitifliğinde istatistiksel olarak ilişkisizdir.

Sonuç olarak, kolorektal kanserlerde HPV pozitifliği, değişik tümör doku özelliklerine göre analiz edilmiştir. Hastalığın etyolojisinde HPV'nin yeri tartişmalıdır. Yaşadığımız bölgenin sosyo-kültürel özellikleri göz önüne alındığında, yaşam şekli, monogamik bir toplum olma, homoseksüel nüfusun sınırlı olması, anal interkorsun daha az tercih edilmesi gibi faktörlere bağlı olarak HPV pozitiflikleri farklılık göstermektedir. Buna bağlı olarakta KKK'de de HPV pozitifliği tüm coğrafyalarda farklı olduğu gibi biz de de farklı olabilmektedir. Çalışmamızda tam netlik kazanmamış, tartişmalı olan bu nedensel ilişki değişik parametrelerle değerlendirilmiş ve erkek cinsiyet ile HPV DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğu tesbit edilmiştir.

Amacımız kolorektal kanserin etyolojisinin, prognozunun şekillenmesine katkı sağlamaktadır. Bu yüzden kolon ile ilgili lezyonlarda da HPV varlığının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada elde edilen verilerle, HPV - kanser ilikisi ile ilgili gelecekte yapılması planlanan çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies, Prev Med. 2011 Oct;53 Suppl 1:S12-21. doi: 10.1016
2. Betiol J, Villa LL, Sichero L. Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. Braz J Med Biol Res. 2013 Mar;46(3):217-26. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23532264
3. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection Virology. 2013 Oct;445(1-2):21-34. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.007. Epub 2013 Aug 9.
4. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2013 Aug;15(8):e420-8. doi: 10.1111/codi.12257.PMID: 23895733
5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı Değerlendirme Raporları Kolorektal Kansere Taramaları
6. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. BMC Cancer. 2013 Jan 8;13:10.
7. Coelho TR, Gaspar R, Figueiredo P, Mendonça C, Lazo PA, Almeida L. Human JC polyomavirus in normal colorectal mucosa, hyperplastic polyps,

- sporadic adenomas, and adenocarcinomas in Portugal. *J Med Virol*. 2013 Dec;85(12):2119-27. doi: 10.1002/jmv.23705. Epub 2013 Sep 5.
8. Velázquez E, Peix A, Gómez-Alonso A. Microorganisms and cancer: scientific evidence and new hypotheses. Article in Spanish. *Cir Esp*. 2011 Mar; 89(3):136-44.
 9. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*. 2002 Mar;23(3):529-36.
 10. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5):373-84..
 11. Winawer SJ. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(6):1031-48.
 12. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. 1999 JAN-FEB; 49(1):33-64,1.14. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi>
 13. Rodriguez M. Ziv-aflibercept use in metastatic colorectal cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2013 Sep;4(5):348-52.
 14. Ahmet Dobrucalı, Kolon kanseri
 15. Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, Baloglu H, Dabak R, Bayramicli OU. Investigation of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas and adenomas.. *Med Oncol*. 2011 Mar;28(1):127-32.

16. Lorenzon L, Ferri M, Pillozzi E, Torrisi MR, Ziparo V French D. Human papillomavirus and colorectal cancer: evidences and pitfalls of published literature. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb;26(2):135-42..
17. Chen TH1, Huang CC, Yeh KT, Chang SH, Chang SW, Sung WW, Cheng YW, Lee H. Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4051-8.
18. Stoler M.H., Human papillomaviruses and cervical neoplasia: A model for carcinogenesis, *International Journal of Clinical Pathology*, 19: 16-28 (2000)
19. Monson J. Emerging Issues on HPV Infections From Science to Practice. Karger. 2006. France
20. Howley PM., Lowy DR. Papillomaviruses Fields virology, “Knipe DM, Howley PM (eds).Papillomaviruses”, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia (2007):2231-2264.
21. Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp Med* 1933;58:607-24.
22. Demonbreun WA, Good pasture EW. Infectious Oral Papillomatosis of Dogs. *Am J Pathol.* 1932 Jan;8(1):43-56.726
23. Shope RE. Immunization of rabbits to infectious papillomatosis. *J Exp Med.* 1937 Jan 31;65(2):219-31.

