

TC.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ANKARA

UZUN SÜRELİ GENİTAL HPV ENFEKSİYONUNUN
PSİKOSOSYAL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ali şAHAN
J.Tbp.Ütğm.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2014

**TC.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ANKARA**

**UZUN SÜRELİ GENİTAL HPV ENFEKSİYONUNUN
PSİKOSOSYAL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ali şAHAN
J.Tbp.Ütğm.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.
için öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIşMANI
Erol KOÇ
Doç. Tbp. Kd. Alb.

**ANKARA
2014**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Uzun Süreli Genital HPV Enfeksiyonun Psikososyal Etkilerinin Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. Erol KOÇ

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet AKAR

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Mustafa TUNCA

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ercan ARCA (Yedek)

ONAY:

J. Tbp. Ütğm. Ali ŞAHAN'ın 23.06.2014 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Mustafa BAŞBOZKURT

Profesör Tabip Tuğgeneral

GATA Komutan Bilimsel Yardımcısı,

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 11 Mart 2013 gün ve Deri Hst. AD: 95646640-3070-80-13/1552-80 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Bu çalışma 3 aydan uzun süren genital HPV'li erkek hastalara, hastaların anamnezi alındıktan sonra dermatoloji ve psikiyatri doktoru tarafından yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon testleri uygulanıp, elde edilen sonuçlar ile hastalığın psikososyal etkileri arasındaki ilişkinin ne derecede anlamlı olduğunun istatistiksel olarak değerlendirilmesidir.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emekleri geçen, eğitimime önemli katkılar sağlayan, derin bilgi ve eşsiz deneyimlerinden yararlandığım, daima büyük saygı duyduğum, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet AKAR'a, tez danışmanım Doç. Tbp. Kd. Alb. Erol KOÇ'a, uzmanlık öğrenciliğim sırasında desteklerini esirgemeyen Prof. Tbp. Kd. Alb. Ercan ARCA'ya, Doç. Tbp. Kd. Alb. Mustafa TUNCA'ya, Yrd. Doç. Tbp. Yb. Gürol AÇIKGÖZ'e, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Ercan ÇALIŞKAN'a, Uzm. Hv. Tbp. Bnb. Didem DİNÇER'e, psikiyatri testlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Tbp. Yzb. Bülent KARAAHMETOĞLU'na ve Doç.Tbp. Kd. Alb. Murat GÜVEN'e, istatistik analizlerinde yardımcı olan Dz. Tbp. Yzb. Güven OYSUL'a teşekkür ediyorum. Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ile bütün klinik personeline, içten ve samimi desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli aileme, sevgili eşim Deniz ŞAHAN'a ve değerli kardeşim Burak SÜTLÜOĞLU'na teşekkür ediyor, saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

J. Tbp. Ütğm. Ali ŞAHAN

ANKARA-2014

ÖZET

J. Tbp. Ütğm. Ali ŞAHAN, “Uzun Süreli Genital HPV Enfeksiyonunun Psikososyal Etkilerinin Değerlendirilmesi”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.

Genital Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Tahminen her yıl dünyada yeni 30 milyon genital HPV vakası tanınmaktadır. Hastalığın insidansının yüksek olması, bulaşıcı olması, prekanseröz olabilmesi, ciddi kozmetik bir sorun oluşturabilmesi ve progresif bir seyir sergileyebilmesinden dolayı genital HPV’li hastaların yaşamları da olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışma 3 aydan uzun süren genital HPV’li erkek hastalara, hastaların anamnezi alındıktan sonra dermatoloji ve psikiyatri doktoru tarafından yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon testleri uygulanıp, elde edilen sonuçlar ile hastalığın psikososyal etkileri arasındaki ilişkinin ne derecede anlamlı olduğunun istatistiksel olarak değerlendirilmesidir. Çalışmaya Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Dermatoloji polikliniğine 3 aydan uzun süren genital siğil şikâyeti ile başvuran erkek hastalardan, genital HPV tanısı alan 77 erkek hasta dâhil edildi. Hastaların önce lezyon sayıları (5’den küçük ve 5’den büyük) ve lezyon süreleri tespit edildikten sonra hastalığa dair geniş bir anamnez alındı. Daha sonra hastalara Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) testi, Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI) 1-2, Beck Depresyon Ölçeği ve Eysenck Kişilik Envanteri soruları cevaplandırıldı. GATA Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde psikiyatri uzmanı tarafından hastalar görüşmeye alındı. DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu, Kişilik Bozuklukları Formu (SCID) 1-2 testleri psikiyatri doktoru tarafından hastalara uygulandı. Elde edilen tüm değerler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı yardımıyla analiz edildi.

Bu çalışmada, DYKİ ortalaması 4.58 ± 4.42 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak son bir haftadan beri hastalıklarının yaşam kaliteleri üzerinde oluşturduğu etkiye göre “az etkilenmiş” olarak sınıflandırıldı. Genel dağılıma göre ise hastaların %32.5’nin (n=25) etkilenmediği, %33.8’nin (n=26) az

etkilendiği, %20.8'nin (n=16) orta büyük etkilendiği ve %13'nün (n=10) çok büyük etkilendiği saptandı. STAI-1 ortalaması 41.74 ± 11.77 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak anlık kaygı durumlarına göre “hafif kaygılı” olarak sınıflandırıldı. Anlık kaygı durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %27.3'nün (n=21) kaygılı olmadığı, %23.4'nün (n=18) hafif kaygılı olduğu ve %49.4'nün (n=38) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı. STAI-2 ortalaması 42.69 ± 9.71 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak sürekli kaygı durumlarına göre “yüksek kaygılı” olarak sınıflandırıldı. Sürekli kaygı durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %27.3'nün (n=21) kaygılı olmadığı, %23.4'nün (n=18) hafif kaygılı olduğu ve %49.4'nün (n=38) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı. Beck Depresyon Ölçeği ortalaması 16.43 ± 11.92 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak depresyon durumlarına göre “hafif ruhsal sıkıntılı” olarak sınıflandırıldı. Genel dağılıma göre ise hastaların %48.1'nin (n=37) normal sınırlarda olduğu, %9.1'nin (n=7) hafif ruhsal sıkıntıda olduğu, %1.3'nün (n=1) sınırda klinik depresyonda olduğu, %35.1'nin (n=27) orta dercede depresyonda olduğu ve %6.5'nin (n=5) çok ciddi depresyonda olduğu saptandı. Beck Depresyon Ölçeği skoru >17 baz alındığında hastaların %42.9'nun depresif belirtiler yönünden tıbbi destek alamaları gerektiği saptandı. Psikiyatri uzmanı tarafından yapılan değerlendirmede hastaların %18.2'nin (n=14) ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde bozulmuş olduğu saptandı.

Uzun süreli genital HPV'li hastalar, psikososyal açıdan negatif etkilenmektedir. Bu sebeple dermatologların bu konuda bilinçli davranmaları ve hastaya psikiyatrik açıdan da yaklaşımları önemlidir. Özellikle bu tip hastalarda psikiyatri uzmanının hastayı değerlendirmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV, Yaşam Kalitesi, Psikososyal Değerlendirme

ABSTRACT

Gendarme Lieutenant Doctor Ali ŞAHAN, "The Psychosocial Effects Evaluation of Long-Term Genital HPV Infection", Gulhane Military Medical Academy, Military Medical Faculty, Department of Skin and Venereal Diseases, Medical Specialization Thesis, Ankara, 2014.

Genital human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection in developed countries. Every year, it is diagnosed approximately 30 million genital HPV cases in the world. As the disease has high incidence; it is contagious; it may be precancerous; it may create serious cosmetic problems and it may be progressive: genital HPV negatively affects life of the patients who suffer from this disease. This study is the statistical evaluation of the test results of quality of life and anxiety-depression tests applied to male patients who suffer from this disease more than 3 months in order to evaluate how meaningful the relationship between the test results and the psychosocial effects of the disease. These tests were performed by dermatology and psychiatry doctors after taking anamnesis of the patients. A total of 77 male patients who were diagnosed with genital HPV after going to the Dermatology Clinic of Gülhane Military Medical Academy (GATA) with complaints of genital warts-which lasted more than 3 months—are included to this study. An extensive anamnesis was taken from these patients after their lesion numbers (less than 5 and greater than 5) and lesion length determined. Then, the questions of Dermatology Life Quality Index (DLQI) test, State Trait Anxiety Inventory (STAI) 1-2, Beck Depression Inventory and the Eysenck Personality Inventory were answered by the patients. The patients were interviewed by a psychiatrist in GATA Mental Health and Illnesses Polyclinic. The Turkish Version of DSM-III-R Structured Clinical Interview, Personality Disorders Form (SCID) 1-2 tests were applied to the patients by the doctor of psychiatry. All the data obtained has been analyzed with the assistance of Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program.

In this study, the average of DLQI was 4.58 ± 4.42 . According to this result, the patients generally are classified as “less affected” in terms of the effect of their illness on their life quality in the last week. According to the

general distribution, it is determined that, 32.5% of (n=25) the patients are not affected; 33.8% of (n=26) the patients are less affected; 20.8% of (n=16) the patients are moderate affected; and 13% of (n=10) the patients are highly affected. The STAI-1 average was 41.74 ± 11.77 . According to this result, the patients are generally classified as “less anxious” according to the instantaneous state of anxiety. According to the general distribution of instantaneous state of anxiety; it is determined that, 27.3% (n=21) of the patients are not anxious; 23.4% (n=18) of the patients are a little anxious; and 49.4% (n=38) of the patients are highly anxious. The STAI-2 average was 42.69 ± 9.71 . According to these results, the patients are generally classified as “highly anxious” according to their constant state of anxiety. According to the general distribution of constant state of anxiety; it is determined that, 27.3% (n=21) of the patients are not anxious; 23.4% (n=18) of the patients are a little anxious; and 49.4% (n=38) of the patients are highly anxious. The Beck Depression Inventory scoring was 16.43 ± 11.92 . According to these results, the patients are generally classified as “mild psychologically depressed” according to their generally depression state. According to the general distribution; it is determined that, 48.1% (n=37) of the patients are within normal limits, 9.1% (n=7) of these patients are mild psychologically depressed; 1.3% (n=1) of the patients are at the borderline of clinical depression; 35.1% (n=27) of the patients are moderately depressed and 6.5% (n=5) of the patients are very seriously depressed. When the results are evaluated on the basis of Beck Depression Inventory score >17 ; it is determined that; 42.9% of these patients need medical support for their depressive symptoms. According to the evaluation of psychiatrist; the psychological health of 18.2% (n=14) of these patients is impaired in such manner that, these patients need treatment.

Long-term genital HPV patients are affected negatively in terms of psychosocial state. For this reason, it is important that; dermatologists should behave consciously and they must also follow psychiatric approach towards these patients. In particular, the evaluation of patients by psychiatrists has a great importance for this kind of patients.

Keywords: HPV, Quality of Life, Psychosocial Assessment

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. HPV Tarihçesi	6
2.2. HPV Sınıflandırması	8
2.3. Virüsün Biyolojisi	11
2.3.1. Human papillomavirusun Yapısı ve Genel Özellikleri	11
2.3.2. Human papillomavirusun Proteinleri	12
2.3.2.1. E1 ve E2 Proteinleri	12
2.3.2.2. E6 ve E7 Proteinleri	13
2.3.2.3. E4 Proteini	13
2.3.2.4. E5 Proteini	14
2.3.2.5. Geç Bölge L1 ve L2 Proteinleri	15
2.4. Patogenez	15
2.4.1. HPV ve Hastalık	15
2.4.2. HPV İnfeksiyonunun Doğal Seyri	16
2.4.3. Normal Prodüktif Enfeksiyon	17
2.4.4. HPV İnfeksiyonunun Oluşması	17
2.4.5. Hücre Proliferasyonunun Stimülasyonu	19

2.4.6.	Genom Amplifikasyonu	20
2.4.7.	Virus Montajı ve Salınımı	21
2.5.	Klinik Belirtiler	23
2.5.1.	Yetişkinlerde Anogenital Siğiller	24
2.5.1.1.	Vulva-Vaginal Siğiller	25
2.5.1.2.	Perianal Siğiller	26
2.5.1.3.	Penil Siğiller	26
2.5.2.	HPV'nin İnsan Kanseri ile İlişkisi	27
2.5.2.1.	Servikal Kanseri	27
2.5.2.2.	Vulvar Kanseri	28
2.5.2.3.	Anal Kanseri ve Diğer Kanseri Bölgeleri	30
2.6.	Epidemiyoloji	31
2.7.	Tanı	33
2.7.1.	Giriş	33
2.7.2.	Sitolojik Test	35
2.7.3.	HPV Testi	36
2.7.3.1.	Direkt Hibridizasyon Testi	37
2.7.3.2.	Sinyal Amplifikasyon Testi	37
2.7.3.3.	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi	38
2.7.4.	Tanıda Kullanılan Yeni Teknolojiler	39
2.7.5.	HPV Taramalarında Değerlendirme	40
2.8.	HPV İmmünolojisi	41
2.9.	HPV Tedavi Yöntemleri	44
2.10.	HPV Aşıları	46
2.11.	Yaşam Kalitesi	50
2.11.1.	Dermatolojide Yaşam Kalitesi	50
2.11.2.	Yaşam Kalitesi Ölçüm Yöntemleri	51
2.11.2.1.	Genel Sağlığa Özgü Testler	51

2.11.3. Dermatolojiye Özgü Testler	52
2.11.3.1. Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi	54
2.11.3.2. Deri Hastalıklarının Etki Skalası	54
2.11.3.3. Dermatolojiye Spesifik Yaşam Kalitesi	55
2.11.3.4. Dermatolojide Yaşam Kalite Skalası	55
2.11.3.5. İngiltere Hastalık Etki Profili	55
2.11.3.6. Deri Hastalıklarına Bağlı Sıkıntıyı Değerlendirme Skalası	56
2.11.3.7. Deri İndeksi (SKINDEX)	56
2.11.3.8. SCALPDEX	57
2.11.3.9. Saç İndeksi (HAIRDEX)	57
2.11.3.10. Dermatolojide Yaşam Kalitesi (VQ-Dermato)	57
2.11.3.11. Freiburg Yaşam Kalite Değerlendirilmesi	57
2.11.3.12. Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi	58
2.11.3.13. Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği	58
2.11.4. Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler	59
2.12. Dermatolog ve Psikiyatrist İşbirliğinin Gerekliliği	60
2.12.1. STAI (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri)	63
2.12.2. Beck Depresyon Ölçeği	64
3. GEREÇ VE YÖNTEM	66
4. BULGULAR	68
4.1. Tanımlayıcı İstatistik Değerleri	68
4.2. Gruplar Arasındaki Farklılıkların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	80
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	82
6. KAYNAKLAR	90

7. EKLER	103
7.1. EK-1: Hasta Takip Formu	103
7.2. EK-2 : DYKİ Anket Formu	104
7.3. EK-3 : STAI FORM I	105
7.4. EK-4 : STAI FORM II	106
7.5. EK-5 : Beck Depresyon Ölçeği Formu	107

KISALTMALAR

AAV:	Adeno associated virus
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AGC:	Atypical glandular cells
AMA:	American medical association
AIN:	Analintra epitelyal lezyon
AIS:	Adenocarcinoma in situ
APC:	Antigen presenting cell
ASCCP:	American Society for colposcopy and cervical pathology consensus
ASC-H:	Atypical squamous cells- cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL dışlanmayan
ASCUS:	Atypical squamous cells of undetermined significance
BASC:	Deri Hastalıklarına Bağlı Sıkıntıyı Değerlendirme Skalası (Bother Assessment in Skin Condition Scale)
BMD:	Borderline or mildly dyskaryosis
BPV:	Bovine papillomavirus
CIN:	Cervical intraepithelial neoplasia
COPV:	Conine oral papilloma
CYBH:	Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
DIDS:	Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi (Dermatology Index of Disease Severity)
DNA:	Deoxyribonucleic acid
DYKİ:	Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi
DSQL:	Dermatolojiye spesifik Yaşam Kalitesi
DQOLS:	Dermatolojide Yaşam Kalite Skalası
EIA:	Enzyme-linked immunosorbent assays
E2BS:	E2 bağlanma bölgesi
EGFR:	Epidermal growth factor
ELİSA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
EM:	Elektron mikroskopu
EV:	Epidermodysplasia verruciformis
FDA:	Food and Drug Administration
FLQA:	Freiburg Yaşam Kalite Değerlendirilmesi (Freiburg Life Quality Assessment)
GATA:	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GHQ:	Genel Sağlık Anketi (General Health Questionnaire)
GIS:	Gastro intestinal system
HAIRDEX:	Saç indeksi (Hair index)
HCII:	Hybrid Capture II
HIV:	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HPV:	Human Papilloma Virus
HR HPV:	High risk Human papilloma virus

HSIL:	High grade cervical intraepithelial lesion
HSV 2:	Herpes Simplex Virus 2
IFN:	Interferon
IGF-1:	İnsulin Büyüme Faktörü-1 (Insulin Growth Factor-1)
IMPACT:	Deri Hastalıklarının Etki Skalası (Impact of Skin Disease Scale)
KLP:	Konsültasyon liyezon psikiyatrisi
LBA:	Line blot assay
LCR:	Long control region
LEEP:	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LR HPV:	Low risk Human papilloma virus
LSIL:	Low grade cervical intraepithelial lesion
mRNA:	Messenger Ribonucleic acid
NF-kB:	Nükleer faktör kappa B
NHP:	Nottingham health profil
NPV:	Negatif prediktif değer
ORF:	Open reading frame
UKSIP:	İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile)
PCR:	Polymerase chain reaction
PGI:	Patient generated index
PML:	Promyelocytic leukaemia
PPV:	Pozitif prediktif değer
PRB:	Retine blastoma protein
RB:	Retino blastom
ROPV:	Rabbit oral papilloma virus
RRP:	Recurrentrespiratory papilloma virus
RNA:	Ribonucleic acid
SCC:	Skuamöz hücreli karsinom
SF-36:	Kısa Form- 36 (Short Form- 36)
SKINDEX:	Deri indeksi (Skin index)
STAI:	Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri(State-Trait Anxiety Inventory)
STD KLİNİĞİ:	Adelosaan kliniği
SIP:	Hastalık Etki Profili (Sickness impact profile)
SPSS:	Statistical Programme for Social Sciences
TDYKÖ:	Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği
URR:	Upstream regulatory region
UVTK:	Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
WHO:	Dünya sağlık örgütü
VLP:	Virüs benzeri parçacıklar
VIN:	Vulvar intraepithelial neoplasia
VQ-Dermato:	Dermatolojide Yaşam Kalitesi

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Dermatolojiye Özgü Testler	53
Tablo 2.2. Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler	59
Tablo 4.1.1. Yaş Aralığı	69
Tablo 4.1.2. Sigara kullanımı	69
Tablo 4.1.3. Uyusturucu kullanımı	69
Tablo 4.1.4. Alkol kullanımı	70
Tablo 4.1.5. Hayat kadını ile birliktelik	70
Tablo 4.1.6. Bekâr/ Evli	70
Tablo 4.1.7. Çok eşli/Tek eşli	71
Tablo 4.1.8. Eğitim durumu	71
Tablo 4.1.9. Çalışma durumu	71
Tablo 4.1.10. Hikâyesinde genital siğil	72
Tablo 4.1.11. Hikâyesinde genital alan dışı siğil	72
Tablo 4.1.12. Halen genital alan dışı siğil varlığı	73
Tablo 4.1.13. Cinsel yolla bulaşan hastalık	73
Tablo 4.1.14. Hikâyesinde CYBH	73
Tablo 4.1.15. Hastalığın Süresi	74
Tablo 4.1.16. Lezyon sayısı	74
Tablo 4.1.17. Tedavi alma durumu	74
Tablo 4.1.18. Psikiyatrik tedavi alma durumu	75
Tablo 4.1.19. Hikâyesinde psikiyatrik tedavi alma durumu	75
Tablo 4.1.20. Ruhsal durumu	76
Tablo 4.1.21. DYKİ ortalaması	77
Tablo 4.1.22. DYKİ grupları	77
Tablo 4.1.23. STAI-1 ortalaması	78
Tablo 4.1.24. STAI-1 grupları	78
Tablo 4.1.25. STAI-2 ortalaması	78
Tablo 4.1.26. STAI-2 grupları	79
Tablo 4.1.27. Beck depresyon ölçeği ortalaması	79
Tablo 4.2.28. Tıbbi destek alma gerekliliği değerlendirmesi	79
Tablo 4.1.29. Beck depresyon ölçeği grupları	80

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HPV; papillomaviridae ailesinin bir üyesi olup deri, anogenital bölge larinks ve özefagusu enfekte edebilen epitelotropik, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Genom dizi analizine göre 100'den fazla genotipi tespit edilmiştir. Ayrıca 40'dan fazla genotip genital bölgede enfeksiyona sebep olur (1).

Genital HPV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur ve en fazla 15-24 yaş arası genç-erişkinlerde görülür. Dünyada her yıl 30 milyon yeni genital HPV hastası bildirilmektedir. Doğurganlık çağı populasyonun %75'i ve cinsel aktif kadınların çoğu yaşamları sürecinde HPV enfeksiyonuna yakalanırlar (2-4). Ayrıca onkojenik HPV tipleri bütün HPV enfeksiyonlarının %50-75'ini içerir (5,6). HPV tüm dünyada servikal kanserin primer etyolojik ajanı olarak kabul görmüştür. HPV'nin servikal kanser dışında; vulvar, vaginal, anal ve penil gibi diğer anogenital kanserler, ayrıca genital verrüler ve respiratuvar papillomatosis lezyonları ile de ilişkisi tespit edilmiştir (7).

Genital HPV, servikal kanser ile epidemiyolojik ilişkilerine göre kategorize edilerek, prekanseröz lezyon özelliklerine göre, yüksek risk (High risk: HR) HPV tipleri ve düşük risk (Low risk: LR) HPV tipleri olarak sınıflandırılır. Servikal kanser yapabilen yüksek riskli en az 15 HPV tipi olup, en çok saptanan HPV 16 ve HPV 18 tipleridir. Düşük riskli HPV 6 ve HPV 11 tipleri ise genital verrülerin %90'ından fazlasının etkenidir (1). Alfa ve beta papillomavirusler olmak üzere iki ana HPV genusu mevcut olup, HPV tiplerinin yaklaşık %90'ı bu genoslardan oluşmaktadır. Beta papillomavirusler, insanlarda görülmeyen kutanöz enfeksiyonlara neden olmasına rağmen, immünsüpresif hastalarda ve Epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalarında melanoma dışı deri kanserlerinin gelişmesine neden olabilirler (1).

Genital HPV için yapılan epidemiyolojik risk faktörleri çalışmaları, erkek ve kadınlar arasındaki cinsel davranış ilişkilerinin en önemli risk faktörleri olduğunu açık bir şekilde göstermiş olup bu faktörler; cinsel eşlerin sayısı, cinselliğe başlama yaşı ve cinsel eşlerin en az birinde HPV taşıyıcılığı

bulunmasıdır. Genital verrüler genellikle kondiloma akuminata ismi ile tanımlanır ve oluşan lezyonların ortalama üçte ikisi enfekte partner ile cinsel ilişki sonrasında gelişir. Kuluçka süresi tam olarak bilinmemektedir. Birçok araştırmacı kuluçka süresinin ortalama 3 ay olduğunu kabul eder (8). Anogenital verrülere ilaveten HPV enfeksiyonu deri verrüleri, laringeal ve oral papilloma enfeksiyonu ile de sonuçlanabilir (8).

Eğer cinsel partnerin birisinde perianal verrü varsa, bu hasta vulva-vaginal verrü veya penil verrü açısından da değerlendirilmelidir. Perianal verrüler homoseksüel erkeklerde daha yaygın olup, bu hastalar Human immunodeficiency virus (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar açısından da risk altındadırlar (9).

Hastalığın insidansının yüksek olması, bulaşıcı olması, prekanseröz olabilmesi, ciddi kozmetik bir sorun oluşturabilmesi ve progresif bir seyir sergileyebilmesi yüzünden genital HPV'li hastaların yaşamları da olumsuz etkilenmektedir. Dolayısıyla uzun süreli genital HPV'li hastaların psikososyal durumu, kişisel ilişkileri ve günlük aktiviteleri etkilenebilir. Bununla birlikte, genital HPV'li hastaların tedavisinde, medikomental yöntemlerin başarısının düşük olması da hastalığın süresini uzatarak hastaların yaşam kalitelerini etkilemektedir.

Son dönemde hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirmesi için hazırlanan anket şeklinde sorular mevcuttur. Günümüzde kullanılan yaşam kalite ölçekleri, hastaların özel gereksinimlerini saptamak, psikososyal sorunlarını anlamak ve kronik hastalıklarda hastanın durumundaki değişiklikleri değerlendirmek veya tedavi şeklini saptamak için kullanılmakta olup, birçok kriteri değerlendiren genel ölçekler ve sadece söz konusu hastalık için özgül ölçekler geliştirilmiştir. Yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri güvenilir, geçerli ve duyarlı olmalıdırlar. Bu amaçla uygulanan testler 3 gruba ayrılmaktadır:

- Genel sağlığa özgü testler
- Dermatolojiye özgü testler
- Dermatolojik hastalıklara özgü testler

Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) (Dermatology Life Quality Index-DLQI) Finlay ve diğ. tarafından hazırlanan, kullanımı çok pratik bir test olup, deri hastalıklarının son bir hafta içerisindeki sosyal, fiziksel aktiviteleri etkilemesi, kısıtlamaları ve duygusal etkilerini değerlendiren bir anketten oluşmaktadır. Bütün dermatolojik hastalıklar için uygulanabilen bir testtir. 10 soru ve her soruya 4 muhtemel cevaptan oluşup skoru 0 ile 30 arasındadır. Elde edilen değer ne kadar küçükse hastanın yaşam kalitesi o kadar az etkilenmiştir. DYKİ'nin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Öztürkcan ve diğ. tarafından yapılmıştır (10-13)

STAI Durumluluk ve Sürekli kaygı seviyelerini saptamak amacıyla Spielberger ve diğ. tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir. STAI kısa ifadelerden oluşan bir öz değerlendirme anketidir. STAI ile değerlendirilen temel özellikler tedirginlik, gerginlik, sinirlilik ve endişe duygularıdır. STAI toplamda 40 maddeden oluşan iki ayrı ölçekten oluşmaktadır. Durumluluk kaygı ölçeği (STAI Form Y-1) katılımcıların “şimdi” nasıl hissettiğini değerlendiren 20 ifadeden oluşurken sürekli kaygı ölçeği (STAI Form Y-2) bireylerin genellikle nasıl hissettiklerini değerlendiren 20 ifadeden oluşmaktadır (14).

Durumluluk Kaygı ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar yaşantıların şiddet derecesine göre, sürekli kaygı maddelerinde ifade edilen duygular ise sıklık derecesine göre 4'lü skalada işaretlenmesi beklenir. Her STAI maddesine 1'den 4'e kadar ağırlıklı bir puan verilebilir. Her ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişebilir ve puanın yüksek olması da kaygı seviyesinin yüksek olduğu bilgisini vermektedir (14).

Beck Depresyon Ölçeği hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Anlaşılabilirliği uygulanan gruplara göre değişkenlik göstermektedir ve hastalar kendi başlarına doldururlar. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve

toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam 0-63 arasında değişir (15).

Genital HPV'li hastaları psikolojik açıdan değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. F. Ferenidou ve diğ. yaptığı genital HPV tanısı almış 51 kadına yapılan anket çalışmasında; hastaların sosyodemografik durumları, hastalığı ne kadar tanıdıkları, hastalığın tanısı konduktan sonra anksiyete yapıp yapmadıkları, strese girme, kendinden utanma, kızgınlık, suçluluk gibi duyguları ve seksüel isteklerinin azalıp azalmadığı sorgulanmış olup, hastaların çoğunluğunun anksiyete yaptıkları ve yarısına yakınının strese girme, kendinden utanma, kızgınlık, suçluluk gibi duygular hissettikleri ve seksüel isteklerinin azaldığı saptanmıştır (16).

E.Maissi ve diğ. yaptığı çalışmada ise servikal smear test sonucu borderline yada hafif diskeratoz saptanan bayan hastalara (n=536) ve smear sonucu normal olan kontrol grubuna (n=331) STAI-1 testi, 12 maddelik genel sağlık anketi ve yedi nokta değerlendirme ölçeği kullanılmış olup, borderline yada hafif diskeratoz saptanan bayanların daha anksiyeteli ve daha stresli oldukları saptanmıştır (17).

Çalışmamız genital HPV'li erkek hastaların psikososyal etkilenimlerinin değerlendirmesi nedeni ile bir ilktir. Bu çalışmada kullanılan DYKİ ve Beck Depresyon Ölçeği testleri bir ilk olup ayrıca bu çalışma, hastaların ruhsal durumunu değerlendirmek için psikiyatri uzmanına konsültasyonunun yapılması açısından da bir ilktir.

Bu çalışmada 3 aydan uzun süren genital HPV'li erkek hastaların ayrıntılı anamnezini (yaşı, sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı, evli/bekâr medeni durumu, tek eşlilik/çok eşlilik durumu, hayat kadınları ile ilişki öyküsü, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalığın süresi, hikâyesinde genital siğil varlığı, hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı, hikâyesinde CYBH varlığı, genital alan dışı siğil varlığı, beraberinde CYBH varlığı, daha önce tedavi alıp almadığı, psikolojik tedavi alıp almadığı, daha önceden psikolojik tedavi alıp almadığı) aldıktan sonra hastalık ile DYKİ'leri arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak analiz ederek, hastalığın hastaları psikososyal açıdan ne derecede etkilediğini saptamaya çalışacağız.

Ayrıca STAI 1-2, Beck Depresyon Ölçeği ve Eysenck Kişilik Envanteri testleri de çalışmamıza katılan genital HPV'li hastalara uygulandıktan sonra bu hastalar psikiyatri doktoruna yönlendirilecektir. Psikiyatri doktoru yapılan testleri değerlendirdikten sonra hastalarla birebir görüşüp, muayenelerini yapıp, SCID 1-2 testlerini hastalara uygulayacak. Elde edilen tüm veriler birleştirilip istatistiksel olarak analiz edilerek hastalığın, hastaları psikososyal açıdan ne derecede etkilediğini saptamaya çalışacağız. Aynı zamanda bu hastalarda majör bir psikiyatrik hastalık tablosunun olup olmadığı değerlendirilmiş olacaktır.

Çalışmamızın amacı; 3 aydan uzun süren genital HPV'li erkek hastalara, hastaların anamnezi alındıktan sonra dermatoloji ve psikiyatri doktoru tarafından yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon testleri uygulanıp, elde edilen sonuçlar ile hastalığın psikososyal etkileri arasındaki ilişkinin ne derecede anlamlı olduğunun istatistiksel olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HPV Tarihçesi

İnsan papilloma virüs ya da human papilloma virus olarak bilinen HPV enfeksiyonu Kadim Yunan ve Roma'dan beri bilinmektedir. HPV için 1907 yılına değin çeşitli incelemeler yapılmıştır. Örneğin fizik çalışmalarıyla ünlü Domenico Rigoni-Stern Verona kentinde 1760-1849 yılları arasında uterus kanseri sebebiyle ölenleri incelemeye başlamıştır. HPV enfeksiyonunun nedenine ve olası risk faktörlerine yönelik yapılan bu çalışma modern tıp tarihine geçmiştir. Bu çalışmada, bekâr veya hiç evlenmemiş rahibe bayanlar arasındaki incelemelerde, evli veya dul bayanlara göre uterus kanserinin nadir görüldüğünü, ayrıca cinsel ilişkisi olan veya birden fazla partneri olan kadınlarda genital siğillerin çok daha sık görüldüğü vurgulanarak, enfeksiyonun cinsel yolla geçen bir hastalık etkeninden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (18).

Takiben 1907'de, HPV enfeksiyonun viral etyolojisi, yine bir İtalyan olan Dr. Giuseppe Ciuffo tarafından orataya konmuştur. Ciuffo, izole ettiği siğil ekstraktlarını, deneysel olarak kendi eline intradermal olarak inokule etmiştir. Yaptığı işlemin sonucunda, elinde oluşan siğiller, HPV enfeksiyonun bulaşıcı olduğunu göstermiştir. Deriden kabarık, deri renginde veya kahverengi olarak oluşan papillomatöz (dışı pürtüklü ve düzensiz, karnıbahar görünümünde) lezyonlar ile kanser arasında bir bağlantı kurmuştur. Dolayısıyla bunun kalıtsal bir hastalık olan Epidermodysplasia verruciformis olabileceği üzerinde durmuş ve ilk kez 1922'de rapor etmiştir. Ancak bu lezyonlara HPV enfeksiyonunun sebep olduğunun kanıtlanması 1976 yılında gerçekleşmiştir (19). Oysaki genital siğillerin bulaşıcı özelliği 20. Yüzyılın başlarına kadar algılanamamıştır.

İlk Papillomavirus, 1933'de Richard Shope tarafından tavşanlardan izole edilmiştir. Shope ve Hurst, pamuk kuyruklu beyaz tavşanlarda bulunan siğillerden aldığı parçaları diğer beyaz tavşanlara vermiş ve sağlam olan tavşanlarda da siğil oluşumunu gözlemlemiştir. Dolayısıyla Shope,

papillomavirusların retroviruslardan sonra malignensiye sebep olan ikinci virüs olduğunu belirtmiş ve Kuzey Amerika pamuk kuyruklu tavşanlarda (cottontail) oluşan kutanöz papillomlarda, papillomavirusu göstermiş ve hastalığın bulaşıcı özelliğini ortaya koymuştur. Bu etken sonradan cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) olarak adlandırılmıştır.

CRPV'nin malign deri lezyonlarına sebep olmasını temel alan, Rous ve Beard 1935'de bu virüsün tümorojenik olduğunu ve tavşanlarda cilt kanserinin bulaşıcı olmasını sağladığını göstermiştir. Bu durum, papillomavirus enfeksiyonu ile virüs nedenli bulaşıcı olan cilt kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlayacak ilk DNA virüsünün keşfedilmesini sağlamıştır. Bu çalışma Rous'a 1966 yılında Nobel Tıp ödülünü kazandırmıştır. Papilloma modeli temel alınarak, 1930'lu yılların ortalarından, 1940'lı yılların ortalarına kadar cottontail tavşan kültürü yapılmıştır (20).

1949'da elektron mikroskopunun etkin kullanımıyla, Strauss ve diğ. insan siğillerinde viral partikülleri ilk kez görmüş, siğillere bir virüsün neden olduğunu elektron mikroskopunda gözle görerek ortaya koymuşlardır (21). Ancak HPV'nin hücre kültüründe üretilmiyor oluşları nedeniyle, HPV ile ilgili derin çalışmalar 1970'lerin sonlarına doğru başlayan ileri moleküler viroloji gelişmelerine kadar beklemek zorunda kalmıştır. Bu yıllarda papillomavirusların, bazı memeliler ve insanlarda, siğil gibi cilt lezyonlara sebep olduğu biliniyordu. Bu tarihler, siğil oluşumunun olağan karşılandığı, kozmetik bir problem olarak değerlendirildiği, halk sağlığını tehdit etmeyen bir etken olarak ele alındığı yıllar olmuştur.

1980'lerin başlarında moleküler biyoloji tekniklerinde yeni buluşlar yapılmıştır. Geliştirilen teknik, öncül lezyonları, benign ve malign mukozal lezyonları, rahim ağzı kanserini, genital ve laringeal siğilleri tanımlamada yol gösterici olmuştur. Bu durum papilloma virüs araştırmalarının gelişmesini ve bu araştırmaların yaygınlaşmasının yolunu açmıştır.

HPV araştırmalarında önemli bir diğer bir gelişme, 1963 yılında L. Crawford tarafından viral DNA'nın fiziksel özelliklerinin niteliğinin ortaya konulması olmuştur. 1968'den beri rahim ağzı kanserinin Herpes simplex virus tip 2 (HSV-2) ile bağlantılı olduğundan şüphelenilmekteydi. HSV-2

DNA'sı rahim ağzı kanser biyopsilerinde araştırılmıştır. Ancak sonucun negatif bulunmasıyla diğer ajanların araştırılması öngörülmüştür. 1972 yılında rahim ağzı kanserlerinde HPV'nin varlığının bulunmasını sağlayan deneysel çalışmalara başlanmıştır. Bazı çalışmalarda genital lezyonların nadir olarak malign tümörlere dönüştüğü bildirilmiş olup bunun üzerine genital lezyonlarda rastlanacak virüsün kansere yol açan ilk aday olduğu görüşü kesinlik kazanmaya başlamıştır. Bu olgu birçok makalede hipotez olarak sunulmuştur. İki çalışma grubu 1970'de aynı anda HPV familyasından bahsetmiş olup bu aileye üye yaklaşık 100 tipin bulunduğunu iddia etmiştir.

1974 yılında Dr. H. Zur Hausen, HPV ve rahim ağzı kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmış, HPV'nin rahim ağzı kanserinin nedeni olduğunu belirtmiştir. Hausen ve Gissmann, genital lezyonlardan ve laringeal papilloma örneklerinden iki HPV DNA'sı karakterize etmiştir. Her ne kadar bu karakterize edilen DNA'lara servikal kanser biyopsilerinde rastlamasa da aynı problemler kullanılarak servikal kanser biyopsilerinde ve anogenital kanser lezyonlarının prekürsörlerinde hibridizasyon tekniği ile HPV 16 ve 18'in belirlenmesini sağlamışlardır.

Bu çalışmanın sonrasında geliştirilen çalışmaların çoğunda, biyopsi sonucu test edilen lezyonların %70'inde, HPV 16 ve HPV 18'e ait DNA'nın varlığına rastladıklarını belirtmiş, biyopsi örneklerinde, bulunan diğer tip DNA'ların da varlığının mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bundan sonra, tüm rahim ağzı kanseri biyopsilerinde HPV DNA'sının mevcudiyeti kesinleşmiştir. Esas olarak, HPV 16 ve HPV 18, HPV 31, HPV 33 DNA'sı anogenital kanserlerin kesin enfeksiyon ajanıdır. Bununla birlikte orofaringeal kanserlerin de %25-30'unda bu tiplere ait DNA belirlenmiş ve enfeksiyon ajanı olarak değerlendirilmeleri kesinleşmiştir (19).

2.2.HPV Sınıflandırma

Deri ve mukoza epitelini enfeksiyona maruz bırakan DNA virüsleri papillomaviruslardır. Bu virüsler papillomaviridae ailesinde yer alırlar. İnsanlarda olduğu gibi, diğer canlı türlerinde de çeşitli benign ve malign

tümörlere sebep olurlar. Papillomavirusların sınırlı konak ve doku spesifiteleri vardır. Papillomavirusların tür özgüllük mekanizması tayin edilemese de, özgüllüğünün konak regülatör proteinlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (22).

Papillomavirusların mevcudiyeti her yerde olabilir. İnsanlarda olduğu gibi, hayvanlarda da saptanabilirler. Papillomaviruslar ve polyomaviruslar arasındaki mevcut ilişki elektron mikroskopisi yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. Papillomaviruslar ve polyomaviruslar, papovaviridae ailesi içinde birleştirilerek, mevcut ilişkilerinin değerlendirilmesi, çift sarmallı sirküler DNA genomuna sahip olmaları ve zarf taşımamaları gibi ortak niteleyici özelliklerinin olmasına istinaden yapılmıştır. Birçok çalışma sonucunda, hem papillomavirusların hem de polyomavirusların doğasını, daha iyi anlamak mümkün kılınmıştır. Örneğin, polyomavirusların T antijeni ve papillomavirusların E1 gen bölgesinin (küçük bir segment dışında), nükleotid veya aminoasit homolojisi göstermediği anlaşılmıştır. Papillomaviruslar ve polyomaviruslar, genom büyüklükleri bakımından olduğu gibi, organizasyonları açısından da farklı replikasyon stratejilerine sahiptirler. Bu sebeple yakın geçmişte Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (UVTK) tarafından her iki grup, iki farklı aile içinde sınıflandırılmıştır. Polyomaviruslar Polyomaviridae ve papillomaviruslar ise Papillomaviridae ailesi içinde sınıflandırılmıştır (23).

Papillomaviridae ailesinde alfa, beta, gama, mu ve nu olmak üzere beş genus bulunur. En büyük grup olan alfa, papilloma genusunda mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın siğillere sebep olan HPV 2 gibi kutanöz tipler bulunur. Diğer genuslardaki HPV tipleri de deriyi enfekte eder. Klinik olarak önemi olan alfa-papillomavirus genusu mukozal ve genital lezyonlarla ilişkili tüm HPV tiplerini içerir. Genital veya mukozal lezyonlarla ilişkili HPV tipleri tanımlamada bazen çelişkiler olabilir. Alfa papillomavirus olarak adlandırma, iki terminolojiden de üstündür. Örneğin HPV 6 ve HPV 11 tipik olarak servikte genital siğil veya condylomata acuminata'da bulunur, bu yüzden genital HPV olarak isimlendirilir. Ancak larinks papillomaları gibi non-genital bölgelerde de bulunabilir (23).

Papillomavirus dizi veri tabanlarının analizi majör kapsid proteinini kodlayan L1 geninin çok iyi korunmuş olduğunu ve böylece özellikle ailenin sınıflandırılması için uygun olduğunu göstermiştir. Bu sebeple papillomavirusların şimdiki kabul görmüş taksonomisi benzer, fakat aynı olmayan taksonomik grupların klasifikasyonu için diğer genlerin kullanılabilmesine rağmen sadece L1'in nükleotid dizi benzerliğine dayanarak yapılmıştır.

Hali hazırda, herhangi bir HPV tipinin genomundaki L1 gen dizisi diğer bir tipten en az %10 farklıdır. Günümüzdeki veriler muhtemelen henüz tanımlanmamış yeni tiplerle birlikte, 100'den fazla HPV tipinin varlığını desteklemektedir. HPV'lerin her birinin tipi ayrı ayrı, keşif sırasına göre numaralandırılır. HPV'ların E6, E7 ve L1 gibi bazı gen bölgelerinin open reading frames'lerinde (ORF), diğer HPV tipleri ile %90'dan az sıra homolojisi varsa yeni bir HPV tipi olarak tanımlanır.

HPV genomunun L1 genindeki %2-10 arası farklılık subtipleri belirler. Subtip tanımı, 1980'de restriksiyon paternlerindeki farklılıklara dayanarak ortaya çıkarılmıştır. Şu andaki veriler ışığında günümüzde sadece HPV 5, HPV 8, HPV 20, HPV 34, HPV 44, HPV 54, HPV 68 ve HPV 82'nin subtipleri bilinmektedir. İzolat, viral anlamda saf bir nümunedir. Benzer izolatların L1 gen nükleotid dizilerindeki %2'den daha az farklılıklar "variant" olarak isimlendirilir. %5 ve daha fazla intratipik ayrılık HPV varyantlarının kodlanmayan LCR (long control region)'sinde mevcuttur. LCR dizileri çoğunlukla, E4 ve E5'in çok değişken olmasına rağmen variantlar arasındaki ilişkinin intratipik farklılıklarının tarifinde kullanılır.

Bazı çalışmalarda her viral tip için yaygın varyantların sadece sınırlı sayıda olduğu görülmüştür ve etnik grupların kendi aralarında gelişen varyantlarda büyük farklılıklar gösterilmiştir. Etnik grupların kendi aralarında gelişen varyantlarına örnek olarak, Amerika'da yaşayan Hintliler ve Afrikalılar ele alınabilir. Bu gruplarda mevcut bulunan varyantların kimyasal, biyolojik ve patojenik özellikleri değişmektedir. HPV varyantları L1, L2 ve LCR bölgelerindeki nükleotid farklılıklarına dayanarak, European (E), Asiatic (AS), Asiatic American (AA), African AF1 ve AF2 olmak üzere beş büyük gruba

ayrılmaktadır. Bu varyant grupları arasında E2, E4, E5, E6, E7 genlerinde bazı dizi varyasyonları da bulunmuştur. Farklı veriler, farklı varyasyonlar arasındaki ilişkinin yönünü ve neoplazi için yüksek riski desteklemektedir (24).

2.3. Virüsün Biyolojisi

2.3.1. Virüsün Yapısı ve Genel Özellikleri

HPV papillomaviridae ailesine ait, küçük, zarfsız, 55-60 nm'lik ikozahedral kapsidi olan yaklaşık 7900 bp uzunluğunda sirküler çift sarmallı DNA virüsleridir. Yapısı 12 penton ve 60 hekzon olmak üzere toplam 72 adet kapsomerden oluşmuş, kapsid protein yapıdır (25). Papillomaviruslar, türler arasında yüksek omurgalılarda yaygın olarak görülmekle birlikte, primat olmayan canlılar ile insan arasında herhangi bir geçiş rastlanmamıştır. Bu grup virüsler, memelilerden kuşlara kadar farklı türden hayvanları ve insanları enfeksiyona maruz bırakabilirler. Papillomaviruslar epitelotropik virüslerdir ve skuamöz hücrelerin nukleusunda çoğalırlar (26).

Papillomaviruslar, sıklıkla siğil, kondilom ve servikal intraepitelyal neoplazi gibi benign tümörlere yani lokal hücre proliferasyonuna sebep olurlar. Bununla birlikte, benign tümörler genellikle immün kompetan hastalarda spontan şekilde geriler (20). El, ayak, anogenital bölge gibi kutanöz ve mukozal epitelyal dokularda enfeksiyona yol açarlar. Papillomaviruslar en az yedi gün ekstraselüler olarak canlılığını koruyabilirler. Zarfları olmadığından dolayı kuru bölgelerde nispeten daha dayanıklı ve kararlı olmakla birlikte, organik çözücülere dirençlidirler. 56 °C'de enfektivitesinde minör bir kayıp meydana gelir. Genetik yapı tüm papillomaviruslarda aynıdır. Tek bir DNA sarmalı üzerinde viral proteinleri kodlayan dizinler mevcuttur.

Viral genomda erken (E1-E7) ve geç (L1-L2) bölgelerde proteinleri kodlayan dizinler bulunur. Geç bölge DNA'yı saran kapsid proteinlerinin kodlandığı bölgedir. L1 major kapsid proteini, papillomaviruslarda korunmuş

bölgedir. Burada bulunan major protein, HPV tiplerinde benzer olan proteindir. L2 minör kapsid proteindir. Bu minor protein, HPV tipleri arasında farklılık gösteren proteindir ve tiplerin antijenitesindeki farklılıkları meydana getirir. 6 adet erken bölge E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 proteini vardır. Viral replikasyon, transkripsiyon işlevlerini kontrol eder ve hücrel transformasyondan sorumlu proteinleri kodlar (20).

2.3.2. HPV Proteinleri

2.3.2.1. E1 ve E2 Proteinleri

Viral epizomun stabilize edilmesi, viral replikasyonun başlatılması ve replikasyonda rol oynayan E1 ve E2 genleri, HPV'nin önemli regülatör proteinlerini kodlar. Bu genler parabazal keratinositlerde bulunur. Transkripsiyonu baskılayan E2 tarafından kodlanan protein, E1 tarafından kodlanan proteinin promoter bölgesine bağlanmasını kolaylaştırır (27). E2 proteini bir E2 gen ürünüdür. Transkripsiyonun regülasyonunda ve viral replikasyon sırasında önemli bir rol oynar.

E2 proteini enfeksiyonun proliferasyon sırasında çeşitli roller oynar. Bazal hücrelerde viral DNA replikasyonunun başlaması ve genomun açılması için gereklidir (1). E2, transkripsiyonda hem pozitif hem negatif etki gösterir. E2 proteini düşük dozlarda bulunduğu, differansiye dokusu oluşmamış hücrelerde, transkripsiyonu arttırmak için bir viral transkripsiyonel trans-aktivatör gibi davranır. Buna rağmen onları tanıyan dizilere bağlanmasını engelleyerek, yüksek derişimlerde transkripsiyonel faktörleri baskılayıcı hale gelebilir.

E2 geç promoter bölgede ani gelişebilen değişimlerden dolayı transkripsiyonda baskılayıcı fonksiyonunu kaybeder. Bu sebeple viral DNA amplifikasyonunun hızla artışının sonucu E1 ve E2 protein seviyeleri de yükselir. İnsan serviks hücrelerinin büyük bölümünde, E2 ekspresyon kaybı sonucunda, viral genomun sahip olamadıkları özelliklerinin bile bir araya

gelmesine bağlı olarak, karsinomanın gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilmiştir (1,27).