24. Zur Hausen H. Infections Causing Human Cancer. Wiley-Vch. Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim (2006).
25. Zur Hausen H. Papillomaviruses to vaccination and beyond. Biochemistry (Moscow), 2008; 73(5):498-503.
26. Garcea RL, DiMaio D. The Papillomaviruses. 2007; Springer Science Business Media, LLC.
27. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, Zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. EM BO J 1984;3(5): 1151-7.
28. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol 1977, 78:1-30
29. Lowy Dr, Androphy Ej. Warts. Editors: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th. Edition, McGraw-Hill, New York, page 2119-2131, 2003.
30. Tying Sk. Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. J Am Acad Dermatol, 43:18-26, 2000.
31. Dupin N, Ahmed Am, Madkan V, Tying Sk. Genital warts. Clin Dermatol, 22:481-486, 2004
32. Mccance D. Papillomaviruses. Editors: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P, Principles and Practice of Clinical Virology, 6th edition,, Wiley –Blackwell, Oxford, page 807-822, 2009

33. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* (2009); 384: 260-265.
34. HPV Virolojisi, Epidemiyoloji ve Genital Kanser İlişkisi Dr. M. Anıl ONAN Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
35. De Villiers EM1, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. *Virology*. Classification of papillomaviruses. 2004 Jun 20;324(1):17-27
36. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, Di Bonito P. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewage. *PLoS One*. 2013;8(1):e52391.
37. Giuliani L, Favalli C, Syrjanen K, Ciotti M. Human papillomavirus infections in lung cancer detection of E6 and E7 transcripts and review of the literature M. *Anticancer Res*. 2007 July-Aug;27(4C):2697-704.
38. Maria Kouvousi, Dimitra Xesfyngi, Elpida Tsimplaki, Elena Argyri, Georgia Ioannidou, Maria Ploxorou. Prevalence of Human Papillomavirus in 45 Greek Patients with Oral Cancer. *J Oncol*. 2013; 2013: 756510.
39. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital HPV infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
40. Sohrab Bodaghi, Lauren V. Wood, Gregg Roby, Celia Ryder, Seth M. Steinberg, and Zhi-Ming Zheng, *J Clin Microbiol*. Nov 2005; 43(11): 5428–5434. Could Human Papillomaviruses Be Spread through Blood?

41. Boštjan J. Kocjan, Lea Hošnjak, Katja Seme, Mario Poljak. Complete Genome Sequence of a Novel Human Betapapillomavirus, HPV-159.2013 May-Jun; 1(3): e00298-13.
42. Jason Bodily, Laimonis A. Laimins. Persistence of human papillomavirus infections: keys to malignant progression. Trends Microbiol. Author manuscript; available in PMC 2012 January 1.
43. D'Abramo CM1, Archambault J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein - protein interactions Open Virol J. 2011;5:80-95
44. Bergvall M1, Melendy T, Archambault J Virology. The E1 proteins. 2013 Oct;445(1-2):35-56.
45. Schuck S, Ruse C, Stenlund A. CK2 phosphorylation inactivates DNA binding by the papillomavirus J Virol. 2013 Jul;87(13):7668-79.
46. Y.C. WU Deyrieux and V.G.Wilso A.F. Papillomaviruses and the host symoylation system.Department of Microbial and Molecular Pathogenesis, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center, College Station, TX 77843-1114, USA. Biochemical Society Transactions (Impact Factor: 2.59). 01/2008; 35(Pt 6):1433-5.
47. Craig Brown, Karen Campos-León, Madeleine Strickland, Christopher Williams, Victoria Fairweather, R. Leo Brady,1 Matthew P. Crump, and Kevin Gaston, Protein flexibility directs DNA recognition by the papillomavirus E2 proteins. Nucleic Acids Res. Apr 2011; 39(7): 2969–2980.