E1 nükleer bir proteindir. E1, DNA helikaz ve ATPase enzimini aktive ederek, DNA sarmalının açılmasını mevcut kılar. E1, viral replikasyon orjinine düşük eğilim ile bağlanır. E2 proteini ile bağlanması durumunda bu eğilim artabilir. Çünkü oluşan yeni yapı, DNA'ya yüksek affinite ile bağlanır. DNA polimeraz-α'nın subünitleri, DNA replikasyonunu aktive etmek için, E1 ile etkileşir. E1'in replikasyon çatalında, viral DNA replikasyonunun başlamasında ve helikaz aktivitesine bağlı olarak elongasyon işleminde rolü vardır (28).

2.3.2.2. E6 ve E7 Proteinleri

Özellikle iki major HPV onkoproteinlerinden E6 ve E7 geninin ekspresyonu, HPV tiplerinin onkonejik fonksiyonlarına yön verir. HPV enfeksiyonunun tümörojenitesinde önemli bir rolü olan HRHPV'lerde, E6 proteinlerin iyi bilinen fonksiyonlarından biri olan p53'ün yıkılması yoluyla, E6 insan hücrelerini transforme edebilir. p53, hücre döngüsünü durduran veya apoptosizi uyaran bir tümör supresördür. Bu durum, p53 aracılığında hücre apoptozisini ve hücre siklusunun regülasyonunu ortadan kaldırır (1,27,28).

Nukleusta bulunan HR-yüksek risk E7 onkoproteini Retinoblastom (Rb) ailesi üyeleri ile ilişkisi yoluyla hücrelerin transformasyonuna katılır. Hücre siklusunun G1'den S fazına geçişini inhibe eden Rb proteini ve fazın aktivitesi fosforilasyon ile düzenlenir. HPV ile enfekte hücrelerde, E7 proteinlerinin hipofosforile Rb proteinlere bağlanması, Rb proteininin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Böylece hücre siklusunun, S fazına ilerlemesine izin verir (29).

2.3.2.3. E4 Proteini

Bazı erken proteinlerin çoğunun aksine, HPV E4 proteinleri enfeksiyonun geç döneminde olabildiğince çok üretilir. E1-E4 transkriptleri

birbirinin peşi sıra bağlanmasıyla tam uzunlukta bir E4 proteini oluşur. E1-E4 transkriptleri HPV'nin replikasyon döngüsü süresince üretilmektedir. En etkili düzeydeki salınım, diferensiye suprabazal tabakada ortaya çıkar. Viral hayat döngüsünde E1-E4'ün fonksiyonu henüz çok net değildir. Yüksek risk (HR) HPV tiplerinin E4 proteini enfekte hücrelerin stoplazmasında yaygın olarak dağılır. Bu proteinin hücrenin sitoskeleton kollaps olarak adlandırılan iskelet yapısında bozulmalara yol açarak virusun salınımını zorlaştıran güçlükleri ortadan kaldırdığını düşündürmektedir. E4 proteininin, farklılaşmış epitel hücrelerinde, L1 ekspresyonundan önce meydana geldiği ve viral DNA replikasyonu ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir. DNA replikasyonunu uyardığı ve HPV'nin geç dönem viral hayat döngüsünde fonksiyonlarını düzenlediğini gösterir (27,29).

2.3.2.4. E5 Proteini

E5 proteini, başlıca endoplazmik retikulum ve golgi cisimciklerinde lokalizedir. Aynı zamanda plazma membranlarında da bulunur. E6 ve E7 geninin transforme özelliklerine katkısı olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen HPV E5 proteininin esas rolü, hücrelerdeki zayıf ekspresyona bağlı olarak açık değildir. HPV E5 proteininin potansiyel bir hedefide epidermal growth factor reseptörleridir (EGFR). E5 proteininin, epidermal growth factor reseptörleri ile etkileştiği ve insan papilloma virüsü ile enfekte hücrenin nukleusunda, EGFR aracılı sinyal aktarımını uyardığı gösterilmiştir. Epidermal growth factor reseptörlerinin pratik olarak tüm servikal intraepitelyal lezyonlarda eksprese olduğu bilinir. E5 proteini, apoptozu izleyen DNA hasarında da rol almaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, E5 proteininin, virüsün çoğalması ve farklılaşmış hücrelerin viral gen ekspresyonunu modüle etmede E7 ile kooperatif rol oynadığını göstermiştir (27).

2.3.2.5. Geç Bölge L1 ve L2 Proteinleri

L1 ve L2 genlerinin bulunduğu geç bölgede L1 majör, L2 minör kapsid proteinlerini kodlar (29). Enfekte hücrenin stoplâzmasından L1 ve L2 proteinlerinin reseptör aracılı bir yolla nükleus içine taşınması önemlidir. Viral hayat döngüsü sırasında L1 ve L2 proteinlerinin iki kez nükleer transportu olduğu bilinir. L1 proteinlerinin tek başına kapsidlere montaj olma kapasiteleri vardır. L2 proteininin DNA'ya bağlanmasından ve enkapsidasyon olaylarından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (30). Son zamanlarda HPV 16 L2'nin varlığının E2'nin transkripsiyonel transaktivasyonunu inhibe ettiği, fakat DNA replikasyonunu etkilemediği bildirilmiştir (27).

İnsan papilloma virüsler serviksin epitel hücrelerini enfekte eder. Epitel hücrelerinin farklılaşması replikasyonları için gereklidir. Enfeksiyon bazal tabakada başlar. Bununla beraber epitelyum hücresi nükleusuna girer ve epizomal viral DNA replikasyonu başlar (31).

2.4. Patogenez

2.4.1. HPV ve Hastalık

Çeşitli epitelyal lezyonlara sebep olan insan papilloma virüslerinin dizi analizine göre 100'den fazla tipi belirlenmiştir. Evrimin bir sonucu olarak, HPV'ler farklı grup veya türde numaralandırılmıştır. Her biri farklı karakterde enfeksiyonlara sebep olmuşlardır. İki ana HPV genusu mevcuttur. Bunlar alfa ve beta papillomaviruslardır. HPV tiplerinin yaklaşık %90'ı halen bu iki genusun birinde bulunmaktadır. İnsanlarda görülmeyen kutanöz enfeksiyonlarla ilişkili olan beta papillomaviruslardır. Ancak İmmunsuprese ve Epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalarında bu virüsler non-melanoma deri kanserlerinin gelişmesine sebep olurlar (1).

Genellikle cinsel ilişki yoluyla bulaşan HPV, genital siğilleri içeren genital HPV enfeksiyonu, bakireler, çocuklar ve yeni doğanlar gibi cinsel deneyimi olmayan bireylerde de oluşabilir. Düşük risk insan

papillomavirusların, genital olmayan bulaşma örneklerine dair bazı bulgular mevcuttur. Özellikle çocuğa vertikal veya perinatal geçişin çok düşük ihtimalde olsa gerçekleşebileceği göz önünde tutulmalıdır. Yüksek risk insan papillomavirusler, ağız, orofarinks ve konjunktivada da bulunur. Bu bölgelerdeki kanserler ile ilişkilidirler. Ayrıca, HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeylerden (havlu v.s.) ve deriden deriye temasla da bulaşabileceği ve nadir görülen bir durum olarak da anneden bebeğe doğum kanalıyla fetal olabilen rekkürent solunum papillomatozis (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) olarak bulaşmış olabileceği bilinmektedir (32).

HPV enfeksiyonunda, epidemiyolojik risk faktörleri için yapılan çalışmalar, hem erkek hem de kadın cinsiyeti arasında, cinsel davranış ilişkilerinin esas bağlayıcı olduğunu açık bir biçimde göstermiştir. Bu durumda, en önemli bağlayıcı risk faktörleri cinsel eşlerin sayısı, cinselliğe başlama yaşı ve cinsel eşlerinin en az birinde HPV taşıyıcılığı bulunması durumudur. Özellikle ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonu alınmasında ve daha sonra gelişecek malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir (33). Yapılan çalışmalarda seksüel aktif kadınların %75'inde HPV varlığı bildirilmektedir. Ayrıca genital HPV enfeksiyonu geçiren bireylerin eşlerinde de %60-66 oranında ortalama 3 ay gibi bir süre sonrasında genital HPV lezyonları görülmektedir (34).

2.4.2. HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

İnsan papilloma virüsler, genellikle kalıcı olmayan, asemptomatik özelliktedir. Çoğu klinik belirtilere neden olmazlar. Yeni HPV enfeksiyonlarının %70'i 1 yıl içinde ve %90'ı 2 yıl içinde temizlenir. Yeni enfeksiyonların ortalama süresi 12 aydır. HR HPV tipleriyle persistan enfeksiyon servikal kanser öncü lezyonları ve invaziv servikal kanser için en önemli risk faktörüdür. HPV tiplerinin prekanseröz lezyonlara progresyonu ve persistanlık için risk diğer HR HPV tiplerine göre HPV 16 ile daha fazladır. İlk HPV enfeksiyonu ve servikal kanser gelişimi arasındaki süre genellikle 10-15

yıldır. HPV enfeksiyonundan sonra doğal bağışıklığın süresi ve rolünü içeren HPV'nin doğal hikayesinin birçok yönü tam anlaşılmamıştır (35).

2.4.3. Normal Prodüktif Enfeksiyon

Birçok HPV tipi enfeksiyondan sonra sadece prodüktif lezyonlar oluşturur ve insan kanserleriyle ilişkili değildir. Bu tip lezyonlarda viral gen ürünlerinin ekspresyonu, epitelyum yüzeyine doğru infekte hücreler göç ettikçe belirli zamanlarda üretilen viral proteinler ile dikkatli bir şekilde regüle edilir.

Düşük ve yüksek risk HPV tiplerinde, üst epitelyal tabakalarda virüs sentezine sebep olan olaylar yaygındır. Kendine has farklı özellikleri olan viral proteinler ile prodüktif enfeksiyon oluşur. Hücrede viral replikasyonu kolaylaştıran, hücrenin farklılaşmasıdır. Bu farklılaşma, E6 ve E7 gen ürünlerinin hücrenin büyümeyi düzenleyici mekanizmalarını bozmasıyla gelişir. Terminal diferansiye epitelde oldukça fazla viral yük bulunur. Bununla birlikte, epitelyumda viral replikasyon başlıca intermediate ve süperfisyal hücrelerde olur. Skuamöz hücrelerde, prodüktif enfeksiyonda tipik sitolojik değişiklikler meydana gelir. Meydana gelen değişikliklerden bazılarına örnek olarak, hücrenin büyümesi, multinükleasyon, nükleer hiperkromazi, nükleer düzensizlik ve perinükleer hale oluşumu olarak gösterilebilir (1).

2.4.4. HPV Enfeksiyonunun Oluşması

Birçok özelliği ortak olan insan papilloma virüsler, ikozahedral kapsidin içinde bulunan çift sarmallı sirküler DNA içerirler. Farklı HPV tipler arasında, viral genomun büyüklükleri belli belirsiz değişebilir. Tipik olarak yaklaşık 8000 bp içerirler. Virüs kapsidi iki proteinden oluşur. Enfeksiyon virüsünün L1 proteini primer yapısal proteindir. 360 protein kopyası, 72 kapsomer içinde organize olur. L2 ise minör virion proteinidir. Pentavalan kapsomerlerin merkezinde olduğu düşünülen L2 molekülü virionun köşelerinde yer alır. Her iki protein, virüs enfekte aktivitesinde önemli rol oynar (36,37).

Papillomaviruslar tarafından enfeksiyon oluşması durumunda, virüs partiküllerinin epitelyumun bazal tabakasına bağlanması gerekir. Bu durum bölünen bazal hücrelere girişi gerektirir. Virüsün hücreye girişinde rol oynayan reseptörlerle ilgili ikilemler olsada, heparan sülfat proteoglikanlarının, hem ilk bağlanmada hem de virüs salınımında rol oynadığı düşünülmektedir. Sekonder reseptörlerin varlığının gerekliliği, diğer virüslerde geliştiği üzere, HPV'nin etkili enfeksiyon oluşturmaları için zorunludur. Bunu sağlayan şeyin $\alpha 6$ integrin olduğu ileri sürülür (1,22).

Bağlanmadan sonra hücreye papillomavirus partikülleri kabul edilirler. Papillomavirus partikülleri, geç endozomlarda ve/veya lizozomlarda ayrışır. Viral DNA'nın nukleusa transferini minör kapsid proteini olan L2 kolaylaştırır. Deneyisel vakalarda, birkaç günden sonra mRNA seviyelerinin artışı gözlemlenerek, viral transkriptler enfeksiyon sonrası, 12 saat gibi erken sürede tespit edilebilir (25,38,39). Enfeksiyonda, viral genomun bazal tabaka hücrelerinde konak genoma integrasyon olmaksızın, stabil epizom olarak yerleşmesi için, E1 ve E2 viral genom proteinlerinin ekspresyonuna ihtiyaç olduğu düşünülür. E2 proteini, prodüktif enfeksiyon sırasında farklı özellikler ortaya koyar. Özellikle bazal hücrelerde, viral DNA replikasyonunun başlaması ve genom ayrılması için gereklidir. Viral genomun kodlanmayan bölgesinde bulunan palindromic motifi (AACCg(N4)CGGTT) tanıyan E2, DNA bağlayan bir proteindir. E1 helikazın viral orjine çekilmesi için gerekli olan E2 bağlanmasıdır (1,27).

Bazal hücrelerde, S fazında hücresel DNA ile viral genom replike olur. E2'nin replikasyon ve genom segregasyon rolüne ilaveten düşük düzeylerde E2 transkripsiyonel aktivatör olarak davranır. Buna karşın E2 aracılığında transkripsiyonel regülasyonun bazal epitel hücreleri için öneminin hayati olup olmadığı açık değildir. BPV (bovine papillomavirus) ile transforme keratinositlerde ve servikal lezyonlardan alınan hücre dizilerinde, bazal hücrelerde bakılan genom analizi, viral epizomların 10-200 kopya halinde korunabildiğini göstermiştir. E1 ve E2'nin, bazal tabakada viral genomun varlığı için gerektiği öne sürülmektedir (1,29,40).

2.4.5. Hücre Proliferasyonunun Stimülasyonu

İn vivo enfeksiyon sırasında papillomavirus prodüktif döngüsünü incelemek için birden çok model sistem kullanılmıştır. ROPV (rabbit oral papillomavirus) veya COPV (canine oral papillomavirus) deneysel olarak mukozal epitelyal dokuya inokulasyonunu takiben bazal ve suprabazal hücre proliferasyonunda ki artış kolayca gösterilmiştir ve enfeksiyondan 4 hafta sonra olgun siğiller görülür hale gelmiştir (41).

İlk enfeksiyon ile prodüktif papillomaların ortaya çıkışı arasında geçen zaman, enfekte eden virüsün ne olduğuna, ayrıca papillomavirus tipinin yapısına göre değişir. Titrasyon düşük olduğunda temas edilen papillom oluşumunun geciktiği düşünülmüştür. HPV'nin sebep olduğu rahim ağzı lezyonlarda, suprabazal epitel hücrelerinin artarak kontrolsüz çoğalıp sayılarını arttırmalarının sebebi, E6 ve E7'nin ekspresyonuna bağlanmıştır. Doğal enfeksiyon sırasında bu genlerin aktivitesi az sayıda enfekte hücrenin çoğalmasını sağlar ve bu çoğalan hücreler sonradan infeksiyöz virionları üretirler. Bazal tabakaların üzerindeki viral epizomların kopyalanması için E1 ve E2 gereklidir. Bununla birlikte, bu işlem sırasında, E6 ve E7 proteinleri hücreleri S fazı içine çekmek için gereklidir.

Suprabazal hücreler çoğunlukla hücre siklusundan çıkar ve deri tarafından sağlanan koruyucu bariyeri oluşturmak için terminal differensiasyon süreci başlar. Buna rağmen, HPV ile enfekte keratinositlerde hücre siklusunun durdurulması gerçekleşmez ve normal terminal differensiasyon meydana gelmez (1,28). E7 geni, retinoblastoma protein (pRb) ve diğer cep protein ailesinin üyeleri ile ilişkilidir. Viral onkogenlerin ekspresyonunda kısıtlamanın kalkması, HPV ile ilişkili kanserlerin oluşması ve gelişmesinde predispozan faktör olduğu için önemlidir. Viral E6 proteininin fonksiyonu E7'yi komplemente etmektir.

Yüksek risk HPV tiplerinde tek polisistronik mRNA'dan iki protein birlikte eksprese edilir. E6'nın primer rolü p53 ile ilişkilidir, p53 ubiquitin yolu ile degradasyona aracılık eder. Bu üst epitelyal tabakada E7 aracılı hücre siklusuna girişe karşılık apoptosizi veya büyümenin durmasını önler.

Antiapoptotik protein olarak E6'nın rolü ayrıca Bak ve Bax ile de ilişkili olduğunun bulunması ile vurgulanmıştır. E6'nın bu rolü servikal kanser gelişmesinde çok önemlidir. Çünkü hücresel DNA hasarına cevabın etkinliğini bozar ve sekonder mutasyonların birikmesine izin verir. Yüksek risk HPV türlerinden E6 proteini, C terminal PDZ ligand domain aracılığıyla, E7'den bağımsız olarak hücre çoğalmasına aracılık etmede görev üstlenir. E6'nın PDZ'ye bağlanması suprabazal hücre proliferasyonuna aracılık eder ve normal hücre adezyonunu bozarak metastatik tümörlerin gelişmesine katkıda bulunur. (43).

Lezyonun ölçütüne ve HPV tipine bağlı olarak, epitelyal yüzeye doğru çoğalma gözlenir. HPV 1'in neden olduğu iyi huylu lezyonlarda proliferasyon epitelyal bazal tabakada sınırlıdır ve genom amplifikasyonu ise enfekte hücreler suprabazal hücre tabakalarına girer girmez başlar. Rahim ağzı kanseri ile ilişkili, yüksek risk HPV tiplerinde, bu tabakaların kalınlığı kanserin derecesi ile alakalıdır. Yüksek risk dereceli lezyonlarda, bu tabaka kalınlığında artış gözlenir. Buna karşın epitelyal diferansiasyon derecesi azalır (44).

2.4.6. Genom Amplifikasyonu

Hücre proliferasyonu, lezyon formasyonu ve viral epizomun devamı için gereklidir. Sonrasında tüm papilloma virüsler amplifiye edilir ve genomlarını paketleyerek infeksiyöz virionlar oluşturur. Geç olayların başlamasının neyin sağladığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır, fakat enfekte hücre epitelyal yüzeye doğru hareket ettikçe kısmen hücresel çevredeki değişikliklere bağlı olduğu görülmektedir. Bunun için differensiasyona bağımlı olan promoterin aktive olması kritik bir öneme sahiptir. Diferensiasyona bağımlı promoterin aktivasyonu, genom amplifikasyonundan daha ziyade hücresel sinyallerdeki değişikliklere bağlıdır ve replikasyon için gerekli viral proteinlerin (E1, E2, E4 ve E5) artışına sebep olur. Prodüktif enfeksiyonu destekleyen hücreler E4'e karşı oluşan antikorlar kullanılarak gözlenebilir, hâlbuki genom amplifikasyonunu destekleyenler

aynı zamanda E7 de içerir (45,46). E1 ve E2 proteininin, viral genom amplifikasyonunda aktif rol oynar. E1 proteini, papillomaviruslar arasında son derece iyi korunmuştur. Enfeksiyonun doğal seyri sırasında, E1 proteini oldukça düşük seviyede eksprese edilir. Ayrıca E1, hedef bölgeye etkili bir biçimde bağlanmak için E2'nin varlığına ihtiyaç duyar (47).

Virüse ait DNA'da bölgesel kıvrılmayı, eşlenmenin olduğu merkezde E1 ve E2'nin kompleks oluşturması uyarır. Oluşan bu durum, E1 moleküllerinin toplanmasını kolaylaştırır. Böylece E2 ortamdaki ayrılır. Aynı zamanda E2'nin yüksek düzeylerinin, E6 ve E7 ekspresyonunu deneysel olarak azalttığı görülür. E2'nin erken viral genlerin ekspresyonunu azaltması ya da aktive etmesi, bu proteinin çeşitli bağlanma bölgelerine eğiliminin farklı olduğunu düşündürür (1,27).

2.4.7. Virus Montajı ve Salınımı

Papillomaviruslarda prodüktif döngünün nihai adımı, eşlenmiş olan genomun enfekte parçacıklar içine paketlenmesidir. L1 ve L2 ekspresyonu ile kapsid proteinleri çoğalır. Bu genom amplifikasyonu başladıktan hemen sonra gerçekleşir. L2 fonksiyonel protein üretimi, L1 üretiminden önce olur. Kapsid proteinlerinin sentezi ile genom amplifikasyonu arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılabilmiş olmasada, mRNA "splicing" olarak adlandırılan değişikliklere ve geç poliadenilasyon bölgesinde (erkenden daha ziyade) sonlanan transkript oluşumlarına bağlıdır. Splicing, transkripsiyon sonrasında RNA'daki bazı bölümlerin (intronların) çıkartılıp kalan kısımlarının (eksonların) birleştirilmesidir. Hem RNA yapımı düzeyinde hem de protein sentez düzeyinde, epitelium kısmında, hücre differansiasyonu sırasında kapsid sentezinin zamanlaması kontrol edilir. RNA stabilitesini kontrol eden negatif düzenleyici faktörler, kodlama bölgelerinde ve HPV 16'nın geç translasyona uğramayan bölgesinde bulunur, hâlbuki HPV 16 L1 genindeki "splicing silencer" (L1 bölgesinde bulunur ve "enhancer" fonksiyonlarını gölgeler) proliferasyondaki hücrelerde öncelikle erken transkriptlerin sentezine öncülük eder. Buna ilaveten HPV 16, L1 ve L2 genleri içinde

kullanılan kodon paterni genellikle memeli hücrelerinde bulunan paternden farklıdır ki bu alt epitelyal tabakalarda devam eden kapsid ekspresyonunun inhibisyonuna katılır. Benzer düzenleyici mekanizmaların HPV 1, HPV 31 ve Bovine Papillomavirus'de (BPV) bulunduğu düşünülür (1).

Üst epitelyal tabakalarda görünen, enfeksiyona neden olan virüslerin yerleşiminde, kapsid proteinleri olan L1 ve L2'ye ek olarak, E2'ye ihtiyaç duyulması izlenmektedir. E2 proteininin enfeksiyonun doğal seyri sırasında, genomun proteinden gelişmiş bir saklayıcı içinde çevrelenmesinin (enkapsidasyon) etkinliğini arttırabildiği ileri sürülmüştür. L1, nukleusa yerleşmiş olur. Bu durum Promyelocytic leukaemia (PML) cisimcikleri ile ilişkilidir. Bazı papillomavirusların L2 proteinleri birinci dereceden DNA ile ilişkili olmasına rağmen PML ile ilişkili olanlarda E2 proteinine ihtiyaç duyulur. L1 önce stoplazmada, virüsün kapsid yapısını oluşturan bireysel protein moleküllerinden oluşmuş alt ünitelere montaj edilir. L2 proteini bağlandıktan sonra PML cisimcikleri içinde toplanır. Deneysel sistemlerde virüse benzer parçacıkların yerleşmesi, hücresel protein Hsp70 varlığını gerektirir. Bu aynı zamanda replikasyon sırasında viral E1 proteininin yeniden kullanımını olanaklı hale getirir (27).

Papillomavirus parçacıkları, L2'nin mevcudiyeti olmadığında da montaj olmasına rağmen, L2 varlığında etkili paketlenme sağlanır ve virüsün enfektifitesi artar. HPV 31'de L2'nin yitimi, paketlenme etkinliğinde 10 kat, virus enfektivitesinde 100 kat azalmaya sebep olur. Papillomaviruslar kuruluğa direnç göstererek epitelyal yüzeyden kornifiye skuamöz hücrelerin dökülmesi ile yaşam sürelerini arttırılabilir. Enfekte olmuş hücre, epitelyal yüzeye ulaşınca kadar papillomavirus antijenlerinin yığılması, enfeksiyonu tespit edecek immün sistem gücünü kontrol altına alır. Sonuç olarak, virüs salınımı hücre yüzeyinde kornifiye membrandan etkili bir şekilde kaçmayı gerektirir. Bu durumun gerçekleşmesi, E4 proteini ile kolaylaştırılır. Çünkü E4 proteini keratin ağını bozarak kornifiye mebranın bütünlüğünü etkiler (1,27,29).