48. Reet Kurg. The Role of E2 Proteins in Papillomavirus DNA Replication.
Institute of Technology, University of Tartu,, Estonia
49. Alp Avcı G. Genomic organization and proteins human papillomavirus
Mikrobiyol Bul. 2012 Jul;46(3):507-15
50. Lou Z, Wang S.E3 ubiquitin ligases and human papillomavirus induced
carcinogenesis. Med Res. 2014 Apr;42(2):247-60.
51. McIntosh PB, Martin SR, Jackson DJ, Khan J, Isaacson ER, Calder L, Raj
K, Griffin HM, Wang Q, Laskey P, Eccleston JF, Doorbar J. Structural
analysis reveals an amyloid form of the human papillomavirus type 16 E1--
E4 protein and provides a molecular basis for its accumulation. J Virol.
2008 Aug;82(16):8196-203.
52. Doorbar J Virology. The E4 protein; structure, function and patterns of
expression. 2013 Oct;445(1-2):80-98.
53. McIntosh PB, Laskey P, Sullivan K, Davy C, Wang Q, Jackson DJ, Griffin
HM, Doorbar J. E1--E4-mediated keratin phosphorylation and
ubiquitylation: a mechanism for keratin depletion in HPV16-infected
epithelium. J Cell Sci. 2010 Aug 15;123(Pt 16):2810-22.
54. Dr. Hakan OZAN Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Bursa Servikal Karsinogeneziste HPV'nin Rolü.
55. Hellner K, Münger K. Human papillomaviruses as therapeutic targets in
human cancer.J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1785-94
56. Garcea, Robert, Di MaioThe Papillomaviruses., syf 181.

57. Kim MK, Kim HS, Kim SH, Oh JM, Han JY, Lim JM, Juhnn YS, Song YS. Human papillomavirus type 16 E5 oncoprotein as a new target for cervical cancer treatment. *Biochem Pharmacol*. 2010 Dec 15;80(12):1930-5.
58. Heather L Howie, Rachel A Katzenellenbogen, Denise A Galloway. Virology. Papillomavirus E6 proteins. *Virology*. 2009 February 20; 384(2): 324–334
59. Belyaeva TA, Nicol C, Cesur O, Travé G, Blair GE, Stonehouse NJ An RNA Aptamer Targets the PDZ-Binding Motif of the HPV16 oncoprotein. *Cancers (Basel)*. 2014 Jul 24;6(3):1553-69.
60. Schwarz SE, Rosa JL, Scheffner M. Characterization of human hect domain family members and their interaction with UbcH5 and UbcH7. *J Biol Chem*. 1998 May 15;273(20):12148-54.
61. Zhang EY, Tang XD. Human papillomavirus type 16/18 oncoproteins: potential therapeutic targets in non-smoking associated lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5363-9
62. Hoenil Jo, Jae Weon Kim Implications of HPV infection in uterine cervical cancer. Department of Obstetrics and Gynecology, Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea. *Cancer Therapy Vol 3*, 419-434, 2005
63. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 Oncoprotein Encoded by Human Papillomavirus Types 16 and 18 Promotes the Degradation of p53. *Cell* 1990;63(6): 1129–1136.

64. N.Ceren Sümer Turanlıgil, Yiğit Uyanıkgil. The Role of Ubiquitine Proteasome Pathway in Carcinogenesis Archives Medical Review Journal. 2010; 19(1): 36-55
65. Maria Filippova, Helen Song, Jodi L. Connolly, Terence S. Dermody and Penelope J. Duerksen-Hughes The Human Papillomavirus 16 E6 Protein Binds to Tumor Necrosis Factor (TNF) R1 and Protects Cells from TNF-induced Apoptosis. The Journal of biological chemistry Vol. 277, No. 24, Issue of June 14, pp. 21730–21739, 2002
66. Gabriela Anton, Adriana Plesa, Coralia Bleotu, Anca Botezatu, Mihai Stoian, Mariana Anton and Lorelei Irina Brasoveanu. Viral Genetics Dept, Stefan S Nicolau Institute of Virology, Bucharest, Romania. Human Papillomaviruses Oncoproteins.
67. Ashrafi GH, Haghshenas M, Marchetti B, Campo MS. E5 protein of human papillomavirus 16 down regulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain. Int J Cancer. 2006 Nov 1;119(9):2105-12.
68. Beglin M, Melar-NewM, Laimins L. Human Papillomaviruses and the Interferon Response. Journal of Interferon and Cytokine Research. 2009;29(9): 629.35.
69. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, Mansour M, Vincent I, Gissmann L, Iftner T, Sideri M, Stubenrauch F, Tommasino M. TLR9 Expression and Function is Abolished by the Cervical

Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16. *Journal of Immunology* 2007;178 (5): 3186-3197

70. Margaret E. McLaughlin-Drubin and Karl Münger. The Human Papillomavirus E7 Oncoprotein. Published online Nov 12, 2008.
71. Sun Gwan Hwang, Daeyoung Lee, Jiyoung Kim, Protein-independent Manner Transcription in a Retinoblastoma to E2F1 and Activates E2 F1-driven Human Papillomavirus Type 16 E7 Binds. *J Biol Chem*. 2002 Jan 25;277(4):2923-30. Epub 2001 Nov 16.
72. Tract Josko Zekan, Maja Sirotkovic-Skerlev and Mihael Skerlev Oncogenic Aspects of HPV Infections of the Female Genital Department of Gynecologic Oncology, University Medical School, Zagreb. Published online 01, August, 2011
73. Doorbara J, Quintb Wim, Lawrence Banksc, Ignacio G. Bravod, Mark Stolere, Tom R. Brokerf, Margaret A. Stanleyg. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses.. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.
74. Human Papilloma Virus | MAP, Patel, Rohan K.
75. Lee SJ, Lee AW, Kang CS, Park JS, Park DC, Ki EY, Lee KH, Yoon JH, Hur SY, Kim TJ. Clinicopathological implications of human papilloma virus HPV16-positive cervical cytology. *Int J Med Sci*. 2013 Dec 20;11(1):80-6.

76. Buck CB1, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):169-74.
77. Fahey LM1, Raff AB, Da Silva DM, Kast WM. A major role for the minor capsid protein of human papillomavirus type 16 in immune escape. *J Immunol*. 2009 Nov 15;183(10):6151-6.
78. Marušič MB, Ozbun MA, Campos SK, Myers M, Lawrence Banks Traffic. Human Papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via Sorting Nexin 17. *Traffic*. 2012 Mar;13(3):455-67.
79. Deligeoroglou E; Giannouli A; Athanasopoulos N; Karountzos V; Vatopoulou A; Dimopoulos K; Creatsas G HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 2013
80. Raff AB, Woodham AW, Raff LM, Skeate JG, Yan L, Da Silva DM, Schelhaas M, Kast WM. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. *J Virol*. 2013 Jun;87(11):6062-72.
81. Moody CA, Laimins LA. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. *Nat Rev Cancer*. 2010 Aug;10(8):550-60.
82. Kajitani N, Satsuka A, Kawate A, Sakai H. Productive Lifecycle of Human Papillomaviruses that Depends Upon Squamous Epithelial Differentiation. *Front Microbiol*. 2012 Apr 24;3:152.

83. Alison A. McBride Jaquelline G. Oliveira Maria G.. Partitioning Viral Genomes in Mitosis Same Idea, Different Targets. McPhillips Laboratory of Viral Diseases; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institutes of Health; Bethesda, Cell Cycle 5:14, 1499-1502, 15 July 2006.
84. Karl Münger, Amy Baldwin, Kirsten M. Edwards, Hiroyuki Hayakawa, Christine L. Nguyen, Michael Owens, Miranda Grace, and KyungWon Huh Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. J Virol. 2004 Nov;78(21):11451-60.
85. HPV İmmunolojisi ve Natürel Enfeksiyonlar Dr. Fügen YARKIN, Viroloji BD. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2009;2(1):43-7
86. III. Ulusal HPV ve kanser sempozyumu, 2014, Gülendam Bozdayı. Human papillomavirus ve onkogeneze.
87. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, Smith DI. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. Oncogene. 2003 Feb 27;22(8):1225-37.
88. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci. 2004 Jan;50(1-2):9-19.
89. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Understanding the origin of cervical cancer. By Julia Engstrom-Melnyk, PhD, April 2014

90. Rachel L. Winer¹, Shu-Kuang Lee, James P. Hughes, Diane E. Adam, Nancy B. Kiviat, and Laura A. Koutsky. Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, WA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
91. Brenda Y. Hernandez, Lynne R. Wilkens, Xuemei Zhu, Pamela Thompson, Katharine McDuffie, Yurii B. Shvetsov, Lori E. Kamemoto,[†] Jeffrey Killeen, Lily Ning, and Marc T. Goodman Transmission of Human Papillomavirus in Heterosexual Couples. *Medscape. Emerging infectious diseases* vol: 14 no:16 june 2006.
92. Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Termini L, Prado JM, Rohan TE. Cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 May;9(5):469-76.
93. Kofoed K, Sand C, Forslund O, Madsen K. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar;94(2):207-11.
94. Park HR, Kim KH, Min SK, Seo J, Kim DH, Kwon MJ. Low rate of detection of mucosal high-risk-type human papillomavirus in Korean patients with extragenital Bowen's disease and squamous cell carcinoma, especially in digital cases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:421205