2.5. Klinik Belirtiler

İnsan papilloma virüs (HPV) çift zincirli DNA virüsüdür. Deri, anogenital bölge, larinks ve özefagusu enfekte edebilme özelliği olan epitelotropik karakterdedir. Hausen 1970'li yıllarda yapmış olduğu çalışmalarda, insan papilloma virüsün genital bölge kanserlerinin gelişmesinde etkili olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte, 1980'lerde moleküler tekniklerin kullanılmasıyla HPV-DNA dizileri genital siğillerde tanımlanmıştır. İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignensilerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur (48).

HPV genotipleri, rahim ağzı kanseriyle alakalı ilişkilerine göre risk gruplarına ayrılmışlardır. Yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki grup oluşmuştur. Çalışmalara göre, yaklaşık olarak 30 farklı HPV tipi anogenital bölgeyi enfekte edebilme özelliğini taşır. Genital kondilomaların %90'nın üzerinde HPV 6 veya HPV 11 geni sorumludur. Ayrıca 15 kadar HPV tipi, rahim ağzı kanserlerinde gözlenmektedir (49).

Çoğu asemptomatik olabilen HPV virüsü enfeksiyonlarında değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir (50). İnvaziv karsinom ile ilişkili olan, HPV 16 ve HPV 18 virüsün tipine bağlı olarak değişen klinik tablo, respiratuvar papillomatozis gibi lezyonun lokalizasyonuna, gebeler ve immun yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi daha ağır tablo, bireyin immünolojik durumuna ve epitelin doğasına bağlıdır. Örneğin serviksin transformasyon bölgesindeki metaplazik skuamöz epitel, HPV veya diğer kofaktörlerin onkojenik etkilerine daha yatkındır (51). Varlığı birkaç ay içinde gözlenebilen genital siğillerde, rahim ağzı kanser gelişme süresi yılları bulabilmektedir. Çoğu asemptomatik olan HPV enfeksiyonu, sadece HPV DNA testi uygulandığında tespit edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, enfeksiyonun %75'inden fazlası otuzuncu ayda belli olur. Bu durum özellikle düşük riskli tiplerde doğrulanmıştır (32).

Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları; 1.Latent, 2.Subklinik ve 3.Klinik dönemlerdir. İlk olarak bazal laminaya yakın stratum basaledaki hücreleri enfekte eden virüs, en çok cinsel ilişkiye bağlı

mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu bulunmaz. Sadece ultrasensitif PCR teknikleri ile HPV DNA'sı gösterilebilir (52).

HPV'ye bağılı sitolojik-mikroskobik değışiklikler subklinik dönemde görülebilir. Kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar aynı dönemde söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve intraepitelyal neoplaziler genelde bu dönemde oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir. İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu replike olur. Dolayısıyla ortaya çıkan büyüme faktörlerinin etkisiyle epitel proliferasyonu, intermedier hücre hiperplazisi ve hiperkromazi gelişmektedir (53).

Kapiller ve stromal proliferasyon gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde olmayan CIN, subklinik bir enfeksiyondur. Bununla birlikte verilerin %30'unda bu proliferasyon beklenenden fazla olup, servikste gözle görülebilir ekzofitik kondilom oluşabilir. Epitel tabakasının yukarı bölümlerinde, HPV'nin karakteristik verisi "koilositoz" gelişebilir. Koilosit, malign dönüşüme girmeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilosit nükleusu ise düzensizdir. Ayrıca virüs partikülleri ile dolu olduğu için hiperkromatiktir. Sitoplâzmasında çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulundurmaktadır. Bu koilositler aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirleyicisi gibi algılanmalıdır (54,55).

2.5.1. Yetişkinlerde Anogenital Siğiller

HPV, cinsel yolla bulaşan ve yaygın görülen virüslerden biridir. Genital siğiller klinik olarak, aktif cinselliğı olan populasyon grubunun en az %1'inde görülmektedir. Genital siğillerin yaklaşık üçte ikisi, enfekte olmuş eş ile cinsel ilişki sonucu gelişmektedir. Virüsün tam kuluçka süresi bilinmemektedir. Bununla birlikte çoğı araştırmacı kuluçka süresinin yaklaşık olarak 3 ay olduğunu varsayar. HPV 6 ve HPV 11 tipinin neden olduğu enfeksiyonlarda kondilamatöz lezyonlar görülmektedir. Ayrıca lokal enfeksiyon oluşur. HPV

enfeksiyonu, anogenital siğillere neden olmasının yanında, deri siğilleri, laringeal papilloma ve oral papilloma da neden olabilir. HPV sadece penis, vulva, pubik vb. genital bölgede görülmez.

İnsan papilloma virüsü genital lezyonlara neden olabileceği gibi, genital organlar dışında yerleşimlerde de siğillere yol açabilmektedir. Bulaşım şekli daha çok ellerde yerleşen HPV virüsünün makat bölgesine kolaylıkla bulaşmasıyla oluşur. Hasta istem dışı daha önceden yerleşen HPV enfeksiyonunu makat ve anüs bölgesi civarına bulaştırabilir. Tipik HPV enfeksiyonuna bağlı cilt lezyonları (karnıbahar benzeri lezyonlar) kolayca tanınırken belirti vermeyen lezyonlar asetik asit ve büyüteç altında inceleme ile belirlenebilir. Asetik asit solusyonu (Asetik Asit Testi) kullanılarak görülmeyen lezyonların da gösterilebilir hale getirilmesi başarıyı artırır. Bu testte asetik asit solusyonu sürüldükten sonra lezyonlarda renk beyaza döner. Beyazlaşan lezyonlar bu hastalığın bulaştığı yerlerdir. Bu bölgelerin de yok edilmesi etkin tedavi sağlar (56).

2.5.1.1. Vulva-Vaginal Siğiller

Genital siğiller, sıklıkla kondiloma akuminata olarak tanımlanır. Keratinotik siğiller, görüntü olarak sivri uçlu ve saplı (cauliform), kalın, boynuza benzeyen papüler düz siğillerdir. Bunlar yaygın deri lezyonlarına neden olurlar. Düz (flat) siğiller sıklıkla servikste görülürler. Karakteristik görünümde, multiple lezyonlar birleşerek iri kondilomalar oluşturabilir (56). Multiple lokalizasyonlarda oluşan lezyonlar, hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Genellikle siğil öyküsü asemptomatik görülür ve rutin pelvik muayene sırasında saptanır. Bununla beraber bazı hastalar kaşıntı, yanma, kanama ve vaginal akıntı şikâyetleriyle başvurabilir.

Vulvo-vaginal kondilomalarda ağırlı cinsel ilişki (disperoni) görülebilir. İri kondilomaların varlığı mevcut ise üretra, vagina ve/veya rektumda obstrüktif semptomlar oluşabilir (49). Bayanlarda kondiloma akuminatanın diğer ayırıcı tanıları arasında, displazi ve karsinoma, nevüs, molloskum contagiosum, kondiloma lata, mikroglandüler papillomatosiz, himen artıkları

bulunmaktadır. Özellikle siğiller, displazi ve karsinomlar epitelyal lezyonlardır. Siğillerin tanısı için biyopsi yapılmaz ise ayırt edilmeleri zordur. Ayrıca malignensi riskinin arttığı durumlar; 40 yaşın üstündeki hastalar, immünsuprese hastalar, tedaviye cevap vermeyen büyük atipik pigmente lezyonlardır (49).

2.5.1.2. Perianal Siğiller

Bayanlarda vulva, siğillerin en sık görüldüğü bölge olmasına rağmen, perianal bölgenin tamamı muayene edilmelidir. Vulva-vaginal kondilomasi olan hastaların yaklaşık %25'inde hastalığa eşlik eden perianal kondilomada görülmektedir (57). Anal kondilomaların perianal bölgeye doğru gelişim riskinin yüksek olacağı beklenirken, perianal kondilomalı hastaların çoğunda anal siğil görülmez. Anal bölgede görülen enfeksiyon, ifrazın birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak pembe-kahverengi papüller ve nodüller anüsü seçer.

Perianal siğillerden vulva-vaginal kondiloma ve penil siğilin, cinsel partnere bulaşmasını önlemek için hemen tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavi edilmeyen siğiller birleşirler. Birleşen siğiller daha büyük kitle şeklini alıp rektuma doğru uzanma eğilimindedirler. Bu vakalar cerrahi tedavi gerektiren vakalardır. Eğer eşlerden birinde perianal siğil mevcutsa, kişi hem vulva-vaginal siğil hem de penil siğil mevcudiyeti açısından da kontrol edilmelidir. Erkeklerde Perianal siğiller homoseksüel erkeklerde de yaygın şekilde görülür. Bu kişiler HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) gibi hastalıklar açısından da riskaltındadırlar (49).

2.5.1.3. Penil Siğiller

Erkeklerde cinsel bölgedeki lezyonlar genellikle 2-10 mm çapındadır. HPV enfeksiyonu klasik formu olan kondiloma aküminata lezyonlarında %70-95 oranında HPV tip 6 ve tip 11 olduğu, kanserojen tiplerin daha az olduğu bildirilirken, belirti vermeyen lezyonda ise genellikle kanserojen HPV alt

tiplerinin (tip 16 ve tip 18) bulunduğu bildirilmiştir. Özellikle glans penis, penil şaft ve prepisyumu tutan penil siğiller, meatus ve üretra çok nadir tutulur. Bu durum tedavi için büyük bir problem oluşturur. Bu lezyonlar peniste gelişirse, HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmelidir (49).

HPV 6, HPV 11, HPV 31 ve karakterize edilemeyen tiplerden oluşan lezyonları, O'Brien ve diğ. penil kondiloması olan 26 hasta üzerinde çalışarak bulmuştur (58). Nielson ve diğ. yaşları 18–40 arasında değişen, son 1 yıl içerisinde gelişen genital siğil ve penil-vaginal girişim öyküsü olmayan, 463 erkek hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Bu hastalar perianal bölge, glans-corona, penil şaft, üretra, skrotum, anal kanal ve semenden HPV için örnekler vermiştir. Bu hastaların 237'sinde (%51.2) en az bir onkojenik veya nononkojenik HPV tipi görülmüştür. 66 hastada (%14.3) sınıflandırılmayan HPV tipi pozitif bulmuştur (59).

Prevalansı en yüksek tip HPV 16 bulunmuş, onkojenik HPV tipleri genital örneklerde (glans/corona, şaft ve skrotum) anal örneklerle göre daha yüksek (%25.1'e %5) bulunmuştur. Penil şaft ve glans-corona örneklerinde, diğer bölgelerdeki örneklerle nazaran, birçok HPV tipi tarafından enfekte olma ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür. HPV enfeksiyonunun tanısında, erkekler için penil ve üretral bölgeden DNA fırça-sürüntü yöntemi ile aranması en uygun metod olarak görülmektedir (59). Prezervatif siğillerden korunmada yetersizdir.

2.5.2. HPV'nin İnsan Kanseriyle Olan İlişkisi

2.5.2.1. Servikal Kanser

Rahim ağzı kanser görülme sıklığı ve mortalite oranı, sitolojik test olan Pap testi yönteminin kullanılmasıyla dramatik bir şekilde azalmıştır. 2007 yılı değerleri için, Amerikan Kanseri Derneği tarafından, invaziv servikal kanserli 11.150 yeni vakanın tespit edildiği belirtilmiştir. Bunlardan 3670'inin aynı yıl içerisinde öldüğü belirtilmiştir. Ancak kadınların çoğunda rahim ağzı kanserinin tanısında bazı eksiklikler vardır. Özellikle gelişmekte olan

lkelerde, servikal kanser sebebiyle yılda 250 binden fazla kişi ölmektedir (60). Servikal karsinomların %85'i skuamöz hücreli kanserlerdir. Endoservikal kanalın kolumnar epiteli, ektoserviksin stratifiye skuamöz epiteli ile yer değiştirir. Bu değişim serviksin dönüşümü sonunda gelişir. Adeno karsinom %15 daha az görülür. Glandüler epitelden köken alınır. Servikal sitoloji sonucunda displazi şüphesi varsa asetik asit ile serviksin kolposkopik muayenesi ve biyopsi tanıyı doğrulamak için gereklidir.

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 1'den 3'e derecelendirilir. CIN 1 ve/veya CIN 2'nin büyük bir çoğunluğu spontan gerileme gösterir. Buna rağmen CIN 3'lerin büyük bir çoğunluğu krioterapi, CO2 ile lazer buharlaştırma veya eksizyonel biyopsi gibi yöntemlerle tedavi edilen, ablatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyar. Servikal displazi için ortalama tanı yaşı 29 iken, invaziv kanserde tanı yaşı 47'dir (49). Rahim ağzı kanseri hastalar mikro invaziv ve displastik safhada tipik olarak asemptomatiktir.

Bununla birlikte servikte klinik olarak kanser görülebilir hale geldiğinde, vajinal akıntı ve/veya vajinal kanama mevcuttur. şikâyetler sıklıkla cinsel ilişki sonrasında ortaya çıkar. Bu belirtileri, menstrüel kanamaya ve postmenapozal diğer kanamaya neden olan sebeplerden ayırt etmek gerekir. Odaksal olarak ilerlemiş olan hastalık ile alt ekstremitede ağrı ve/veya şişkinlik, hematüri ve fistül, yan ağrısı, rektal kanama gelişebilir. Metastazlar görülebilir. Bunun sonucunda kemik fraktürleri, mide çıkış obstrüksiyonu ve/veya hemoptizi gelişmesi görülebilir (49).

2.5.2.2. Vulvar Kanser

Jinekolojik kanserlerin yaklaşık %4'n vulvar kanserler oluşturur. Bu kanser tipleri, 70 ve 80 yaşları arasında grlrlr. HPV enfeksiyonu, immünsupresyon gibi risk faktörlerinden birine sahip olan genç kadınlar da riskli gruptadırlar. Vulvar karsinomlar, vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN: Vulvar Intraepithelial Neoplasia) sonucu gelişir. Vulva-vajinal hastalıklar VIN 1, VIN 2 ve VIN 3 olarak derecelendirilmiştir. VIN 3 şiddetli displazi veya karsinoma insitu olarak kabul edilir. VIN lezyonları boyutları, vulvadaki

lokalizasyonları, pigmentasyonu ve düzenliliğine göre çeşitlilik gösterir. Vulvar intraepitelyal neoplazili hastalar genellikle asemptomatiktir. Lezyonlar rutin pelvik muayene sırasında tespit edilir. Ayrıca kimi hastaların öyküsüne kaşıntı ve yanma eşlik eder. Yeni gelişen bir vulvar lezyonunda öncelikli olarak her zaman biyopsi önerilmektedir. İnvaziv vulvar karsinomanın en sık görülen histolojik tipi skuamöz hücreli karsinomdur.

Verrüköz karsinoma skuamöz hücreli karsinomanın bir subtipidir. Bu tip, yavaş büyüyen bir siğil gibi oluşur. Doku bozukluğu, tipik olarak öbekli veya ülserle görünümünde olup, genellikle kaşınma, irritasyon bazen de lokal kanama ve akıntı ile varlığını gösterir. Aynı zamanda dizüri, dispareni ve ağrı oluşabilir. Vulvar neoplazili hastalar, sıklıkla hastalıkla ilgili çekincelerinden veya utanmalarından dolayı belirtileri önemsemezler ve geç başvururlar (49).

Skuamöz hücreli karsinom (SCC) çoğunlukla unifokaldır ve primer olarak labia majörden köken alır. Klitoris, lokal glandlar ve labia majörün arka birleşke yeri diğer bölgeleri oluşturur. Labiaların lenfatik drenajı çoğunlukla mons ve vulvar lenf nodlarına olur. Tümör aynı zamanda vajina, üretra ve rektum gibi komşu organlarda yerleşip, gizlenebilir. Bu organların lenfatikleri ile de yayılım gösterebilir (49,61). HPV enfeksiyonunun etkisi, CIN ve rahim ağzı kanserinde olduğu gibi, VIN ve vulvar kanserde de güçlüdür. VIN artışı ile HPV enfeksiyonu artışı arasında güçlü bir ilişki vardır.

M. Hilleman ve diğ. 30 VIN lezyonunun 24'ünde, %80 oranında HPV 16 ve HPV 18 DNA'sı olduğunu tespit etmişlerdir. VIN 3 bulunan HPV 16 ve HPV 18 yönünden pozitif 21 hastanın 8'inde, %38.1 oranında HPV 16 ve HPV 18 genomlarının yerleştiği görülmüştür (62). 55 vulvar kanserli hasta üzerinde, B. Monk ve diğ. tarafından yapılan çalışma, HPV DNA'sının histopatolojik, epidemiyolojik ve prognostik etkileri üzerine bir araştırma olmuştur. Vulvar kanserli hastaların 33'ünde, hastaların % 60'ında HPV DNA'sı bulunmuştur. Sigara içmeyen yaşlı popülasyonuna nazaran, sigara içen genç popülasyonundaki vulvar kanserlilerde HPV DNA görülme olasılığı daha fazladır. Bölgesel nodal metastazın varlığı ve HPV DNA'nın mevcudiyeti, vulvar kanserinden ölüm ve yeniden nüks etme durumunda etkili belirleyicilerdir (61,62).

2.5.2.3. Anal Kanserler ve Diğer Kanser Bölgeleri

Anüsün Skuamöz hücreli kanseri oldukça nadir görülür. Genelde gastro intestinal sistem (GIS) kanserlerinin %1.5'ini oluşturur. HPV ayrıca makat ve anüs bölgesi civarında kansere sebep olabilmektedir. Yapılan araştırmalar görülme sıklığının arttığını göstermektedir. Amerika'da 2007 yılı için, anüs anal kanal ve anorektal kanserlerin 1900'ü erkek 2750'si kadın olmak üzere toplam sayısı 4650'dir (69). Hastalar anal kaşıntı, rektal kanama, hemoroid ağrı ile başvurur. Hastaya tanı konurken, kanamanın nedeni yanlışlıkla hemoroidlere bağlanır ise tanı atlanmış olur. Kanserin erken evresinde herhangi bir bulguya rastlanmayabilir. Bunlar ancak rektal tuşe ile saptanabilen lezyonlardır. Anal kanserlerin hemoroidler, fissür ve/veya inflamatuvar barsak hastalıklarından dolayı oluşan kronik irritasyon sonucu geliştiğine inanılmaktadır.

Günümüzde yapılan çalışmalar HPV enfeksiyonu değerlendirmesinde, birden fazla HPV genotipi ile olan enfeksiyonun, HIV pozitifliğinin, düşük CD4 düzeyinin, solid organ transplantasyonu sonrası immün supresyonunun, anal ilişkinin ve sigara içiminin, servikal displazi veya kanserin risk faktörleri arasında olduğunu göstermektedir (63). Tachezy ve diğ. anal skuamöz hücreli kanser olan 22 hastanın 18'inde HPV 16'yı tespit etmiştir (64). J.M. Palefsky ve diğ. 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HPV 16'nın özellikle yüksek dereceli anal intraepitelyal lezyon (AIN) ve invaziv kanserle ilişkili olduğunu bulmuştur (65).

HPV tip 6 ve HPV tip 11 ise kondiloma ve düşük dereceli AIN ile ilişkilidir. Öncül lezyon olan anal intraepitelyal lezyon, çoğunlukla anal siğillerin eksizyonları veya hemoreidektomi sırasında saptanmaktadır. Anal sitolojinin tanı için değeri ise tartışmalıdır.

Erkeklerde penis kanserine yol açabilen HPV tip 16 erkekte skrotal kanserlerde de tespit edilmiştir. Erkek üretrasında da virüs bulunabildiğinden, mesane kanserlerinde sebep ajan olarak araştırılmış ancak yapılan çalışmalarda HPV'nin mesane kanseri yapmadığı görülmüştür. Bunun dışında HPV, özellikle oral seks yoluyla damak, geniz, bademcik, dil, gırtlak

kanseri ve bazı durumlarda yemek borusu kanserine de neden olduğu da bilinmektedir. Kısacası HPV virüsü bulaşabildiği tüm bölgelerde kanser oluşumu için ciddi bir risk faktörüdür (63).

2.6. Epidemiyoloji

Genital HPV en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Tahminen cinsel olarak aktif kadınların en azından %50'sinin bir veya daha fazla tipte enfekte olduğu ileri sürülmektedir. HPV genotiplerinin en az 40'ı genital epitelyumu enfekte eder. HPV tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, değişik klinik belirtilere neden olmaktadır. Genital tipte olanlar, onkojenik potansiyellerine göre düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar. Örneğin HPV 6 ve HPV 11 tipi genital siğillerde en sık rastlanan tiplerdir. HPV 16, HPV 18, HPV 31 ve HPV 45 invaziv anogenital kanserlerin gelişiminde en sık rastlanan tiplerdir. Servikal kanser örneklerinin %99.7'sinde HPV vardır. HPV enfeksiyonu ve servikal neoplazi gelişmesi arasındaki nedensel ilişki mevcudiyeti güçlüdür. HPV enfeksiyonlarının çoğunun subklinik seyretmesi ve enfeksiyonların geçici olmasından dolayı epidemiyoloji ile ilgili veriler sınırlıdır. Genital HPV enfeksiyonu en sık klinik, moleküler ve serolojik metodlar ile tanınır. Klinik belirtilerin çoğu, genital siğillerin varlığı ile ayırt edilir. Ayrıca mikroskopik olarak görülebilen sitolojik ve histolojik özellikler ve kolposkopik olarak tespit edilen SIL'lerin varlığı ile ayırt edilir. HPV DNA'nın moleküler tespiti PCR'a dayalı amplifikasyon ya da hibridizasyon metodları ile yapılmaktadır. Serolojik metodlar, spesifik HPV tipleri tarafından üretilen bazı viral proteinlere karşı serum antikorlarının tespiti için kullanılır (66).

HPV prevalansı belli bir nüfusta, belli bir zaman dilimi içerisinde, çalışma kapsamında yer alan, enfeksiyona sahip kişilerin oranıdır. HPV tanı metodlarına göre değişiklik gösterir. Klinik olarak siğillere dayanan çalışmaların tipik olarak prevalansları düşüktür, oysa HPV DNA tespiti için PCR'a dayalı metodları kullanan çalışmalarda en yüksek prevalans bildirilmiştir. Cinsel olarak aktif kadınlarda prevalans oranı çok yüksek, cinsel ilişki yaşamamış olduğunu söyleyen kadınlar arasında ise en düşük

prevalans oranı bildirilmiştir (66,67). Genital bölge HPV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde, genç cinsel aktif popülasyonlarda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar içinde en yaygın olanıdır. En fazla 15-24 yaş arası kadınlarda görülür. Dünya popülasyonunda her yıl 30 milyon yeni genital HPV vakası tanısı konulduğu tahmin edilmektedir. Doğurgan yaştaki popülasyonun yaklaşık %75'i genital bölgede HPV ile enfektedir. Cinsel olarak aktif kadınların çoğu yaşamları sürecinde HPV enfeksiyonuna yakalanırlar (68-70). Onkojenik HPV tipleri ile gelişen enfeksiyonlar, bütün HPV enfeksiyon tiplerinin %50-75'ini oluşturur (66,71).