95. Lacey J N, Woodhall S C, Wikstrom A and Ross J. European Guideline for the Management of Anogenital Warts 2011.
96. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, Kim SM, Kim YH, Park CW, Song YS. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. PLoS One. 2013 Jun 13;8(6):e66368.
97. Rintala MA, Gr. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. J Clin Microbiol. 2005 Jan;43(1):376-81.
98. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The Paediatric story of human papillomavirus. Oncol Lett. 2014 Aug;8(2):502-506.
99. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010 May 25;401(1):70-9.
100. Parkin DM1, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. 2008 Aug 19;26 Supp 11:L1-15.
101. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. Lancet Infect Dis. 2010 Dec;10(12):862-74..

102. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2011 Sep;20(3):Myrmecia.
103. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res.* 2006 Dec;4(4):273-93.
104. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009 Jun;73(2):348-70.
105. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *Allergy Clin. Immunol.*, 130 (2012), pp. 1030–1048.
106. Rachel L. Winer, Nancy B. Kiviat, James P. Hughes, Diane E. Adam, Shu-Kuang Lee, Jane M. Kuypers, and Laura A. Koutsky. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. Departments of Epidemiology, Pathology, and Biostatistics, University of Washington, Seattle. Downloaded from <http://jid.oxfordjournals.org/> by guest on August 3, 2014
107. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Schulze-Rath R, Iftner T. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84-results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis.* 2012 Dec 21;12:367

108. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e263-70.
109. Tas S, Arik MK, Ozkul F, Cikman O, Akgun Y. Perianal giant condyloma acuminatum-buschke löwenstein tumor: a case report. *Case Rep Surg*. 2012;2012:507374.
110. Meisels A, Fortin R. Zur Hausen H.I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-9. Condyloma to us lesions of the cervix and vagina. *Acta Cytol* 1976;20:505-9.
111. Condylomata acuminata and human genital cancer. zur Hausen H. *Cancer Res*. 1976 Feb;36(2 pt 2):794
112. Identifying Molecular Culprits of Cervical Cancer Progression. Center for cancer research in the journals. *Cancer Res* 67: 7113–23, 2007.
113. Stanley M. Pathology epidemiology infection females.. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2 Suppl):S5-10.
114. <http://seer.cancer.gov/> 2006.
115. V Shah, S Vyas, A Singh, and M Shrivastava. Awareness and knowledge of cervical cancer and its prevention among the nursing staff of a tertiary health institute in Ahmedabad, Gujarat, India. *Ecancermedicalscience*. 2012;6:270.
116. Türkiye klinikleri Servikal kanserlerde tanı ve klinik Ali Haberal turkiye klinikleri j gynecol obst-special topics 2008;1(4)

117. Othman N, Othman NH. Detection of human papillomavirus DNA in routine cervical scraping samples: use for a national cervical cancer screening program in a developing nation.. 2014;15(5):2245-9.
118. What do my smear results mean? Posted on August 15, 2012 by Admin
119. <http://www.hpvvaccination.com/p/cervical-cancer.html>
120. Al Moustafa AE, Ghabreau L, Akil N, Rastam S, Alachkar A, Yasmeen A. High-Risk HPVs and Human Carcinomas in the Syrian Population. Front Oncol. 2014 Apr 2;4:68
121. Sakarya S.Halk Sağlığı AD,Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi.
122. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/>. Erişim Tarihi: 03 Mart 2012. WHO Cervical Cancer Screening in Developing Countries, Report of a WHO Consultation, World Health Organization, Geneva. 2002
123. WHO, IARC, GLOBOCAN Erişim adresi: http://globocan.iarc.fr/fact_sheets.asp Erişim tarihi: 3 Haziran 2013.
124. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2008 <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-71504/h/> Erişim tarihi: 3 Haziran 2013
125. http://www.kanser.gov.tr/index.php/daire_faaliyetleri/kanser_kayitciligi. TÜİK, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011 ve 2012. http://www.tuik.gov.tr/Pre_Haber_Bultenleri.html Erişim tarihi:5 Haziran 2013

126. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.
127. Dolar E. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-408.
128. Staging of Colorectal Cancer. Mehmet SAĞIROĞLU. Tıbbi Onkoloji BD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013;6(3):26-8.
129. Andersen V1, Holst R, Vogel U. Systematic review: diet-gene interactions and the risk of colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Feb;37(4):383-91.
130. OKYAY P. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. Halk Sağlığı AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013;6(3):1-5
131. Erarslan E, Türkay C Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
132. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and nod categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology and, end results rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol 2010; 28(2): 256-63.
133. Bilimoria KY1, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER, Talamonti MS, Ko CY. Impact of tumor location on nodal evaluation for

colon cancer. Diseases of the Colon & Rectum. February 2008, Volume 51, Issue 2, pp 154-161

134. Uyanık Ö. Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler. Tıbbi Onkoloji BD,Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın
135. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. "Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jan;13(1):110-6.
136. Shavit O, Roura E, Barchana M, Diaz M, Bornstein J. 162.Burden of human papillomavirus infection and related diseases in Israel.Vaccine. 2013 Nov 22;31 Suppl 8:I32-41.
137. Thomas MK1, Pitot HC, Liem A, Lambert PF. Dominant role of HPV16 E7 in anal carcinogenesis. Virology. 2011 Dec 20;421(2):114-8.
138. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; Carcinogenicity of human papillomaviruses. WHO International Agency for Research on Cancer.Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):204.
139. Brenda K. Edwards, PhD,1 Elizabeth Ward, PhD,2 Betsy A. Kohler, MPH, CTR,3 Christie Ehemann, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2006, Cancer. Feb 1, 2010; 116(3): 544.
140. Djenaba A. Joseph, MD, MPH Jacqueline W. Miller, MD. Xiaocheng Wu, MD, MPH Understanding the Burden of Human Papillomavirus associated Anal Cancers in the US. Cancer. Nov 15, 2008; 113(10 Suppl): 2892–2900.

141. Altun M. Nazofarinks kanserleri, Baş-boyun kanserleri. 1. Baskı. Bursa: Nobel Tıp Kitabevleri 2003. 141-183.
142. Öktem F, Aydın S, Öz F, Toprak M, Ada M. Bas - boyun kanserlerinde human papilloma virüs enfeksiyonunun rolü. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000; 8 (1): 51 -57.
143. Cathy Ndiaye, Laia Alemany, Yankhoba Diop, Nafissatou Ndiaye, Ndiaye et al. The role of human papillomavirus in head and neck cancer in Senegal Infectious Agents and Cancer 2013, 8:14
144. Syrjänen S..Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. J Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl 1:S59-66
145. Da Lilly-Tariah OB, Somefun AO, Adeyemo WL: Current evidence on the burden of head and neck cancers in Nigeria. Head Neck Oncol 2009, 1:14.
146. Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D: Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. J Occup Environ Med 2012, 54(1):71–84.
147. Castillo A1, Aguayo F, Koriyama C, Shuyama K, Akiba S, Herrera-Goepfert R, Carrascal E, Klinge G, Sánchez J, Eizuru Y. Oncol Rep. 2006 Apr;15(4):883-8. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin Amican countries. Oncol rep. 2006 apr;15(4):883-8.
148. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, Joura EA, Maldonado P, Laco J, Bravo IG, Vidal A, Worldwide 2000 cases of

intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3450-61

149. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses, Vol. 64. Geneva: World Health Organization, 1995.
150. Kleine-Lowinski K, Rheinwald JG, Fichorova RN, Anderson DJ, Basile J, Münger K, Daly CM, Rösl F, Rollins BJ. Selective suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in human cervical epithelial and epidermal cells. *Int J Cancer*. 2003 Nov 10;107(3):407-15.
151. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol, Clin North Am* 2008;35(4):519-36.
152. Guess JC and McCance DJ. Decreased Migration of Langerhans Precursor-Like Cells in Response to Human Keratinocytes Expressing Human Papillomavirus Type 16 E6/E7 Is Related to Reduced Macrophage Inflammatory Protein-3 α Production. *J Virol*. 2005 Dec;79(23):14852-62.
153. Chuang LC, Chen HC, You SL, Lin CY, Pan MH, Chou YC, Hsieh CY, Chen CJ. Association between human papillomavirus and adenocarcinoma of rectum and recto-sigmoid junction: a cohort study of 10,612 women in Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2010 Dec;21(12):2123-8
154. Gornick MC, Castellsague X, Sanchez G, Giordano TJ, Vinco M, Greenson JK, Capella G, Raskin L, Rennert G, Gruber SB, Moreno V. Human

papillomavirus is not associated with colorectal cancer in a large international study. *Cancer Causes Control*. 2010 May;21(5):737-43.