HPV enfeksiyonunun, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan sorumlu olmasına ve servikal neoplazi ile etyolojik bağına rağmen, HPV genital enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve doğal gelişimi hala tam olarak anlaşılmış değildir. HPV enfeksiyonu ile alakalı yaygınlık oranı ve görülme sıklığı için doğru tahminler mevcut değildir. Çoğu enfeksiyonun subklinik veya kısa süreli olması, kesin tanının HPV DNA ve serum antikorlarının tespitine dayalı olmasından dolayı mevcut veriler kısıtlıdır. Şimdilik HPV tespiti için rutin tarama ve izleme sistemleri yoktur. Dolayısıyla tespit edilen enfeksiyonların yeni mi kazanılmış yoksa uzun süreli enfeksiyonlar mı olduğu net değildir. Çoğu enfeksiyonun subklinik veya kısa süreli olması, kesin tanının HPV DNA ve serum antikorlarının tespitine dayalı olmasından dolayı veriler kısıtlıdır. HPV enfeksiyonlarının insidans ve prevalansı, HPV-DNA ve serum antikorları tespit metodlarını kullanan epidemiyolojik çalışmalara dayanır. Genital HPV enfeksiyonunun insidans ve prevalans tahminleri; üzerinde çalışılan popülasyonun özellikleri, grubun çalışma dizaynı, örnek toplama ve kullanılan HPV tespit metodlarına göre değişir (72). Kohort çalışmalarındaki verilere göre HPV enfeksiyonunun toplam görülme oranları, 1 yılda % 13.6-41, 2 yılda %34-39, 3 yılda %43-44 ve 5 yıl takipte %55 olarak bildirilmiştir. Çok sayıda cinsel partneri sahibi olan, oral kontraseptif ve sigara kullanan, HSV ve vulvar siğilleri olan kadınlarda HPV enfeksiyon riski yüksektir (73,74). PCR'a dayalı metodlarla bulunan prevalans oranları, cinsel olarak aktif genç kadınlarda, yüksek öğrenim öğrencilerinde, HIV pozitif kadınlarda ve cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda yüksektir. Oysaki

popölasyon esas alınarak yapılan çalışmalarda, jinekoloji kliniklerinde ayakta tedavi edilenlerde, yaşlılarda ve tek eşli kadınlarda dőřük yaygınlık oranları bildirilmiştir (66).

Hanoi şehrinde yaşayan 15-69 yaş aralığında, Vietnamlı kadınlarda HPV DNA prevalans oranları sitolojisi normal kadınlarda %2'den adolesan kliniğine (STD kliniği) başvuran 11-20 yaş kadınlarda %90'a kadar değiştiği gőrőlmektedir (75). Kuzey Yunanistan'da jinekoloji kliniğine başvuran kadınlarda %2.5, İspanya-Barselona'da popölasyona dayalı yapılan çalışmalarda %3, Tayland-Songla'da %3.9 gibi dőřük prevalans oranları bildirilmiştir. Oysaki Atlanta'da adolesan kliniğine başvuran 12-19 yaş kadınlar arasında %64, ABD'de 13-18 yaş arası HIV pozitif kadınlarda %77 gibi yőksek yaygınlık oranları bildirilmiştir. Ayrıca birçok prevalans çalışmasında %30'dan daha bőyők prevalans oranları bildirilmiştir. Buna örnek olarak, Bauer, ABD'de 16-24 yaş arası genç kadınlar arasında HPV DNA prevalans oranını %32 olarak tespit etmiştir. Peyton, ABD'de rutin jinekolojiye başvuran kadınlar arasında HPV yaygınlık oranını %39 olarak bildirmiştir. Wheeler ve Ley, ABD'de sitolojisi normal yőksek őręrenim őręrencileri arasında yaptıkları çalışmada, prevalans oranlarını sırasıyla %43 ve %46 buldular. HPV DNA prevalans oranları Toronto Őniversitesi őręrencilerinde %13'ten, San Fransisco'da genç kadın ve adolesanlar arasında %46'ya kadar değişik oranlarda bulunmuştur. Oysa geniş vaka-kontrol çalışmaları arasında servikal neoplazi prevalans oranları İspanya'da %5'ten, New Mexico'da %42'ye kadar değişmektedir. En yaygın enfeksiyonlar HR HPV tipleri ile meydana gelir ve enfekte kadınlarda multiple HPV tipleri ile enfeksiyon oranı %5-30 arasındadır (66).

2.7. Tanı

2.7.1. Giriş

Kadın genital sisteminin en sık gőrőlen kanser tőrő servikal kanserdir. Malignite bakımından 3. dőnya genelinde kadınlarda gőrőlen kanserlerin 2.

en yaygın sebebidir. Popölasyon esas alınarak yapılan çalışmalarda, jinekoloji kliniklerinde ayakta tedavi edilenlerde, yaşlılarda ve tek eşli kadınlarda dőřük yağnlık oranları bildirilmiştir (76). Etiyolojik ajanın HPV olduğu servikal mukoza epitelinin, premalign ve malign lezyonlarının çoğunluğunda varlığı epidemiyolojik ve laboratuvar verileri ile desteklenmiştir. HPV'nin varlığı, mevcut tanılarının %95-100'ünde saptanabilmektedir. 25 yaşın altındaki kadınlarda, HPV enfeksiyonu vaka oranının %28-46 arasında olduğu bildirilmiştir. Vakaların bđyđk oranının HPV enfeksiyonu geçicidir. Servikal mukozada klinik önemi olan lezyonlara sebep olmazlar. HPV görölme sıklığının fazlalığına rağmen, servikal kanser yayılma oranının dőřük olması, serviks mukozasının maligne dőnőřümünde başka etkenlerinde varlığının etkili olduğunu göstermiştir. Bu etkenler sigara, oral kontraseptif, ocuk sayısı, HSV 2 gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve konağa ait faktörlerdir (77).

HPV-DNA alışmaları servikal kanser taramaları için kritiktir. Bununla birlikte, tedavide efektif sonuç alınması, çeşitli moleküler, biyolojik ve klinik faktörlere bağlıdır. HPV testi ASCUS'lu hastaların yönetiminde kabul edilmiştir. Ayrıca servikal kanser taramasında, 30 yaş üstü hastalarda, servikal sitoloji ile birlikte artarak kullanılmaktadır. HPV testinin daha genç kadınların servikal kanser taramaları için veya dőřük dereceli sitolojik anormalliklerin yönetiminde kullanımı sınırlıdır. Oysaki popölasyon esas alınarak yapılan çalışmalarda, jinekoloji kliniklerinde ayakta tedavi edilenlerde, yaşlılarda ve tek eşli kadınlarda dőřük yağnlık oranları bildirilmiştir (78).

HPV ift zincirli sirküler genomu sahiptir. Genom, içinde erken (E1-E7) ve geç (L1, L2) open reading frames (ORF)'lere ayrılmıştır. İki viral kapsid proteini L1 ve L2'yi geç ORF'ler kodlar. Erken ORF'ler hücre çoğalmasında ve DNA replikasyonunun dđzenlenmesinde rol oynayan proteinleri kodlar. L1 ORF'nin nükleotid dizi farklarına dayanarak 100'den fazla farklı HPV tipi tanımlanmıştır ve 40'tan fazla tipin servikal mukozayı enfekte ettiği bilinmektedir. Rahim ağzı kanseri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu kanser tipini, dőřük riskli tipler (tip 6, 11, 40, 42, 54 ve 57) ve yüksek riskli

tipler (tip 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 ve 68) olmak üzere ikiye ayırmıştır. Düşük riskli tipler, genital siğil veya condyloma acuminata gibi benign lezyonlarla ilişkili iken yüksek riskli tipler (servikal enfeksiyonların %90'ı) invaziv kanseri içeren displastik lezyonlardan sorumludur (77).

Squamous maturasyon, CIN 1'de HPV'nin epizomal replikasyonunun yüksek olduğunu gösterir. Genellikle bu durumun tersi olarak, yüksek dereceli lezyonlar nonprodüktif enfeksiyonun varlığını belirtir. Moleküler stratejilerin geliştirilmesinde ve yüksek dereceli lezyonların tanısında mevcut faktörleri değerlendirmek önemlidir (35,77,79).

2.7.2. Sitolojik test

Kanser taramasında servikal sitoloji testi oldukça etkilidir. Fakat klinik olarak önemi olan lezyonlarda sensitivitesi sınırlıdır ve yüksek yanlış negatif sonuç verebilir. Kolposkopik biyopsi önceleri altın standart olmasına rağmen son çalışmalarda servikal biyopsinin tanı veya örnekleme hatalarından dolayı yüksek dereceli lezyonların %33-50'sinin gözden kaçırılabilceği belirtilmiştir. Bundan dolayı yanlış pozitif servikal sitoloji sonuçlarına karşı, yanlış negatif biyopsi sonuçları arasında ayırım yapmak zorlaşabilir (77,78).

Sitolojik olarak ASCUS tanısı konulmuş hastaların, servikal biyopsilerinde %5-17 oranında CIN 2-3 bulunmaktadır. Sitolojik olarak ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) tanısı konmuş olanların biyopsilerinde %24-94 CIN 2-3 lezyon bulunur. Sitolojik olarak LSIL tanısı konmuş olanların kolposkopik muayenesinde %25'inde CIN 2-3, %45'inde CIN 1 bulunmuştur. Ancak %25'in üstünde vakada displazi tespit edilmemiştir. Benzer olarak AGC (atypical glandular cells) tanısı almış hastalarda, CIN 2-3 veya adeno karsinoma insitu bulunma olasılığı %9-41'dir (80).

Servikal sitoloji uygulamasında yanlış çıkan negatif sonuç oranları %1.6'dan %28'e kadar değişebilmektedir. Bununla birlikte invaziv servikal karsinomali hastalarda, servikal yayımdaki, fazla sayıda olmayan anormal

hücrelerin nekrotik debritle, iltahaplanması veya kanama ile saklanmasıdan kaynaklı, sitolojik olarak yanlış çıkan negatif tanı açısından yüksek bir riske sahiptirler.

Bu duruma benzer, %50'nin üzerinde yanlış negatif sonuç çıkabilen AIS (adenocarcinoma insitu) için servikal sitoloji, invaziv endoservikal adenokarsinomada çıkabilir (81). Bu nedenle yüksek dereceli lezyonlar ve karsinoma tanısının konabilmesi için, servikal sitolojinin duyarlılığını arttıran ve yanlış negatif sonuçları azaltan moleküler tanı yöntemlerinde uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7.3. HPV Testi

ASCUS'lu (Atypical squamous cells of undetermined significance) hastaların yönetiminde ek olarak HPV testinin kullanımını destekleyen, ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Consensus), anormal servikal sitoloji sonucu olanlarda ise HPV testi kullanımını desteklememektedir. Stoller anormal servikal sitolojili örneklerin çoğunluğunda yüksek riskli HPV tipleri bulunmasına rağmen ASCUS'lu birçok hastada geçici HPV enfeksiyonu ile alakalı hafif sitolojik göstergelerin bulunduğu, bu yüzden bu grup hastalarda HPV testinin spesifitesinin sınırlı olduğu görülmüştür. Ayrıca 30 yaş altındaki kadınlarda HPV yüksek riskli lezyonların düşük, geçici HPV enfeksiyonlarının yüksek oranda gözlenmesi tarama testinin etkinliğini baskılar (82).

Hücrel örneklerde HPV enfeksiyonlarının tanısı, HPV'nin tespiti ile mümkündür. HPV taramalarının bütünü, klinik bakımdan onaylanmış olması gereklidir. FDA (U.S. Food and Drug Administration) iki HPV tanı metodunu onaylamıştır. Bununla birlikte HPV taraması çoğunlukla kolposkopik biyopsi ile yapılır. HPV tanısı için 3 ana yöntem vardır. Bunlar direkt hibridizasyon yöntemleri (Southern blot, dot blot, in situ hybridization), sinyal amplifikasyon testi (HCII) ve nükleik asit amplifikasyon (PCR) testleridir. FDA onaylı ilk test HCII (Hybrid capture 2) testidir. 2009 yılında onay alan ikinci test HPV Invader testidir (77,78,82).

2.7.3.1. Direk Hibridizasyon

In situ hibridizasyon hem parafine gömülü doku örnekleri hem de servikal yaymalarda, HPV antijenlerinin veya nükleik asitin (DNA veya mRNA) spesifik problemler ile birleşmesi temeline dayanmaktadır. Örnek toplama, saklama veya işlem esnasında, hedef nükleik asit kaybı teknik için önemli bir tanımlayıcı etkidir. Çoğu ticari olarak kullanılan DNA problemlerinde HPV tiplendirilmesi için gruplandırılmış problemler bulunmaktadır. Örneğin Enzo Life Sciences, Inc.(Farmingdale, NY) ve DakoCytomation (Copenhagen, Denmark) in situ tiplendirme ve görüntüleme tarama testleri HPV 16 ve 18'i tanıyabilir, ancak birbirinden ayırt edemez. San Ramon, Bio Genex, Calif gibi bazı testler, oligonükleotid prob kokteyllerini içerdikleri gibi, tip spesifik problemlerde içerir. Ventana yüksek riskli HPV'ler için 13 genotip içeren kromojenik tarama testidir (77). In situ hibridizasyonun avantajı, spesifik hücrelerde (normal hücreler veya koilositlere karşı tümör hücreleri) HPV enfeksiyonunu tanımlayabilmesi ve aynı zamanda fiziksel durumunun (epizomal HPV veya hücre genomu içerisine integrasyon) belirlenebilmesidir. Bununla birlikte fiziksel durumunun (epizomal HPV veya hücre genomu içerisine integrasyon) belirleyebilir. Şayet tanı metodunun duyarlılığı yüksek ise, aynı zamanda entegre olmuş HPV kopyalarının sayısı da belirlenebilir. Test için en önemli dezavantaj fiyattır. Multiple in situ hibridizasyon deneyleri her HPV tipi ve her örnek için ayrı yapılmalıdır (83).

2.7.3.2. Sinyal Amplifikasyon Testi

H Hybrid Capture II (HCII) testi, HPV tanı çalışması için FDA onayı almış ilk testidir (Digene, Gaithersburg, Md). Bu test günümüzde en çok kullanılan ve klinik onay almış methodur. Bu yöntem solüsyon bazlı hibridizasyona dayanan sinyal amplifikasyon methodudur. Bu sistemde 13 yüksek riskli (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) ve 5 düşük riskli (6, 11, 42-44) HPV-DNA hedefleriyle reaksiyona giren RNA problemleri ele alınır.

Klinik önemi olmayan düşük riskli tiplerin saptanmasında kısıtlıdır. Bundan dolayı test yapılırken sadece yüksek riskli prob setleri kullanılmaktadır (84). Monoklonal antikorlar ile yakalanan DNA-RNA hibridleri, antihibrid antikorları ile saptanır. Günümüze değin spesifik HPV tiplerinin tedavisi bulunamamıştır. Aşı ise sadece bazı HPV tiplerine karşı koruyucudur. Bu yöntemin avantajları; kullanım kolaylığı olması ve laboratuvarlar arası çoğaltılabilirliğin sağlanabilmesidir (77,85).

2.7.3.3. Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

HPV tanısında kullanılan en yaygın ve duyarlı test PCR'dir. HPV DNA'nın küçük parçalarını genişletir. HPV-DNA'nın küçük parçalarını amplifiye eder, böylece daha az doku ve hücre örnekleri veya daha az viral kopya ile test yapılmasını sağlar. Yaklaşık olarak 1 saat içinde, hedef DNA dizisi 1 milyon kere çoğaltılabilir. Tüm PCR yöntemleri örnek hazırlama ve PCR reaksiyonları için farklı laboratuvarlara ihtiyaç duymasına rağmen geniş çaplı klinik çalışmalar için uygundur. PCR yönteminin, tip spesifik ve konsensus testler olmak üzere 2 ana tipi vardır. Bu yöntemlerden ilki olan tip spesifik test, tek bir HPV genotipinin amplifikasyonu için tasarlanmıştır. Bu durumda multiple PCR reaksiyonları ayrı ayrı uygulanabilmektedir. Fakat her bir örnek için zaman ve fiyat artışı kaçınılmazdır (86,87).

Konsensus testler HPV tiplerinin büyük bir kısmının tanınmasına olanak sağlar (88). HPV DNA'nın PCR ile amplifikasyonundan sonra HPV'nin tipi, nükleik asit hibridizasyon, restriksiyon endonükleaz veya dizi analizi ile tanımlanabilir. Nükleik asit hibridizasyonu, HPV sınıflandırılmasında en sık kullanılan metoddur. Çeşitli çalışmalar reverse hibridizasyon yöntemlerini değerlendirmiş ve bu yöntemler arasında tek enfeksiyon için yüksek korelasyonu göstermiştir (77,78,89). Bu yöntemin dizi analizi pahalıdır. Fakat örneklerin rutin analizi için oldukça hızlı bir yöntemdir ancak multiple HPV tiplerinde sensitivitesinin düşük olması dezavantajıdır. Klinik olarak HPV tiplerinin sınıflandırılmasında rutin olarak uygulanan bir yöntem değildir.

2.7.4. Tanıda Kullanılan Yeni Teknolojiler

Klinikte HPV tanısı ve genotip tespiti için hızlı, duyarlı ve düşük maliyetli yeni teknolojik yöntemler aktif olarak kullanılmaktadır. Luminex xMAP süspansiyon yöntemi, tip spesifik oligonükleotid problemleri kullanılarak, 100 farklı HPV genotipini tespit edebilmektedir (90). İnvader HPV testi, FDA tarafından Mart 2009'da onaylanmış bir testtir. Bu metodun göz ardı edilmemesi gereken faydası, örneklerde yeterli DNA varlığını gösteren dâhili kontrol bulunmasıdır (91).

Viral yük, yüksek dereceli servikal lezyonlar ile pozitif korelasyon gösterir. Bu durum hastalık takibinde önemlidir. Viral yükün yüksek olmasının sonucu devamlı enfeksiyon varlığını ve hastalığın ilerlediğinin sinyalini verir. Düşük viral yük ise viral temizlenmeyi gösterir. Serviks örneklerinde, viral yükün dozunun belirlenmesi için, tip spesifik HPV DNA hedeflenir. Real-time PCR, bu tanı için kullanılan en iyi yöntemdir (76).

E6 ve E7 onkogenlerinin ekspresyonu ile p53 ve Rb sürekli salınır, bu durum hücrenin malign transformasyonu ile sonuçlanır. PreTect HPV Proofer assay (NorChipAS, Klokkestua Norway) real-time multiplex nükleik asit dizi amplifikasyonu ile E6 ve E7 mRNA'larını tespit eder. Pozitif sonuçlar E6/E7 integrasyonunu ve hastanın persisten enfeksiyon için yüksek risk altında olduğunu gösterir. Uygulanmış bir tanı örneğinde, PreTect HPV Proofer assay pozitif sonuç bulunan kadınlarda negatif sonuç bulunan kadınlara göre 70 kat daha fazla CIN 2 tanısı konduğu gösterilmiştir. PCR ile karşılaştırıldığında ise 6 kat fazla CIN 2 tanısı konulmuş olduğu sonucu bulunmuştur (92). Gen-Probe (San Diego, California) firması, APTİMA HPV testini geliştirmiştir. Bu test HPV enfeksiyonunun tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bu yöntem E6/E7 onkogenlerini hedef alır. Dolayısıyla persisten enfeksiyon için yüksek riskteki kadınların tespit edilmesinde faydalıdır (76).

2.7.5. HPV Taramalarında Değerlendirme

Yüksek dereceli lezyonların tespiti için HR HPV testinin duyarlılığı yaklaşık olarak %95-100'dür. Yüksek dereceli CIN lezyonların tespitinde, HR HPV testinin negatif prediktif değeri yaklaşık %100 gibi yüksek bir değerdir. Bu değer geleneksel sitolojik test sonuçlarında ve LBA'da (Line Blot Assay) sırasıyla %68 ve %88'dir. Rahim ağzı kanseri tanısında kullanılan tarama testleri, anormal servikal sitolojinin tespitinde, şüpheli sitoloji sonuçlarının yönetiminde ve yüksek dereceli CIN lezyonlarının tedavisinin takibinde önemli bir rol oynar (77,78).

En yüksek HPV prevalansına sahip olan cinsel olarak aktif genç kadınlarda klinik önemi olmayan pozitif HPV sonuçları önemli değildir. Çünkü immün sistemi normal kişilerde bunların büyük bir kısmı 12-24 ay içinde temizlenir. Bununla birlikte HPV'ye bağlı düşük dereceli lezyonların %70'i spontan olarak geriler. Hâlbuki HR HPV negatif kadınlarda gerileme oranı %100'dür. Viral temizlenme sıklıkla sitolojinin normale dönmesinden önce olur. Her ülkenin tarama programlarına bağlı olarak konvensiyonel sitolojik tarama güvenli bir şekilde 2-5 yıla uzatılabilir. Sitolojisi normal olan ve HR HPV negatif olan iki testin negatif prediktif değeri (NPV) %100'e yakındır. HPV DNA test sonucunun negatif (-) olması CIN2/CIN3 olasılığını %99 olasılıkla dışlamakla birlikte, prekanseröz lezyon varlığı değerlendirilmesi ve kolposkopi endikasyonunun belirlenmesinde hekime çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Sonuç negatif alındığında, birçok gereksiz işlem yapılması ortadan kalkacaktır (78,81).

FDA, 2003 yılı içinde 30 yaş ve üstündeki kadınlarda yapılan kanser taramalarında, HPV-DNA testinin Pap smear ile birlikte eş zamanlı kullanımını onaylamıştır. Fakat servikal kanser araştırmalarında, primer tarama testi olarak kullanılması daha doğru olduğu açıklanmıştır. Zaman içinde tek tarama testi olarak kullanılacağı yönünde de makaleler yayınlanmaya başlamıştır. Servikal kanser tarama testlerinde anormal sitoloji tespit edilen hastaların, HPV DNA testi ile birlikte değerlendirilmesi hastalığın kesin tanısı, prognozu ve tedavisi hakkında yol göstermektedir. Bu bakış

açısı hastalara gereksiz invazif girişimleri önlenmektedir. Böylelikle ülke ekonomisine önemli bir katkı sağlanmaktadır. İleriki yıllarda servikal kanser önleme programları yaygınlaşacaktır. Bu programlarda HPV-DNA PCR testinin kullanılacağı düşünülmektedir. HR HPV pozitif hastalar üzerinde servikal sitoloji tekniklerinin kanser sürecini takip etmek için kullanılacağı düşünülmektedir (77,78,86,88).

2.8. HPV İmmunolojisi

Tüm virüs enfeksiyonlarında görüldüğü gibi, HPV enfeksiyonunda da immun sistemin hücresel ve humoral cevabı, virüse karşı savunmada oldukça önemlidir. Genellikle virüs ve virüs ile enfekte olan hücreler doğal immun sistem tarafından yok edilirler. Herhangi bir patojene karşı deri ve mukozal hücreler tarafından salgılanılan interferon- α ve diğer sitokinler, nötrofiller ve makrofajları içermesiyle gösterilen cevap, doğal bağışıklık ile ayırt edilmiş nonspesifik dirençtir. Kazanılan bağışıklık, her bir patojene özgüdür. Bağışıklık, humoral immunité ile hücresel immunitéyi kapsar.

Doğal immunité APC'leri (antigen-presenting cell), aktive ederek adaptif immun sistemi uyarır. Diğer patojenlere kıyasla HPV, bazı yapısal ve fizyolojik karakterlerinden dolayı zayıf immunojen olmalarına rağmen başarılı bir şekilde immun sistemden kaçabilir (20,93). Bunlar;

1- HPV doğal immun cevabı çağıran aracı RNA'sı olmayan çift zincirli DNA virüsüdür.

2- Enfeksiyonun erken evresinde nonsekretuar nükleoproteinler üretir, bu yüzden enfekte hücreler tarafından sunulamazlar.

3- Birçok HPV proteini, bazal epitelyumda çok düşük seviyede eksprese edilir. Böylece dentritik hücreler, enfekte olmuş hücredeki virüse ulaşip onları yok etmeyi başaramazlar.

4- HPV sadece epitelyumu enfekte eder. Daha sonra epiderminin yüzeyinden salı verilir. Doğal ve kazanılmış immunitenin majör aktivatör hücrelerini indükleyemez.

5- Sistemik HPV antijen verisi sınırlıdır. Kendine has özelliklerinden dolayı konak immun cevabı yavaş ve zayıftır. İmmunolojik cevaptan etkili bir şekilde kaçır.

6- HPV erken genleri (E6/E7), interferon (IFN) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) seviyelerini düşürür ve bu şekilde immun sisteme karşı direnir.

Genital HPV enfeksiyonunun doğal seyri çoğunlukla (>%95), direk erken HPV proteinlerine karşı oluşan başarılı hücresel aracılı immun cevap ile lezyonlardan temizlenmesidir. İmmunohistolojik çalışmalar ile HPV enfeksiyonuna karşı gelişen hücresel immun cevap işleyişi açıklanmıştır. Bu cevap ile genital siğillerin kendiliğinden gerilediği gösterilmiştir. Enfeksiyon bölgesinde gerilemeyen genital siğillerin birçoğu stromada bulunan mononükleer hücreler ile biraz da intraepitelyal lenfositlerde ki CD8 hücrelerinin eksikliği sonucu ilerler. Histolojik olarak incelenen gerilemiş genital siğilin, stroma ve epitelinde, çoğunluğu T lenfositler (hem CD4+ hem de CD8+) ve makrofajların oluşturduğu infiltrat görülür. Lenfosit infiltrasyonu sonucu IL-12, TNF- α , ve IFN- γ gibi proinflatuar sitokin moleküllerinin salınımı yükselir. Bu Th1 lenfosit immun cevap için olağandır.