155. Burnett-Hartman AN, Feng Q, Popov V, Kalidindi A, Newcomb PA Human papillomavirus DNA is rarely detected in colorectal carcinomas and not associated with microsatellite instability: the Seattle colon cancer family registry. *Newcomb PA. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Feb;22(2):3179
156. Salepci T, Yazici H, Dane F, Topuz E, Dalay N, Onat H, Aykan F, Seker M, Aydiner. Detection of human papillomavirus DNA by polymerase chain reaction and southern blot hybridization in colorectal cancer patients. *J BUON*. 2009 Jul-Sep;14(3):495-9.
157. Bountris P, Haritou M, Pouliakis A, Margari N, Kyrgiou M, Spathis A, Pappas A, Panayiotides I, Paraskevaidis EA, Karakitsos P, Koutsouris DD. An intelligent clinical decision support system for patient-specific predictions to improve cervical intraepithelial neoplasia detection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:341483.
158. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Aug;127(8):940-5
159. Camilleri G, Blundell R. The Human papillomaviruses (HPVs) and HPV DNA testing. *Research Journal of Biological Sciences*, 2009 Volume: 4 Issue: 1, Page No.: 29-36.

160. Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, VonVille HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2013 Jun;2(3):367-90
161. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ J *Virol Methods.* Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S43-51
162. Munoz M, Camargo M, Soto-De Leon SC, Rojas-Villarraga A, Sanchez R, Jaimes C, Perez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. The diagnostic performance of classical molecular tests used for detecting human papillomavirus. *J Virol Methods.* 2012 Oct;185(1):32-8
163. İyibozkurt C, Berkman S. Jinekolojik Onkoloji BD, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul HPV Testleri ve HPV Tespitinde Yeni Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2009;2(1):38-42
164. Zur Hausen H. Papillomaviruses vaccination and beyond. zur Hausen H. *Biochemistry (Mosc).* 2008 May;73(5):498-503.
165. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM Human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F139-48.
166. Yarkin F, Vardar MA. Viroloji BD, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana HPV İmmunolojisi ve Natürel

Enfeksiyonlar. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics
2009;2(1):43-7

167. Marlow LA, Zimet GD, McCaffery KJ, Ostini R, Waller J. Knowledge of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination: an international comparison. *Vaccine*. 2013 Jan 21;31(5):763-9.
168. Jin XW, Lipold L, Sikon A, Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused. *Cleve Clin J Med*. 2013 Jan;80(1):49-60.
169. Mello CF. Vaccination against human papillomavirus. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Dec;11(4):547-9. English, Portuguese.
170. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Aug 30;62(34):685-93
171. Yüce K. Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara HPV Enfeksiyonu Geçiş Yolları ve Korunma
172. Sidney J. Winawer, Ann G. Zauber. Colorectal cancer screening: now is the time. *Colorectal cancer screening: Now is the time. CMAJ*. 2000 September 5; 163(5): 543–544.
173. Baandrup L1, Thomsen LT1, Olesen TB1, Andersen KK2, Norrild B3, Kjaer SK4. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(8):1446-61

174. Ranjbar R, Saberfar E, Shamsaie A, Ghasemian E. The aetiological role of human papillomavirus in colorectal carcinoma: an Iranian population- based case control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1521-5.
175. Chuang LC¹, Chen HC, You SL, Lin CY, Pan MH, Chou YC, Hsieh CY, Chen CJ. *Cancer Causes Control.* Association between human papillomavirus and adenocarcinoma of rectum and recto-sigmoid junction: a cohort study of 10,612 women in Taiwan. 2010 Dec;21(12):2123-8.
176. Deschoolmeester V, Van Marck V, Baay M, Weyn C, Vermeulen P, Van Marck E, Lardon F, Fontaine V, Vermorken JB. A detection of hpv and the role of p16ink4a overexpression as a surrogate marker for the presence of functional hpv oncoprotein e7 in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2010 mar 26;10:117.
177. Moreas H¹, Tsiambas E, Lazaris AC, Nonni A, Karameris A, Metaxas GE, Armatas HE, Patsouris E. Impact of HPV detection in colorectal adenocarcinoma: HPV protein and chromogenic in situ hybridization analysis based on tissue microarrays. *àJ BUON.* 2014 Jan-Mar;19(1):91-6.

8. ÖZET

Human papillomavirus enfeksiyonu cinsel yolla geçen enfeksiyonlardan en sık rastlanılandır. Serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasındaki kesin ilişki ortaya konmuştur. HPV enfeksiyonları ayrıca deri, oral kanserler, nazofarinks, larinks, baş ve boyun, kolon, anal bölge kanserleri arasında da bir ilişki olabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, grade, tümör yeri, T, N, M, tümör histolojisi ve evreye göre HPV pozitifliklerinin ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ve Genel cerrahi kliniği ile Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran hastaların kolorektal kanserli doku örnekleri dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji bölümüne kolorektal kanser dışı bir nedenle başvuran hastaların doku örnekleri alınmıştır. Toplam 315 doku örneği üzerinde Real- time PCR ile çalışılmıştır. Sonuçta 208 örneğin 44 (%21,1)'ünde HPV DNA (+); 164 (%78,9)'inde HPV DNA negatif bulunmuştur

Hasta örnekleri yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, T, N, M, evre, tümörün histolojik tip ve tümör farklılaşma derecesi ile HPV pozitiflikleri açısından değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sadece erkek cinsiyette HPV pozitifliği anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler ile HPV pozitiflikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kolorektal kanserlerde HPV pozitifliği, hastalığın etyolojisindeki rolü olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Human papillomavirus, serviks kanseri, kolorektal kanser

9. SUMMARY

Human papillomavirus infection is the most common one among the sexually transmitted infections. The certain correlation between cervical cancer and HPV infection has been presented. It has been shown that there might also be a correlation between HPV infections and skin, oral cancers, nasopharynx, larynx, head and neck, colon, anal area cancers. In this study, we aimed at showing the correlation of HPV positivities in colorectal cancer patients according to age, sex, grade, location of tumor, T, N, M, histology of tumor and stage.

The colorectal cancerous tissue samples of the patients who applied to Gazi University Medical Faculty Department of Pathology and General Surgery Clinic along with Postgraduate Degree Education and Research Hospital General Surgery Clinic have been included in our study. As the control group, the tissue samples of the patients who applied to Gazi University Medical Faculty Department of Pathology due to another reason other than colorectal cancer have been also taken. Real – time PCR has been worked with on 315 tissue samples in total. In conclusion, HPV DNA has been found positive in 44 (%21,1) and HPV DNA has been found negative in 164 (%78,9) out of 208 samples.

The patients' samples have been evaluated in terms of age, sex, location of tumor, grade, T, N, M, stage, histological type of tumor and differentiation degree of tumor along with HPV positivities. As a result of the statistical analyses conducted, the rate of HPV positivity has been found significantly high only in the males. A significant correlation between the other parameters and HPV positivities has not been found.

In colorectal cancers, HPV positivity is important in terms of determining whether it plays a part in the etiology of the disease.

Key words: Human papillomavirus, cervical cancer, colorectal cancer

10. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Mersin Silifke‘de doğdu. İlköğrenimini 1986-1991 tarihleri arasında Silifke Gazi Paşa İlkokulunda, ortaöğrenimini 1991-1994 tarihleri arasında Silifke Atatürk Orta okulunda’nda, lise eğitimini 1994-1997 tarihleri arasında Silifke lisesi ve 1997-1998

tarihleri arasında Özel Silifke Lisesi’nde okuyarak tamamladı. 2005 yılında Bursa Uludağ

Üniversitesi Tıp Fakültesi ‘nden mezun oldu. 2006-2007 yılları arasında Özel Silifke Göz

hastanesinde, 2007 yılında 6 ay süre ile Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2008 yılında Ankara Gazi Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji BD’da ihtisas eğitimine başladı.

Evlidir. İki çocuk sahibidir.