İnsan üzerinde yapılan uzun süreli çalışmaların sınırlı olmasından dolayı köpek oral papillomavirus gibi hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, siğillerde meydana gelen immunolojik olaylar, enfeksiyonun başlamasından gerilemesine kadar izlenmiştir. Hayvan enfeksiyonlarında sistemik T hücre, cevabı direk olarak HPV'nin erken proteinleri olan E2 ve E6'ya karşı oluşur. Bu cevap kısa bir sürede gelişir ve viral DNA amplifikasyonu ile eş zamanlı oluşur. Bu etmen siğilin gerilemesinde önemlidir. Etkisi daha sonra hızlı bir şekilde azalır. Siğilin gerilediği evrede nötralizan antikor serum düzeyleri en üst seviyededir (93,94).

HPV güçlü bir biçimde konak savunmasına ket vurmasına rağmen, genital HPV enfeksiyonuna karşı birçok kişide başarılı bir immun cevap gelişir. Güçlü, lokal hücresel immün cevap özelliğindedir. Nötralizan antikorların serum üretimi başlar. Durum lezyonun gerilemesi ile sonuçlanır. Bu antikorlar enfekte bireylerin büyük bölümünde üretilir. HPV 6, HPV 16, HPV 18 ile enfekte kadınların %54-69'unda, tip spesifik L1 proteinine karşı

antikor oluşumu bildirilmiştir (95). Antikor, virüs parçacığının dış katmanındaki L1 kapsid proteinlerine karşı oluşur. Bağışıklık sistemini en yoğun uyaran virionun epitopu L1 nötralizan epitopudur. Bu tip spesifiktir (96). Serum nötralizan antikor seviyeleri doğal enfeksiyon süresince artış gösterir. Buna rağmen HPV'nin hücre içi patojenliği ve viremi yapmamasından dolayı pik yaptığı dönemde bile çok düşük seviyededir. Yüzeyel epitel içerisinde virüs parçacıklarının üretimi APC ve makrofajlardan etkilenmez. Düşük antikor derişimi göstermesine rağmen koruyuculuk sağlanabilir. IgG kadın genital bölgedeki ana immunglobulinidir. Serumda oluşan antikorlar servikal mukus içerisine karışır. Buda virüsü dengede tutar (97).

Kadın popülâsyonun çoğu HPV pozitif olmasına rağmen, HPV enfeksiyonu bağışıklık sistemi normal hastalarda subklinik olarak seyreder ya da lezyonlar sınırlı kalır. Genital HPV enfeksiyonu görülme sıklığı cinselliği aktif genç kadınlarda daha yüksektir. Çoğu hastada serokonversiyon meydana gelir ve HPV DNA kaybolur. Yüksek riskli HPV için bu temizlenme zamanı örneğin HPV 16'da ortalama 8-16 aydır. Yüksek riskli HPV, düşük riskli HPV enfeksiyonlarına göre 4-8 ay daha uzundur. Bununla beraber bağışıklık sistemi baskılanmış, böbrek organ nakli veya HIV ile enfekte hastalarda lezyon daha hızlı bir şekilde ilerler. Bundan dolayı HPV enfeksiyonunun kontrolü ve kanserin ilerleyişi bağışıklığa cevap vermede önemli bir rol oynar.

IgG ve IgA antikorlarının oluşması HPV enfeksiyonunun uyardığı yaygın ve lokal humoral immun cevap bazı HPV antijenleri ile gösterilir. Buna örnek olarak, servikal HPV 16 enfeksiyonu olan kadınların oldukça fazla kısmında, HPV 16 L1 kapsid proteinine sistemik IgG antikor cevabı oluşur. Virüs benzeri parçacıklar (VLP) antijen gibi kullanılarak ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ile tespit edilir. HPV DNA pozitif kadınlarda, HPV 16 VLP'ye kontrol grubundan daha fazla oluşan sistemik IgG ve IgA cevabı, ısrarlı viral enfeksiyon ile alakalıdır. Aksine HPV 16'ya sistemik IgG cevabı, E7 proteinine karşı oluşup serviks intraepitelyal neoplazi içinde virüsün temizlenmesi ile ilişkilidir.

HPV 16 enfeksiyonuna sahip kadınlarda, HPV 16 VLP spesifik sekretuvar IgA'nın virüs nötralizan aktivitesi gözlenebilir. Buna rağmen HPV spesifik antijenlere karşı gelişen lokal IgA, sağlıklı kadınlarda virüsün tedavisi ile alakalı değildir. Benzer biçimde, HPV 16 VLP spesifik IgA ve IgG lokal cevabı CIN'li hastalarda viral temizlenme ile ilişkili değildir. HPV 16 kapsid antijenlerine karşı oluşan lokal antikorlar, HPV enfeksiyonu başlamadan birkaç ay sonra artar. Antikor seviyeleri HPV varlığına bağımlıdır. Serviks lezyonları tedavisi sağlandığında, serum ve servikal mukus antikor seviyelerinin azaldığı gözlemlenir (20,93,94).

2.9. HPV Enfeksiyonu Tedavi Yöntemleri

HPV enfeksiyonu için etkin tedavi zordur. Evli ya da cinsel beraberliği olan çiftlerde tedavi çok daha zordur. Bu hastalığı diğer cinsel temasla bulaşan hastalıklardan ayıran en önemli fark, günlük yaşantısını etkileyen şikâyet oluşturmamasıdır. Çoğu kişi bu siğilleri taşıdığını bilir ama durumun ciddiyetinden haberdar değildir. Bu nedenle doktora tedavi için başvurmaz. HPV lezyonun yaptığı genital siğillerin (kondilom) tedavi şekli hastanın cinsiyeti, çocuk arzusu, lezyonların yerine, sayısına, büyüklüğüne, hastanın uyumuna, yaşına ve ağrı eşiğine göre değişebilir.

Virüs hastalıkları tedavisinde antibiyotiklerin bir etkisi yoktur. Bu hastalığın tedavisinde amaç görünen ve görünmeyen lezyonları tümüyle ortadan kaldırarak tekrar oluşma riskini ve hastalığın bulaştırıcılığının azaltılmasıdır. Siğilleri tedavi etmek için 100'ün üzerinde seçeneğimiz vardır. Yok edilme ise cerrahi olarak çıkarılması, koter veya karbondioksit laser uygulanması ile yakılması, kriyoterapiyle dondurulması veya bazı grup hastalarda dıştan, TCA, salisilik asit, 5-FU, podophyline uygulamaları ve alternatif olarak immunoterapi, interferon ve topikal imiquimod uygulamaları düşünülebilir.

Kadınlarda ek olarak lezyonun tipi, yerleşim yeri ve yaygınlığına göre lazer vaporizasyonu veya konizasyonu, sıcak veya soğuk konizasyon, loop electrosurgical excision procedure (LEEP) ve histerektomi yöntemleri yer

almaktadır. Eğer lezyon yaygın değil ve genç hasta ise uygulanabilecek yöntemler arasında elektrokoterizasyon ve kriyoterapi bulunur (98,99). Kriyoterapi, lezyonun dondurularak tedavi edilmesi işlemidir. Isının ani düşmesine bağlı olarak intrasellüler sıvı kristalize olur, hücre membranı ve organeller parçalanır. Ortalama 3–4 saniye içerisinde bunun 4–5 mm'ye yayılması beklenir ve daha sonra donuk bölge erimeye bırakılıp işlem ikinci kez tekrarlanır (99,100).

Diğer bir yöntem olan lazer vaporizasyonunda, lazer ışığı, içinde sıvı bulunan ortamlarca bol miktarda absorbe edilir. Lezyon sınırları tespit edildikten sonra 7-10 mm derinliğe kadar olan bölge silindirik şekilde vaporeze edilir. Lezyon yok olup geriye bir krater kalır. Bu krater en geç 45 gün içinde epitelize olur (98). Lazer konizasyonunda ise lezyon sınırları tespit edildikten sonra lazer ışını yardımı ile konik şekilde bir parçanın serviksten çıkarılması söz konusudur. Özellikle tüm dokunun histopatolojik olarak incelenmesi gereken durumlarda tercih edilmektedir (99). Elektrokoterin serviks için hazırlanmış özel kesici tel ucu tarafından gerçekleştirilen işlem, sıcak konizasyon olarak tanımlanmaktadır. Kanamanın daha az ve postop serviks anatomisinin daha iyi oluşu soğuk konizasyon yönteminin tercih edilme sebebidir. Bistüri yardımıyla gerçekleştirilen klasik konizasyon soğuk konizasyondur. Cerrahi sınırların bozulmayıp histopatolojik tetkike engel olmayışı önemli bir özelliğidir (98).

LEEP ise, kolposkop altında tüm transformasyon zonu görülebiliyorsa tüm lezyon lokal anestezi altında düşük voltaj diatermi loop'u ile eksize edilebilir. Lokal anestezi 10 ml'den daha az kullanılır, kan kaybını azaltmak için de epinefrin veya vazopressin saat 3, 6, 9 ve 12 hizalarından servikse enjekte edilir. Yaklaşık 3–5 dakika sonra da tüm lezyonu eksize edebilecek büyüklükte bir loop ile eksizyon yapılır. Bu tekniğin inceleme için doku elde edilmesi ile hem tanı, hem de tedavinin aynı seansta yapılabilmesi gibi pek çok avantajı vardır. Ancak, birçok hekim tarafından, serviksin büyük bölümünün alınması sebebiyle, genç ve çocuk sahibi olmayan hastalarda LEEP tercih edilmeyen bir yöntemdir (101).

Histerektomi ise CIN'in tüm tedavi metotları arasında en yüksek başarı oranına sahiptir. İntraepitelyal veya invaziv kanser rekürrensi %1'den azdır. Histerektomi, çocuk isteği olmayan, kalıcı kontrasepsiyon isteyen, düzenli kontrollere istekli olmayan ve histerektomi gerektiren ek patolojisi olan CIN'li olgularda uygun bir tedavi şeklidir (99,101).

2.10. HPV Aşıları

HPV enfeksiyonuna karşı bağışıklık kazanılmasının başlıca amacı, genital kanser insidansını düşürmektir. HPV aşısı ile amaçlanan kazanım, HR HPV genotiplerine karşısında bağışıklığı uyarmaktır. Bu kazanım sayesinde HPV tipleri ile enfeksiyonun önlenmesi sağlanmış olur (19). Bağışıklık ile hedeflenen diğer kazanım, HPV ilişkili anogenital siğillerin engellenmesidir. HPV aşıları profilaktik ve terapötik aşılar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 1993 yılından başlayarak günümüze değin yapılan aşı çalışmalarının çoğu profilaktik aşılarla alakalıdır (97).

HPV'ye neden olan viral ajanların önceden belirlenebilmesi hastalığın önlenmesinde önemli olduğu kadar, koruyucu ve tedavi edici yöntemlere yönelik yeni olanaklar sağlanmasında da önemlidir. HIV ve İnfluenza gibi bazı viral etkenlerin tedavisi için başarılı antiviraller geliştirilmiştir. Buna karşın HPV benzeri virüslere karşı antiviral tedavi yoktur. HPV enfeksiyonuna karşı tedavi edici aşı, kanserle ilişkili HPV komplikasyonlarının önlenmesi için son derece kritiktir. Süre gelen çalışmalara rağmen HPV ve diğer virüslere karşı etkili yeterli immün cevap oluşturan bir tedavi edici aşı geliştirilememiştir. HPV'nin serviks kanseri ve diğer hastalıklara sebep olduğunun anlaşılmasıyla birlikte, benign ve malign HPV lezyonlarının önlenmesi için etkili bir HPV aşısı gerekmektedir. Profilaktik aşının hedefi, HPV'ye karşı etkin bir immün cevap oluşturmaktır. Bu sayede oluşabilecek enfeksiyonun önlenmesi amaçlanır (102).

Bu amaçla 2 aşı geliştirilmiştir. 9-26 yaş arası 25,000'nin üzerinde genç kadında test edilen, kuadrivalan aşı olan GARDASIL® (Merk&Co.) 2006 yılının haziran ayında FDA tarafından onaylanmış ve

kullanıma girmiştir. Bu aşı HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18 tipleri için koruyucudur. Aşının etkinliği HPV enfeksiyonlarını önlemede %95, rahim ağzı kanserine sebep olan persisten enfeksiyonları önlemede %98.5'tir. İlk cinsel ilişkiden önce uygulanırsa etkinliği yüksektir. Genç yaşta aşı yapılanlarda immun cevap daha belirgindir (103).

15-25 yaş arası 30.000'nin üzerinde kadında test edilerek, FDA onayı alınan bivalan aşı koruyuculuğu en az 5 yıl devam eden Cervarix®' dir (Glaxo Smith Kline). Cervarix®, HPV 16, HPV 18 tipleri için koruyucudur. Diğer HPV tipleri ile çapraz reaksiyona girdiği bildirilen aşı, ilk HPV enfeksiyonunu önlemede %95, persisten enfeksiyonları önlemede %100 etkilidir (104,105). Persisten enfeksiyon oluşturan yüksek riskli HPV enfeksiyonlarında immunolojik çalışmaların çokluğu, rahim ağzı kanserinden aşı ile korunmaya yönelik umutları arttırmıştır.

İlaç endüstrisinde HPV aşılarının üretimine yönelik ilk adım epidemiyolojik çalışmaların ortaya koyduğu deneysel kanıtlar ile atılmıştır. Günümüzde klinik olarak kullanılan aşılar genelde virüs benzeri granül formatındadır (106). Vaccinia virüs ile HPV 16'ya ait L1 ve L2 bölgelerinin birleştirilmesi ile sonuca varılmıştır. Maya hücrelerinin aynı bölgeler ile integrasyonu ile aşı elde edilmiştir. Major kapsid proteini olan L1 bölgesinin bu yöntemler ile eksprese edilmesi sayesinde virüs benzeri parçacık oluşturulmuştur (19). Aşının saflaştırılması ve uygun arttırıcının eklenmesi ile virüse benzer parçacıklar geliştirilmiştir. HPV 16'nın bütün serviks kanserlerinde görülme oranı %50 iken bu oran HPV 18'de %20 olarak bildirilmiştir. Bu aşının tüm serviks kanserlerinde ve öncül lezyonlarda koruyuculuk oranı %70 olarak belirlenmiştir. HPV 16'ya yakın suş olan HPV 31 ve HPV 18'e yakın suş olan HPV 45'in meydana getirdiği enfeksiyonlar üzerinde yapılan çalışmalar aşının bu tipler üzerinde de koruyuculuğu olduğunu göstermiştir. Bu suşların oluşturduğu enfeksiyonlarda aşının koruyuculuğu %80'dir (19).

HPV üzerine yapılan çalışmalar önemli bilgiler açığa çıkarmıştır. Her iki aşıda yukarıda belirtilen HPV suşlarının sebep olduğu enfeksiyonlarda virüsle karşılaşmamış kadınlarda oldukça yüksek koruyuculuğa sahiptir.

Aşılamanın ilk cinsel ilişkiden önce yapılması gerekir ve aşılar intramüsküler olarak 0, 1 veya 2 ve 6. aylarda uygulanması uygun görülmektedir. Aşılanmış kişilerin yaklaşık %100'ünde antikor oluşur. 6 yıl gibi uzun bir süre kanda tespit edilebilen antikorlar mevcuttur (105). Rahim ağzı kanseri vakalarının %83'ü Sahra Altı Afrika, Merkez ve Kuzey Amerika ile Doğu Asya'da görülmektedir. Bu aşılarda Avrupa satış fiyatı 500 Euro, Amerika satış fiyatı ise 360 dolardır. Aşının yüksek maliyetinden dolayı bu bölgelerde aşıya çok ihtiyaç duyulmasına rağmen, uygulama şansı olmayabilmektedir (19). Türkiye'de HPV aşılarının tedavi maliyeti 600-900 TL arasında değişmektedir.

Geliştirilen aşılarda uygulanması ve rahim ağzı kanseri taramalarıyla birlikte yapılmalıdır. Çünkü aşılarda kansere yol açan diğer yüksek risk HPV tiplerine karşı (%25-30) koruma sağlamamaktadır. Bundan dolayı erken dönem servikal lezyonların saptanması hala ciddi bir problemdir. Günümüzün aşılması gereken en önemli sorunlarından ilki, aşılamada küresel olarak uygulamaya nasıl geçirilebileceğidir. Aşının fiyatının düşürülmesi önemli bir adım olacaktır. Bundan dolayı aşı politikaları geliştirilmeli ve finansal bakımdan destek sağlanmalıdır.

Serviks kanserine karşı dünyada duyarlılığın geliştirilmesi için çalışmalar yapılmalıdır. Yerel bölgelerde bilinçli görevlilerin bireyleri bilgilendirme konusunda çalışma yapmaları desteklenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler ve diğer ulusal kurumlar bu bilinçlendirme hareketini desteklemelidir. Serviks kanserinin yaygınlık oranı dünya genelinde hala ikinci sırayı almıştır. Her yıl yaklaşık 500.000 kadının bu hastalığa yakalandığı rapor edilmektedir. Kullanımının gelecekte daha da yaygınlaşacağı ve alternatif olarak çoğalacağı düşünülen birçok aşı günümüzde mevcuttur. Ancak bu aşılarda dünyanın her yerinde kullanımının yaygınlaştırılması bir sorunsaldır. Bunun nedeni ise fiyat olarak uygun olup olmadığıdır.

Yeni geliştirilen aşılarda, bakterilerde üretilmesi hedeflenmiştir. Bu yöntem ile hedeflenen virüse benzeyen parçacık üretmek değil, kapsomer üretebilmektir. Yüksek protein içeren kapsomerler bağışıklık sistemi için

güçlü bir cevap oluşturur. Dolayısıyla virüs benzeri parçacık üretimine dayalı aşılarda yerini alabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak birçok alternatif yöntem günümüzde tedavi ve koruyucu yöntem olarak değerlendirilmektedir. Birçok HPV tipinde nötralize eden antikorların mevcudiyeti belirlenmiştir. Bu durum gelecek yıllarda papillomavirus enfeksiyonlarına karşı geniş spektrumlu aşılarda geliştirilmesi bakımından önemli olarak değerlendirilmektedir. Önemli değerlendirmelerden birisi AAV'nin (adeno associated virus) HPV L1 proteini taşıması şeklinde değiştirilmesidir. Bununla beraber 60 C⁰'ye kadar direnç gösteren AAV virüsü soğuk zincir uygulamasını ortadan kaldırmaktadır.

Bu aşılarda burun içinden verilebilir olmaları enjeksiyon gereksinimini kaldırır. Spesifik yüksek riskli HPV tiplerine karşı bağışıklılık kazandırma çalışmalarında deneysel olarak çok olumlu sonuçlar kazanılmaktadır. Ancak çalışmalarla ilgili birçok problem hala çözülmeyi beklemektedir. Önemli sorunlardan biri, ısrarcı enfeksiyonlarla birlikte erken ve geç servikal/intraepitelyal neoplazilerin, in-situ karsinomanın ve invaziv servikal kanserin kemoterapötik veya immunoterapötik açıdan çözüm bulunabilmesi konusudur. İsrarcı virüs enfeksiyonu ile birlikte immunoterapinin erken lezyonlarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde viral onkoprotein birçoğunun 3 boyutlu yapısı çözümlenmiştir. Bu gelişme gelecekteki çalışmalar açısından olumlu bir gelişmedir. RNA interferens çalışmaları deney aşamasındadır. Doku kültürü çalışmalarında ise RNA interferens çalışmalarına uygun olarak E7 fonksiyonunun engellenmesi hücreleri apoptosize götürebilmektedir. Yeni çalışmaların ve bunun sonucu gelişen yöntemlerin, önümüzdeki yıllarda uygulamaya geçirilmesi sayesinde, umut verici sonuçlar elde edilebileceği öngörülmektedir (19,107,108).

2.11. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından sosyal, ruhsal ve bedensel iyilik halinin göstergesi olarak tanımlamıştır. Yaşam kalitesi, bulunduğu toplumun geleneksel değer yargıları ve toplumun bir ürün olarak ortaya koyduğu kültüre, kişinin toplum içindeki konumuna ve amaçlarına bağlı olarak değişmektedir. Yaşam kalitesi, yaşamdan alınacak hazların doyum düzeyini ve etki sürelerini etkileyebilecek hastalıkları kapsadığı kadar bireyin günlük yaşam içinde gelişen fiziksel, ruhsal ve sosyal etkinliklerin bütününe verilen bireysel tepkileri de içerir. Bireyin bu etkilere verdiği tepkilerin bütünü, süre giden günlük yaşamın içinde kendini yeterli hissetmesi, sosyal ilişkilerde hoşnutluk hali, bedenin yapısıyla alakalı mevcut yakınmalar yaşam kalitesini ortaya koyan etmenlerdendir.

Bireyin sağlıklı olup olmadığının göstergesi sadece fizyolojik iyilik halinin göstergesi olmamalıdır. Bununla birlikte kişinin ruhsal ve sosyal iyilik halinin birer göstergesi olarak da değerlendirilmelidir. Yaşam standartlarının her geçen gün değişmesi ve yaşama dair bireysel görüşlerinde farklılaşması neticesinde "yaşam kalitesi" terimi tıpta kullanılır hale gelmiştir. Martial (MS 40-102) tarafından yazılan yaşam kalitesi hakkındaki ilk yazıda, "Yaşam sadece yaşıyor olmak değil, sağlıklı yaşıyor olmak demektir." (Vita non est vivere sed valere vita est) cümlesi ile sağlıklı yaşamın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri vurgulamıştır (109).

2.11.1. Dermatolojide Yaşam Kalitesi

Cilt hastalıklarının mevcut organ hastalıklarından farkı çoğunlukla hayatı tehdit etmeyen hastalık grubu olmasıdır. Bireyin dış görünümüne baskı yapan ciltte oluşan bu rahatsızlıklar, kişinin duygusal ve sosyal etkileşimleri başta olmak üzere, psikososyal durumu ve günlük aktiviteleri üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilirler. Bununla birlikte cilt hastalıkları genellikle kronikleşerek, hastalığın belirtileri daha sık tekrarlanır. Dolayısıyla uygulanan tedavilere karşı da direnç kazanılır.

Dermatolojide yaşam kalitesi ile hastalığın birbiriyle ilişkisi diğer alanlardan daha güçlüdür. Dermatolojide yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde çeşitli yollar izlenebilir. Yaşam kalitesi üzerinde hastalığın etkilerinin değerlendirilmesi, uygulanan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi veya karşılaştırılması, hasta memnuniyeti, klinik araştırma, finansal, sosyal, psikolojik etmenler ve benzerleri örnek olarak gösterilebilir.

2.11.2. Yaşam Kalitesi Ölçüm Yöntemleri

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde uygulanabilir en kolay yöntem anket şeklinde sunulan nesnel sorulardır. Hazırlanan anketler genellikle hastalıkla alakalı olup, hastalığın dışı vurumu ve kişisel etkileri ile ilgili soruları içermektedir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, güvenilir, geçerli ve duyarlı olması beklenir. Ölçüm yöntemlerinin esas ve ortak özelliklerini bunlar oluşturur. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş testler üç ana başlık altında incelenirler (110).

- A) Genel Sağlığa Özgü Testler
- B) Dermatolojiye Özgü Testler
- C) Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler

2.11.2.1. Genel Sağlığa Özgü Testler

Genel Sağlığa Özgü testler;

1. Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile, SIP)
2. Kısa Form-36 (Short Form-36)
3. Genel Sağlık Anketi (General Health Questionnaire, GHQ)
4. Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP)
5. Hastanın Oluşturduğu İndeks (Patient Generated Index, PGI)

olmak üzere 5 başlık altında toplanır. Bu testler genel sağlık alanlarında kullanılabilmelerinin yanı sıra, genel sağlık politikalarının geliştirilmesinde de yarar sağlarlar. Ancak hastalıklar ile alakalı ayırıcı tanıları gözden kaçabileceği için değerlendirilmenin sınırları daralabilir. Bununla beraber, diğer hastalıklar ile cilt hastalıklarının karşılaştırılmasını mümkün kılan bu testler, deri hastalıklarının kendi aralarında değerlendirilmesinde veya tedaviden sonra deri hastalığı üzerinde olan değişimin değerlendirilmesinde beklenildiği kadar duyarlı değildir (111).

2.11.3. Dermatolojiye Özgü Testler

Deri hastalıklarının, yaşam kalitesi üzerinde geliştirdiği olumsuz etkilere yönelik, 21 sorudan oluşan bir anketi ilk kez 1970 yılında Whitmore hazırlamıştır. Deri hastalıklarının tedavi gereksinimleri ve günlük aktiviteleri sınırlamalarına yönelik kriterleri ise American Medical Association (AMA) konseyi sunmuştur. Takiben Robinson, dermatoloji alanında işlev kaybını değerlendiren bir sistem geliştirmiştir (112,113). Dermatolojik hastalıklara özgü geliştirilen testler yaşam kalitesinin değişkenliğini belirleyebilir, ayrıca tüm cilt hastalıkları için kullanılabılır.

Tablo 2.1. : Dermatolojiye Özgü Testler

No	Testler
3.1.4.1.1.	Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI, DYKİ)
3.1.4.1.2.	Deri Hastalıklarının Etki Skalası (Impact of Skin DiseaseScale, IMPACT)
3.1.4.1.3.	Dermatolojiye Spesifik Yaşam Kalitesi (Dermatology Specific Quality of Life, DSQI)
3.1.4.1.4.	Dermatolojide Yaşam Kalite Skalası (Dermatology Quality of Life Scale, DQOLS)
3.1.4.1.5.	İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP)
3.1.4.1.6.	Deri Hastalıklarına Bağlı Sıkıntıyı Değerlendirme Skalası (Bother Assessment in Skin Condition Scale, BASC)
3.1.4.1.7.	Deri İndeksi (SKINDEX)
3.1.4.1.8.	SCALPDEX
3.1.4.1.9.	Saç İndeksi (HAIRDEX)
3.1.4.1.10.	Dermatolojide Yaşam Kalitesi (VQ-Dermato)
3.1.4.1.11.	Freiburg Yaşam Kalite Değerlendirilmesi (Freiburg Life Quality Assessment, FLQA)
3.1.4.1.12.	Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi (Dermatology Index of Disease Severity, DIDS)
3.1.4.1.13.	Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (TDYKİ)

2.11.3.1. Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI, DYKİ):

Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi, sık kullanılan, önemli ve kolay uygulanabilir bir testtir. Finlay ve diğ. tarafından basit, kısa ve anlaşılabilir şekilde düzenlenmiştir. Hastanın hissettikleri, günlük aktiviteler, boş zaman/iş hayatı, kişisel ilişkiler gibi konuları içeren, son 1 haftayı değerlendirecek, 4 cevabı muhtemel olan 10 sorudan oluşur (114). DYKİ'nin Türkçe'de geçerlilik ve güvenilirliği Öztürkcan ve diğ. tarafından sağlanmıştır (12). DYKİ skoru maksimum 30, minimum 0 puandır. Puan ne kadar yüksekse yaşam kalitesi o kadar azalmıştır. Etki yok=0-1, az etki=1-5, orta etki=5-10, çok büyük etki=10-20, aşırı büyük etki=20-30 şeklinde gruplandırılma yapılmıştır. Normal populasyon ile kıyaslanarak testin geçerliliği sağlanmış, yüksek duyarlılık, tekrar edilebilirlik ve kendi içinde tutarlılık göstermiştir (114). (EK 2'de DYKİ Form sunulmuştur.)

Hastaların yaşam kalitesinin ölçümünde, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi akne, psoriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit, el ekzeması, ürtiker, vitiligo, melasma, saç kaybı, iktiyoz, hiperhidroz, hidradenitis süpürativa, Behçet hastalığı, Epidemolizis büllöza, Pemfigus vulgaris, Hailey-Hailey hastalığı, Darier hastalığı, Pitriazis rozea, layşmanya, filiarisis'e bağlı lenfödem, non-melanom deri kanserleri, dermatoloji kliniklerinde yatarak tedavi gören hastalarda tedavi sonrası değişiklikleri değerlendirmek için, yama testi uygulanan hastalarda, renal transplantasyon sonrası oluşan deri hastalıklarında, lazer tedavisi görmüş hirşuitizmlili hastalarda, rozasea, bazal hücreli kanser nedeniyle opere olmuş hastalarda kullanılmıştır (115).

2.11.3.2. Deri Hastalıklarının Etki Skalası (Impact of Skin Disease Scale, IMPACT):

Dermatoloji kliniğine başvuran hastaların, psikiyatrik morbiditesini sınıflandırmak için kullanılan test Deri Hastalıklarının Etki Skalası'dır.

Hastalığının nüks etmesiyle birlikte meydana gelen tüm değişiklikler için bir pozitif skor verilerek değerlendirilme yapılır (112,115).

2.11.3.3. Dermatolojiye Spesifik Yaşam Kalitesi (Dermatology Specific Quality of Life, DSQL):

Klinik olarak araştırma ve gözlemlerde kullanılması, basit, kolay ve anlaşılabilir bir testtir. Yaşama eyleminin fiziksel, duygusal ve sosyal boyutlarını ve bunların birbirleri ile olan etkileşiminin kişiye yansımalarını değerlendirme amacıyla uygulanmaktadır. Hastalığın fiziksel belirtileri, bedensel yakınmalar, sosyal aktiviteler, gündelik yaşantı, okul veya iş hayatı, kendi durumunun farkında olunması şeklinde 5 gruptan oluşturulur. 43 sorudan oluşan DSQL, her biri 9 soru içeren SF-36'ya ait 2 gösterge çizelgesi içerir. Test akne, kontakt dermatit ve allerjik deri hastalıkları için kullanılabilir (113).

2.11.3.4. Dermatolojide Yaşam Kalite Skalası (Dermatology Quality of Life Scale, DQOLS):

Hastalığın psikososyal boyutu ile alakalı 17, hastanın fiziksel aktivite kapasitesi ile ilgili 12 ve semptomların şiddetinin saptanabilmesi amacıyla sorulan 12 soru ile geliştirilmiş bir testtir. Deri hastalıklarının test edilme çerçevesi geniş olmakla birlikte, bu test sadece psoriasis ve akneli hastalarda kullanılmıştır (115).

2.11.3.5. İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP):

SIP'den (Hastalık Etki Profili) geliştirilmiş İngiltere Hastalık Etki Profili yaşam kalitesinin 12 farklı boyutunu değerlendirir. Bunlar; uyku, beslenme, iş, ev hayatı, hobiler ve eğlence, hareketlilik, hareket kolaylığı, kişisel temizlik ve günlük bakım, sosyal hayat, canlılık derecesi, duygusal durum ve iletişimidir.

Bu durumların değerlendirilmesine yönelik, toplamda 136 soru sorulmaktadır. Test, bazal hücreli karsinomda, psoriasis, atopik dermatit ve akne üzerinde uygulanmıştır (112).

2.11.3.6. Deri Hastalıklarına Bağlı Sıkıntıyı Değerlendirme Skalası (Bother Assessment in Skin Condition Scale, BASC):

Hastaya, mevcut dermatolojik rahatsızlığının kendinde yaratmış olduğu ve geliştirdiği sıkıntının boyutunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir testtir. Elektronik vizual analog skala kullanılarak, hastalara “Deri durumunuz canınızı ne kadar sıkıyor?” sorusu yöneltilir ve verdikleri cevap kayda geçirilir. Gelecek zamanda tekrar yapılacak olan testlere verilen cevaplar, ilk teste verilen cevaplar ile kıyaslanarak, aradaki değişim hesaplanır. Böylece rahatsızlığın hasta üzerindeki etkisi ölçülür. Orta derecede hiperpigmentasyonda kullanılmıştır (109).

2.11.3.7. Deri İndeksi (SKINDEX):

8 gösterge çizelgesi üzerinde kognitif-bilişsel etkiler, sosyal etkiler, depresyon, korku, sıkıntı, öfke, fiziki rahatsızlık ve fonksiyonel kısıtlanma bulunur. Deri İndeksi bu 8 gösterge çizelgesine ait 61 sorudan oluşur. Testin kullanımına yönelik 2 amacı mevcuttur. Bunlar; farklı hastalık grupları arasında karşılaşma yapmak ve cilt hastalığının hastada geliştirmiş olduğu farklılıklar nedeniyle bağlı ortaya çıkan değişiklikleri ölçmektir. Anket daha sonra geliştirilmeye tabii tutularak yeniden incelenmiştir. Testin sadeleştirilerek 2 yeni versiyonu Skindex-16 ve Skindex-29 geliştirilmiştir.

Skindex-16 kronik venöz yetmezlik, melazma, atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit gibi hastalıklarda, Skindex-29 ise akne, Hailey-Hailey hastalığı ve kutanöz T-hücreli lenfoma gibi hastalıklarda, toplamda ise 15’den fazla hastalıkta kullanılmıştır. Skindex-29’un Türkçede geçerlilik ve güvenilirliği Aksu ve diğ. tarafından yapılmıştır (116).

2.11.3.8. SCALPDEX:

Belitiler, fonksiyonlar ve duygular olmak üzere, 3 esas başlık altında toplanan, hastanın son 4 haftasına yönelik, toplam 23 soru ile geliştirilmiş bir ankettir. Seboreik dermatit ve Skalp psoriasis için kullanılmıştır (117).

2.11.3.9. Saç İndeksi (HAIRDEX):

Saç hastalıklarında, hastanın yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Saç İndeksi, duygular, özgüven ve stigmatizasyon gruplarından oluşan, 48 soru sorularak değerlendirilen bir testtir (119). Ceren ve diğ. tarafından androgenetik alopesili bayan hastalarada uygulanmıştır (120).

2.11.3.10. Dermatolojide Yaşam Kalitesi (VQ-Dermato):

Dermatolojide yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar, farklı kültürel ortamlarda kullanılabilir olmasına rağmen, çoğu kez anket üzerinde kültürel adaptasyon gerekebilir. Fransa, bu amaçla 1994 yılında VQ-Dermato'yu geliştirmiştir. VQ-Dermato, kültür ve dile özgü, 28 soru ve 7 farklı temadan oluşan yeni bir ankettir. Test yetişkin kronik deri hastalıkları için hazırlanmış olup, DLQI ve DQOLS gibi hastalardan alınan düşünceleri yansıtır. Testin ikinci yarısı klinisyenin düşüncelerini yansıtır. Ürtiker, psoriasis ve atopik dermatitde kullanılmıştır (116).

2.11.3.11. Freiburg Yaşam Kalite Değerlendirilmesi (Freiburg Life Quality Assessment, FLQA):

Atopik dermatit, psoriasis, ürtiker, alerjiler, kronik venöz yetmezlik ve bacak ülserleri gibi kronik cilt hastalıklarında uygulanabilen test, 6 alanda, 53 soru ile değerlendirilir. Psoriasis ve atopik dermatitde kullanılmıştır (111).

2.11.3.12. Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi (Dermatology Index of Disease Severity, DIDS):

Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi, inflamatuvar deri hastalıklarında, hastalık şiddetinin saptanması ve değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (112).

2.11.3.13. Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği (TDYKÖ):

Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği, temelde fiziksel ve sosyal olmak üzere 2 esas başlıktan oluşur. Psikolojik alt alan kognitif, sosyal, duygusal alan iken, fiziksel alt alan günlük aktiviteler, cinsel yaşam, fiziksel rahatsızlığa neden olan belirtilerdir. 6 farklı alana ait 11 sorudan oluşturulmuş bir testtir. Hastanın son bir ayına ait dönemin değerlendirilmesinde kullanılır. Yaşam kalite anketi olarak TDYKÖ, bütün dermatolojik hastalıkların etkisini ölçmede kullanılabilir (120).

2.11.4. Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler

Tablo 2.2. Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler

Hastalıklar	Testler
Psoriasis	Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (Psoriasis Disability Index, PDI) Psoriasis Yaşam Kalitesi İndeksi (Psoriasis Index of Quality of Life, PSORIQoL) Psoriasis Yaşam Stres Envanteri (Psoriasis Life Stress Inventory, PLSI) Psoriasis Etki Anketi (Impact Psoriasis Impact Questionnaire, IPSQ) Salford Psoriasis İndeksi (Salford Psoriasis Index, SPI) Koo-Menter Psoriasis Aracı (Koo-Menter Psoriasis Instrument, KMPI) Psoriatik Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (Psoriatic Arthritis Quality of Life, PsAQoL)
Akne	Akne Yetersizlik İndeksi (Acne Disability Index, ADI) Cardiff Akne Yetersizlik İndeksi (Cardiff Acne Disability Index, CADi) Aknenin Psikolojik ve Sosyal Etkilerinin Değerlendirilmesi (Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne, APSEA) Akne Yaşam Kalitesi Skalası (Acne Quality of Life Scale, AQOL) Akneye Spesifik Yaşam Kalite Anketi (Acne-Specific Quality of Life Questionnaire, Acne-QoL)
Ekzema	Ekzema Yetersizlik indeksi (Eczema Disability Index, EDI) Atopik Dermatit Yetersizlik İndeksi (Atopic Dermatitis Disability Index, ADDI) Atopik Dermatit Yaşam Kalite İndeksi (Quality of Life Index for Atopic Dermatitis, QoLIAD)
Ürtiker	Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-QoL)
Andogenetik	Kadınlarda Androgenetik Alopeside Yaşam Kalitesi Anketi (Women's Androgenetic Alopecia
Alopesi	Quality of Life Questionnaire, WAA-QOL)
Bacak Ülseri	Bacak Ülserine Özgü Test
Melazma	Melazma Yaşam Kalite Skalası (Melasma Quality of Life Scale, MELASQoL)
Onikomikoz	Onikomikoz Yaşam Kalitesi Anketi (Quality of Life for Onychomycosis, NailQoL)

2.12 Dermatolog ve Psikiyatrist İşbirliğinin Gerekliliği

Biyopsikososyal bakış açısı, sağlıklı olma halinde veya hastalıkların nedeninde psikolojik, biyolojik ve sosyal etkenlerin etkili olduğunu vurgular. Bu yaklaşıma göre, hastalıkların oluşmasında ve sonuçlarında birden fazla etken tesir gösterir. Bireyin ruhsal, bedensel ve toplumsal yönden bir bütün olarak ele alınma yaklaşımı, tüm klinik tıp dalları ile psikiyatri arasındaki ilişkinin önemini her yeni gün önemli ölçüde artırmaktadır.

KLP olarak adlandırılan Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi, genel uzmanlık alanları ile psikiyatrinin ortaklığını destekler. Bireyin fiziksel hali ile ruhsal ve psikososyal hali arasındaki bağlantı araştırılır. Bunu mümkün kılan disiplin, fiziksel hastalıklara eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ve psikososyal sorunların tanısını koymada, tedavi edilmesinde ve izlenmesinde etkin rol sahibi olan psikiyatridir.

Herhangi bir fiziksel hastalık akabinde hasta, hastalığın ve ona bağlı gelişen tedavi sürecinin etkilerine bağlı olarak ruhsal sorunlar yaşayabilir. Bireyin yaşadığı psikolojik sorunlar, kendini bedensel yakınmalar halinde dışa vurabilir. KLP'nin hedeflediği şey, fiziksel hastalıklara eşlik edebilen psikiyatrik morbiditeyi engellemek ve tedavi etmektir. Hastalığın ortaya çıkış süreci ile alakalı psikososyal etkenleri araştırmaktır. Hem kuramsal hem de uygulama alanında, sağlığa birleştirici bir bakış açısı ile bakmak, teşhis ve tedavi yaklaşımlarında, daha akılcı bir hizmet sunulmasına olanak tanır (121).

Bu açıdan psikiyatri ve dermatoloji birbirleri ile yakından alakalı disiplinlerdir. Deride gelişen beklenmeyen belirtilerin ortaya çıkmasında psikoloji etkili olabileceği gibi, deri hasarlarının psikiyatrik bozukluklara neden olabileceği öngörülen bir ilişkidir. Bu nedenle dermatolojinin psikiyatri ile ilişkisi, deri ve beynin her alandaki yakın ilişkisinin gerçekliğine dayalıdır. Deri hastalıklarının altında yatan faktörler ile psikoloji arasındaki ilişkiyi kavramaya yönelik çalışmalar sayesinde psikodermatoloji alanı doğmuştur. Psikodermatoloji psikiyatri ve dermatolojinin ortak teorik ve pratik çalışma alanı yaratmasıdır. Deri ve beyin arasındaki bağ oldukça kuvvetlidir. Bu

ilişkiyi temellendirmeye ilk verilen örnek olarak, Hipokrates'in (MÖ 460-370) kaygı ile terleme arasındaki bağlantıyı tanımlaması verilebilir (122).

Tarihsel süreç incelendiğinde, hiperhidroz ile anksiyete-sosyal fobi, kızgınlık ile ürtiker, sevgi gereksinimi ile atopik dermatit arasında bir ilişki olabileceği üzerinde araştırmalar yapılmıştır. İnsanlar arasındaki mevcut ilişki bir çatışma içeriyorsa lezyonların elde saptandığı, cinsel içerikli bir çatışma mevcut ise genital bölgede saptandığı, duygusal açıdan mevcut sorunlarda ise lezyonun yüzde saptandığı ileri sürülmüştür (123). Dermatolojik hastalıkların temelinde, psikolojik etkilerin rolünün tartışıldığı ilk olgu 1155 yılında yayınlanmış bir kitaptan alıntı yapılarak sunulmuştur (124).

Deri ile beyin arasındaki ilişki, anne karnında başlayan embriyonik döneme kadar gider. Deri ile santral sinir sistemi ektodermden gelişir (125). Bireyin bir durum karşısında utanma hissi yaşamasıyla yüzünün kızarması, korktuğunda cilt tonunun solması veya kaygılandığında terlemesi gibi yaşadığı duygusal olaylar karşısında gösterdiği tepkilerin bütünü, duygular ve cildimiz arasında kurulmuş olan ortak paylaşım köprüsünün bir yansımasıdır (126).

Yaşam sürecinin her evresinde iletişimde kullanılan önemli organlardan biri deridir. Onun işlevselliğini bozan hastalıklar, her dönemde bireyde ciddi psikiyatrik sorunlara yol açabilir. Bu durum yaşam kalitesini bozabilecek önemli bir etkidir. Örnek olarak, kozmetik kaygı seviyesinin en üst düzeye çıktığı ergenlik döneminde görülen akne, intihara dahi sürükleyebilecek kadar tehlikeli bir durumdur (127).

Deri hastalıkları, diğer birçok hastalığın aksine, kolayca fark edilebilir. Dolayısıyla herhangi bir deri hastalığına sahip olanlar genellikle stigmatizasyon yaşarlar ya da stigmatizasyon kaygısı taşırlar. Goffman stigmatı (etiketleme, damgalama, yaftalama) "daha az değer verme davranışı, bu etiketi taşıyan insanların daha az istenebilir ve neredeyse insan gibi algılanmaması" olarak betimlemiştir (128).

Birey dermatolojik bir hastalığa sahipse, kendi iç dünyasında sorguladıklarından ziyade, diğer insanların ona gösterdiği tepkilerin yaşamını güçleştirdiğinden yakını. Dışarıdan fark edilebilen deri hastalıklarında

stigmatizasyon daha fazladır (129). Reddedilme kaygısı bir önyargı çemberi oluşturur. Başkalarının düşünceleri aşırı önemsenir hale gelir. Mevcut hastalığını gizleme eğilimi göstermeleri, kendilerini özürli olarak hissetmeye yatkın olmaları bu grup hastalarda rastlanan duygusal dışa vurumlarıdır.

Yaşamsal deneyimleri bu dışa vurumların gerçek birer tecrübeye dönüşmesine neden olabilir. Stigmayı hissetmek sağlık, yaşam kalitesi, benlik değeri ve duygusal belirtiler üzerinde etkilidir (129). Dolayısıyla stigmatizasyonu önlemek maksadıyla, toplum dermatolojik hastalıklar hakkında bilinçlendirilmeli ve hastalar stigmatizasyonla başa çıkma hakkında bilgilendirilme yönünde desteklenmelidir (130,131).

Bireyin kendisini, ailesini ve içinde yaşadığı toplumu etkisi altına alan ve ciddi sorunlara yol açan psikopatolojiler yüzünden psikodermatoloji hastalarının tanı ve tedavi sürecinde, psikiyatri ve dermatoloji hekimlerinin işbirliği esastır. Bu alanda çalışmak üzere psikodermatoloji birimleri kurulmalıdır. Bu birimler psikiyatristler, çocuk ve ergen psikiyatristleri, dermatologlar, psikologlar, hemşireler ve sosyal çalışmacılardan oluşturulmalıdır. Deri hastalıklarının tedavisinde ruhsal tedavinin önemi gerçekte hastalar tarafından da bilinmesine karşın, hastaların psikiyatrik yardım alma konusundaki yanlış düşünceleri ve damgalanma korkuları tedaviye ket vurmaktadır (128). Ancak mevcut tedavi sürecinde, psikiyatristin ekibe dâhil edilmesi ve hazır bulunması, bu hastaların psikiyatrik tedaviyi kabul etmelerini kolaylaştırmaktadır (132).

Cilt hastalıklarının tedavi edilmesine ek olarak, hastanın kişilik özellikleri, eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıklar, ailevi durumu, mesleği, sosyal durumunun ele alınması ve bu alanlardaki sorunlara işaret edilmesi psikodermatolojik yaklaşımın tedavi planı içinde yer almalıdır (133). Psikodermatoloji alanında hastaların tanı ve tedavi süreci, psikiyatri ve dermatoloji hekimlerinin işbirliği içinde çalışmasını öngörür. Bu birlikteliğe bir gereklilikten daha ziyade zorunluluk olarak yaklaşılmalıdır. Psikiyatrist ekibin içinde yer almalıdır. Psikodermatolojik tedavi planı dâhilinde, deri hastalıklarını tedavisinin yanında psikososyal durumunun ele alınması ve bu alanlardaki sorunlara işaret edilmesi yer almalıdır. Mevcut alanda, ülkemizde

bilimsel çalışmaların artırılması ve psikodermatoloji birimleri oluşturulması bir gerekliliktir. Bu birimlere kazandırılacak işlevsellik hem dermatoloji hem psikiyatri alanına ciddi katkılar sağlayacaktır.

Bu alışmada HPV enfeksiyonlarının psikososyal açıdan hastayı ne derece etkilediğini saptamak, genital HPV enfeksiyonunun oluşturduğu dermatolojik lezyon suresinin hastalık ile ilişkisini, lezyonların sayısının hastalık ile ilişkisini, hastanın yaşının hastalıkla ilişkisini, hastanın mesleki durumunun hastalık ile ilişkisini, hastanın eğitim durumunun hastalık ile ilişkisini, hastanın medeni halinin hastalık ile ilişkisini ve hastanın var olan alışkanlıklarının (sigara/alkol/uyuşturucu madde) hastalık ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile psikiyatri uzmanından yardım aldık.

Çalışmamıza katılan genital HPV'li hastalara, STAI 1-2, Beck Depresyon öleği ve Eysenck Kişilik Envanteri testleri uygulandıktan sonra bu hastalar psikiyatri doktoruna yönlendirildi. Psikiyatri doktoru yapılan testleri değerlendirdikten sonra hastalarla birebir görüşüp muayenelerini yaptı. Psikolojik durumlarını saptamak için SCID 1-2 testlerini hastalara uyguladı. Elde edilen tüm veriler birleştirilip, istatistiksel olarak analiz edilerek hastalığın, hastaları psikososyal açıdan ne derecede etkilediğini saptamaya çalıştık. Aynı zamanda bu hastalarda majör bir psikiyatrik hastalık tablosunun olup olmadığını değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2.12.1. STAI (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanteri)

Durumluluk ve Sürekli kaygı seviyelerini saptamak amacıyla Spielberger ve diğ. tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir. STAI kısa ifadelerden oluşan bir öz değerlendirme anketidir. STAI ile değerlendirilen temel özellikler tedirginlik, gerginlik, sinirlilik ve endişe duygularıdır. STAI toplamda 40 maddeden oluşan iki ayrı ölçekten oluşmaktadır; durumluk kaygı leği (STAI Form Y-1) katılımcıların “şimdi” nasıl hissettiğini değerlendiren 20 ifadeden oluşurken sürekli kaygı leği (STAI Form Y-2) bireylerin genellikle nasıl hissettiklerini değerlendiren 20 ifadeden oluşmaktadır (14).

Durumluluk Kaygı ölçeği maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar yaşantıların şiddet derecesine göre, sürekli kaygı maddelerinde ifade edilen duygular ise sıklık derecesine göre 4'lü skalada işaretlenmesi beklenir. Her STAI maddesine 1'den 4'e kadar ağırlıklı bir puan verilebilir. Her ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişebilir ve puanın yüksek olması da kaygı seviyesinin yüksek olduğu bilgisini vermektedir. Sonuçların puanlaması elle veya bilgisayarda yapılabilir. Her iki ölçekten elde edilen puanlar kuramsal olarak 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygı seviyesini, küçük puan düşük kaygı seviyesini ifade eder. Puanlar yüzdelik sırasına göre yorumlanırken de aynı durum geçerlidir. Yani düşük yüzdelik sıra (1,5,10) kaygının az olduğunu gösterir. STAI durumluluk ve süreklilik puanları sınıflamasında; 36 puan altındakiler "kaygı yok", 37-42 puan arası alanlar "hafif kaygı" ve 42 puan ve üzeri olan olgularda "yüksek kaygı" olarak sınıflanmıştır (14). (EK 3-4'te STAI Y 1- 2 Form sunulmuştur.)

2.12.2. Beck Depresyon Ölçeği

Hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Anlaşılabilirliği uygulanan gruplara göre değişkenlik göstermektedir ve hastalar kendi başlarına doldururlar. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam 0-63 arasında değişir.

1-10: normal, 11-16: hafif ruhsal sıkıntı, 17-20: sınırda klinik depresyon, 21-30: orta depresyon, 31-40: ciddi depresyon, >40: çok ciddi depresyon olarak sınıflandırılmış olup, ölçeğin türkçe için geçerlik ve güvenirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir. 17 ve üzeri puanlama tıbbi destek alınmasını gerektirir (15). (EK 5'te Beck Depresyon Ölçeği formu sunulmuştur.)

Eysenck Kişilik Envanteri testinin 101 sorudan oluşması ve hastaların sorulan soruların cevaplarının yarısından fazlasına, eksik cevap vermesi yüzünden sağlıklı veri elde edilememesi sebebiyle, test sonuçlarını çalışmamızdan çıkartmak zorunda kaldık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Aralık 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, 3 aydan uzun süreli genital HPV enfeksiyonu olan toplam 77 erkek hasta alındı. Çalışmaya 3 aydan uzun süreli genital HPV enfeksiyonu olan ve çalışmaya katılma isteği olan erkek hastaların kabul edilmesi planlandı. Çalışmaya katılma isteği olmayan 3 aydan uzun süreli genital HPV enfeksiyonu olan erkek hastalar ise çalışma dışında tutuldu.

Çalışma öncesinde, yapılacak anket çalışması için yerel etik kurulunun 12 Kasım 2013 gün ve EĞT. ÖGT.:50687469-1491-2338-13/1648-2499 kararı ile onayı alındı. Hastaların önce lezyon sayıları (5'ten küçük ve 5'ten büyük) ve hastalığa dair anamnezi (yaşı, sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı, evli/ bekâr medeni durumu, tek eşli/çok eşli durumu, hayat kadınları ile ilişki öyküsü, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalığın süresi, hikâyesinde genital siğil varlığı, hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı, hikâyesinde CYBH varlığı, genital alan dışı siğil varlığı, beraberinde CYBH varlığı, daha önce tedavi alıp almadığı, psikolojik tedavi alıp almadığı, daha önceden psikolojik tedavi alıp almadığı) alındı. (EK 1'de Hasta Takip Formu sunulmuştur.)

Hastalığın yaşam kalitelerini ne kadar etkilediğinin değerlendirilmesi için, Öztürkcan ve diğ. geliştirdiği Dermatolojide Yaşam Kalitesi İndeksi'nin türkçe versiyon anket soruları hastalara verildi. Sorulara verilen cevapların puanları toplanarak, toplam DYKİ skoru hesaplandı. Ayrıca STAI 1-2, Beck Depresyon Ölçeği ve Eysenck Kişilik Envanteri testleri de çalışmamıza katılan genital HPV'li hastalara uygulandıktan sonra bu hastalar psikiyatri doktoruna yönlendirildi. Psikiyatri doktoru yapılan testleri değerlendirdikten sonra hastalarla birebir görüşüp muayenelerini yapıp, SCID 1-2 testlerini hastalara uyguladı.

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde istatistiksel analiz hesapları, SPSS for Windows 22.0 (Statistical Programme for Social

Sciences) programı ile yapıldı. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları ve ortancaları (min-max) verildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normallik testi sonucunda, gruplar arasındaki farklılık incelenirken, ikili gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Mann Whitney U Testi, ikiden fazla gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Kruskal Wallis H Testi kullanıldı.

Gruplar arası farklılık incelenirken: anlamlılık seviyesi olarak 0.05 kullanılmış olup, $p < 0.05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0.05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistik Değerleri

Bu araştırmaya 3 aydan uzun süreli 77 erkek genital HPV'li hasta katıldı. Yaşları 20-75 yaş arasında değişen bu hastaların yaş ortalamaları 37.68 ± 11.67 idi.

Bu popülasyonda en fazla katılım yaşı 24 (%7.8) olarak bulundu. Hastalara verilen sosyodemografik ankette medeni durumları için, evli ve bekâr seçenekleri vardı. Hastaların %39'u (n=30) bekâr iken, %61'i (n=47) evliydi. Hastalara verilen sosyodemografik ankette sigara, alkol ve uyuşturucu kullanıp kullanmadıkları soruldu. %70.1'i (n=54) sigara içtiğini belirtti. %42.9'u (n=33) alkol kullandığını belirtti. %2.6'sı (n=2) uyuşturucu kullandığını belirtti.

Hastalara verilen sosyodemografik ankette hayat kadınları ile daha önceden birliktelik yaşayıp yaşamadıkları ve çok eşli olup olmadıkları soruldu. %42.9'u (n=33) daha önceden hayat kadınları ile birlikte olduğunu, %57.1'i (n=44) olmadığını belirtti. %29.9'u (n=23) halen çok eşli olduğunu, %70.1'i (n=54) tek eşli olduğunu belirtti.

Hastalara verilen sosyodemografik ankette eğitim düzeyleri ve çalışma durumları soruldu. Eğitim durumları için en az lise mezunu ve liseden az şıkları vardı. 77 kişilik çalışma grubu içinde %98.27 (n=76) en az lise mezunu olup, grubun %75.3'ü (n=58) çalışırken, %24.7'si (n=19) çalışmamaktaydı.

SOSYODEMOGRAFİK DEĞERLER

Tablo 4.1.1

Yaş Aralığı

	Yaş aralığı	Ortalama	N
Yaş	20-75	37.68±11.67	77

Tablo 4.1.2

Sigara Kullanımı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Sigara kullanıyor	54	70.1	70.1	70.1
Sigara kullanmıyor	23	29.9	29.9	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.3

Uyusturucu Kullanımı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Uyusturucu kullanıyor	2	2.6	2.6	2.6
Uyusturucu kullanmıyor	75	97.4	97.4	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.4

Alkol Kullanımı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Alkol kullanıyor	33	42.9	42.9	42.9
Alkol kullanmıyor	44	57.1	57.1	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.5

Hayat Kadını ile Birliktelik

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Hayat kadını ile birliktelik var	33	42.9	42.9	42.9
Hayat kadını ile birliktelik yok	44	57.1	57.1	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.6

Bekâr/ Evli

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Bekâr	30	39.0	39.0	39.0
Evli	47	61.0	61.0	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.7

Çok Eşli/Tek Eşli

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Çok eşli	23	29.9	29.9	29.9
Tek eşli	54	70.1	70.1	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.8

Eğitim Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Liseden az	1	1.3	1.3	1.3
En az lise	76	98.7	98.7	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.9

Çalışma Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Çalışmıyor	19	24.7	24.7	24.7
Çalışıyor	58	75.3	75.3	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Hikâyesinde daha önceden çıkan genital siğil mevcut olup, tedavi olmuş olan hasta yüzdesi %10.4 (n=8) idi. Daha önceden genital alan dışı siğil olan hasta yüzdesi %27.3 (n=21) olarak saptandı. 1 Hastada ek olarak genital alan dışı siğil varlığı tespit edildi. Hastalara herhangi bir CYBH (Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık) eşlik etmez iken, %2.6'sının (n=2) hikâyesinde CYBH öyküsü olduğu belirlendi.

Tablo 4.1.10

Hikâyesinde Genital Siğil

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Var	8	10.4	10.4	10.4
Yok	69	89.6	89.6	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.11

Hikâyesinde Genital Alan Dışı Siğil

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Yok	56	72.7	72.7	72.7
Var	21	27.3	27.3	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.12

Halen Genital Alan Dışı Siğil Varlığı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Var	1	1.3	1.3	1.3
Yok	76	98.7	98.7	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.13

Cinsel Yolla Bulasan Hastalık (CYBH)

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Yok	77	100.0	100.0	100.0

Tablo 4.1.14

Hikâyesinde Cinsel Yolla Bulasan Hastalık (CYBH)

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Var	2	2.6	2.6	2.6
Yok	75	97.4	97.4	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Hastalık süresi ortalaması 9.74 ± 7.76 ay olarak saptanırken en düşük değer 3 ay, en yüksek değer 48 ay olarak saptandı. Hastaların %66.2'sinde

(n=51) lezyon sayısı >5 iken, %33.8'inde (n=26) lezyon sayısı <5 olarak saptandı. Hastaların % 88.3'ü (n=68) tedavi almalarına rağmen şikâyetlerinin devam ettiğini belirtti.

Tablo 4.1.15

Hastalık Süresi

	Ay aralığı	Ortalama	N
Hastalık süresi	3-48	9.74±7.76	77

Tablo 4.1.16

Lezyon Sayısı

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
5'den fazla	51	66.2	66.2	66.2
5'den az	26	33.8	33.8	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.17

Tedavi Alma Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Evet	68	88.3	88.3	88.3
Hayır	9	11.7	11.7	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Hastaların %7.8'nin psikiyatriste giderek tedavi aldığı ve %9.1'nin daha önceden psikiyatriste giderek tedavi aldığı saptandı. Psikiyatri uzmanı tarafından uygulanan SCID 1-2 testi sonucunda ve birebir konuşma sonucu yapılan değerlendirmede %18.2 hastanın ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde bozulmuş olduğu saptandı.

Tablo 4.1.18

Psikiyatrik Tedavi Alma Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Alıyor	6	7.8	7.8	7.8
Almıyor	71	92.2	92.2	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.19

Hikâyesinde Psikiyatrik Tedavi Alma Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Almış	7	9.1	9.1	9.1
Almamış	70	90.9	90.9	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.20

Ruhsal Durumu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Tedavi Gerekli	14	18.2	18.2	18.2
Normal	63	81.8	81.8	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Hastalara yapılan anket değerlendirmelerinde; DYKİ skoru ortalaması 4.58 ± 4.42 olup en düşük değer 0 iken en yüksek değer 16 idi. Bu sonuca göre hastalar, genel olarak son bir haftadan beri hastalıklarının yaşam kaliteleri üzerinde yarattığı etkiye göre az etkilenmiş olarak sınıflandırılmışlardır. Genel dağılıma göre ise hastaların %32.5'nin (n=25) etkilenmediği, %33.8'nin (n=26) az etkilendiği, %20.8'nin (n=16) orta büyük etkilendiği ve %13'nün (n=10) çok büyük etkilendiği saptandı.

STAI-1 skoru ortalaması 41.74 ± 11.77 olup, en düşük değer 20 iken en yüksek değer 66 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak anlık durumlarına göre hafif kaygılı olarak sınıflandırılmışlardır. Anlık durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %27.3'nün (n=21) kaygılı olmadığı, %23.4'nün (n=18) hafif kaygılı olduğu ve %49.4'nün (n=38) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı.

STAI-2 skoru ortalaması 42.69 ± 9.71 olup, en düşük değer 20 iken en yüksek değer 61 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak sürekli durumlarına göre yüksek kaygılı olarak sınıflandırılmışlardır. Sürekli durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %26.0'nın (n=20) kaygılı olmadığı, %22.1'nin (n=17) hafif kaygılı olduğu ve %51.9'nun (n=40) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı.

Beck Depresyon Ölçeği skoru ortalaması 16.43 ± 11.92 olup en düşük değer 0 iken en yüksek değer 49 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak

hafif ruhsal sıkıntılı şeklinde sınıflandırılmışlardır. Genel dağılıma göre ise hastaların %48.1'nin (n=37) normal sınırlarda olduğu, %9.1'nin (n=7) hafif ruhsal sıkıntıda olduğu, %1.3'nün (n=1) sınırda klinik depresyonda olduğu, %35.1'nin (n=27) orta derecede depresyonda olduğu ve %6.5'nin (n=5) çok ciddi depresyonda olduğu saptandı. Beck Depresyon Ölçeği skoru >17 baz alındığında hastaların %42.9'nun depresif belirtiler yönünden tıbbi destek alamaları gerektiği saptandı.

Tablo 4.1.21

DYKİ Ortalaması

	Değer aralığı	Ortalama	N
DYKİ	0-16	4.58±4.42	77

Tablo 4.1.22

DYKİ Grupları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Etkilenmemiş	25	32.5	32.5	32.5
Az etki	26	33.8	33.8	66.2
Orta etki	16	20.8	20.8	87.0
Çok etki	10	13.0	13.0	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.23

STAI-1 Ortalaması

	Değer aralığı	Ortalama	N
STAI-1	20-66	41.74±11.77	77

Tablo 4.1.24

STAI-1 Grupları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Kaygı yok	21	27.3	27.3	27.3
Hafif Kaygılı	18	23.4	23.4	50.6
Yüksek Kaygılı	38	49.4	49.4	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.25

STAI -2 Ortalaması

	Değer aralığı	Ortalama	N
STAI-2	20-61	42.69±9.71	77

Tablo 4.1.26

STAI-2 Grupları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Kaygı yok	20	26.0	26.0	26.0
Hafif Kaygılı	17	22.1	22.1	48.1
Yüksek Kaygılı	40	51.9	51.9	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.27.

Beck Depresyon Ölçeği Ortalaması

	Değer aralığı	Ortalama	N
Beck depresyon ölçeği	0-49	16.43±11.92	77

Tablo 4.1.28

Beck Depresyon Ölçeği
Tıbbi Destek Alma Gerekliliği Değerlendirmesi

Beck depresyon ölçeği Tıbbi Destek Alma Gerekliliği	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
<17	44	57.1	57.1	57.1
>17	33	42.9	42.9	100.0
Total	77	100.0	100.0	

Tablo 4.1.29

Beck Depresyon Ölçeği Grupları

	Sıklık	Yüzde	Geçerli Yüzde	Artan Yüzde
Normal	37	48.1	48.1	48.1
Hafif Ruhsal Sıkıntı	7	9.1	9.1	57.1
Sınırdaki Klinik Depresyon	1	1.3	1.3	58.4
Orta Derecede Depresyon	27	35.1	35.1	93.5
Çok Ciddi Depresyon	5	6.5	6.5	100.0
Total	77	100.0	100.0	

4.2 Gruplar Arasındaki Farklılıkların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Tüm grupların birbirleri ile karşılaştırmaları sonucunda;

Ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranı, hikâyesinde genital siğil varlığı saptanan hastaların, saptanmayanlara göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0.001$).

Tam tersi bir şekilde, ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranı, hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı saptanan hastaların, saptanmayanlara göre daha az olduğu saptandı ($p=0.006$).

Ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranı, lezyon sayısı >5 olanların lezyon sayısı <5 olan hastalara göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0.02$).

Ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranı, daha önceden herhangi bir neden ile psikiyatrik tedavi alan hastaların, psikiyatrik tedavi almayanlara göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0.005$).

Hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı olmuş hastalarda, 5'den büyük lezyon sayısı oranının 5'den küçük lezyon sayısına göre daha fazla olduğu saptandı ($p=0.027$).

Lezyon sayısı >5 olan hastaların, lezyon sayısı <5 olan hastalara göre, lezyon sürelerinin daha uzun olduğu saptandı ($p=0.00048$).

Daha önceden herhangi bir neden ile psikiyatrik tedavi alan hastaların psikiyatrik tedavi almayanlara göre, lezyon sayısının >5 olması oranının daha fazla olduğu saptandı ($p=0.048$).

Hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı olan hastaların olmayan hastalara göre, var olan lezyon sürelerinin daha uzun olduğu saptandı ($p=0.06$).

Hastalarda var olan lezyon süresi arttıkça, DYKİ puanlarının azaldığını saptandı ($p=0.005$).

Çok eşli olan hastaların tek eşli hastalara göre, Beck Depresyon Ölçeği değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.032$).

Hikâyesinde genital alan dışı siğil olan hastaların, olmayan hastalara göre, STAI-2 ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.015$).

STAI-1 ile DYKİ skorlarının, hastalara göre yükselme oranlarının birbirine yakın olduğu saptandı ($p=0.043$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan; biyolojik, psikolojik ve sosyal özellikleri olan bir varlıktır. Bu özelliklerinin herhangi birinde gelişen bir sorun, diğerlerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Ruhumuz, beyin aracılığı ile vücudumuzla hatta cildimizle haberleşir (134). Deri, insan bedenini ve bedenin iç boşluklarını saran, önemli fonksiyonları olan estetik bir örtüdür. Bu örtü, beden sağlığımızın olduğu kadar ruhsal durumumuzun da yansımasıdır.

Derinin işlevselliğinin bir diğer önemi ise çevreyle iletişimi, haberleşmeyi ve sosyalleşmeyi sağlamasıdır (135,136). Deri esas görevi olan korumanın yanında, duygusal uyarılara cevap verme, kişinin kendine özel görünümünü oluşturma ve öz güvenini sağlama gibi pek çok önemli özelliğe daha sahiptir (137). Somatik hastalıkların temelinde yatan esas neden gibi, dermatolojik hastalıkların çoğunda da psikolojik faktörler önemli rol oynamaktadır. İnsanın, günümüzde dahi tam olarak çözümlenememiş, genetik ve çevresel faktörlerce tayin edilen, strese duyarlı birçok organı vardır. Bireyin iç dünyasındaki olumsuzluklar deriyi etkiler. Deride oluşan hastalıklar, bireyin ruhsal yapısını birincil derecede etkilemektedir (138). Bu nedenle birey, duygularını, kaygılarını, çatışmalarını, psikolojik ihtiyaçlarını, çevreyle iletişimin gereği olarak, diğer organlarının yanı sıra, deri yoluyla da göstermektedir (139).

Ruh ve deri arasındaki ilişki karmaşıktır. Bu ilişkinin, nöroendokrin ve immün sistemler ve bu sistemlerden salgılanan, nöropeptid veya nörohormonlar aracılığıyla sağlandığı düşünülmektedir. Derinin beyinle ilişkisi embriyolojik döneme kadar uzanır; her ikisi de ektodermden köken alır, aynı hormonlar ve nörotransmitterlerden etkilenir (140). Merkezi sinir sistemi, deri ile direkt (afferent sinir lifleri ve hormonlar) veya indirekt (adrenal bezler ve immün hücreler) olarak bağlantı halindedir. Çeşitli dermatolojik ve psikiyatrik hastalıkların seyri sırasında bu sistemin dengesi değişmekte veya bozulmaktadır (141).

Stres altında verilen ve dolayısıyla kişiden kişiye farklılık gösteren biyolojik cevaplar gösteriyor ki, stres sonucu vazo aktif peptidler, sitokinler ve

çeşitli mediyatörler salınmakta, immün sistemin etkilenmesi sonucunda enflamasyon gelişmektedir. Endokrin, immün ve sinir sistemlerinin aralarında karmaşık bir ilişki olduğu gösterilmiştir (142). Vücut, homeostatik dengeyi tehdit eden içsel ya da dıştan stres oluşturan faktöre, hayatı koruma içgüdüsü ile tepki verir. Stresle oluşan ve gelişen bu reaksiyon, ya savaş ya da kaçış şeklinde olur. Bir çeşit, tehditlere uyum sağlama süreci olarak da değerlendirilebilecek bu dönem, akut tehlikeler için yararlıyken; devamlı hale gelmesi, yorgunluk, bitkinlik, gerginlik ve sonunda da hastalık gelişimine sebep olabilir. Kısa süreli tehditler immüniteyi güçlendirir. Düşük şiddette olan, uzun süreli stres ve depresyon gibi duygusal gel gitler, bağışıklık sistemini zayıflatarak pek çok hastalıkla birlikte deri hastalıklarına, enfeksiyonlara hatta malignansilere yatkınlığı arttırabilir. Burada aktifleşen esas mekanizma, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez zinciridir. Psikosomatik belirtiler, daha çok otonom sinir sistemi ile innerve olan organlarda ortaya çıkmaktadır (143).

Yapılan çalışmalar, yatarak tedavi edilen dermatoloji hastalarında yaklaşık olarak %60, ayaktan takip edilen hastalarda ise %30 oranında psikolojik bozuklukların bulunduğu tespit edilmiştir. Dermatolojik hastalıkların, kozmetik bir kaygıya yol açmasıyla birlikte, yarattıkları psikopatolojik problemler, bireyin, ailesini ve sosyal çevresini olumsuz yönde etkileyerek hayat kalitesini bozduğu bildirilmiştir (144).

Deri hastalıklarında belirginleşen şekil bozuklukları, ruhsal etkilenmeyi oluşturan en önemli bir kaygı faktörüdür. Bu etkinin yansıması, bireyin benlik algısı ve çevreyle ilişkisi ile yakından ilgilidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, sosyokültürel durumu, lezyonların yeri ve doğası diğer önemli değişkenlerdir. Lezyon ne kadar küçük olursa olsun, yarattığı ruhsal tepki beklenenden farklı olabilir. Gelişen bu durumun, altta yatan psikopatolojinin büyüklüğü ile ilgili olduğu bildirilmiştir (145).

Deri hastalıklarının geneli ölümcül olmamakla beraber, yaşam kalitesini bozmakta ve hastaların çoğunda psikolojik, sosyal, ekonomik bir yıkıma yol açmaktadır. Sosyal çevresinde kendi iç dünyasına hapsedildiğini düşünen hastaların bir kısmı bu durumu kabullenirken, bazılarında ise ciddi

uyum güçlükleri, depresyon, anksiyete, sosyal fobi gibi ruhsal bozuklukların ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (146).

Çalışmamız genital HPV'li erkek hastaların psikososyal etkilenimlerinin değerlendirmesi nedeni ile bir ilktir. Bu çalışmaya benzer az sayıda çalışma mevcut olup, genital HPV'nin kadınlar üzerindeki psikolojik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan DYKİ ve Beck Depresyon Ölçeği testleri bir ilk olup, ayrıca bu çalışma, hastaların ruhsal durumunu değerlendirmek için psikiyatri uzmanına konsültasyonunun yapılması açısından da bir ilktir.

Bu çalışmada, hikâyesinde genital siğil varlığı saptanan hastaların saptanmayan hastalara göre, ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranının daha fazla olduğu saptandı. Bu durum genital HPV enfeksiyonun zaman geçtikçe, yapılan tedavilere dirençli olması ve geçen sürede hastanın hastalığın ciddiyetini anlaması sonucunda hastanın etkilenebilirlik düzeyinin daha fazla olabileceği şeklinde açıklanabilir.

Bunun aksine, hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı saptanan hastaların ise saptanmayan hastalara göre, ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranının daha az olduğu saptandı. Bu sonuç genital alan dışında çıkan siğillerin önemsenmediğini, benzer siğillerin genital alanda çıkması durumunda ise, hastanın durumu genital alan dışında çıkan siğil gibi nitelendirmesi sonucu, genital bölgede yeni gelişen lezyonları önemsemeyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Lezyon sayısı >5 olan hastaların lezyon sayısı <5 olan hastalara göre, ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranının daha fazla olduğu saptandı. Bu sonuç lezyonun yaygınlığının artış göstermesinin hastaları endişeye sevk ederek, hastaların kaygı ve streslerini artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Daha önceden herhangi bir neden ile psikiyatrik tedavi alan hastaların psikiyatrik tedavi almayan hastalara göre, ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde kötüleşmesi oranının daha fazla olduğu saptandı. Dolayısıyla ruhsal durumu daha önceden bozulmuş olan hastaların, yeni bir problemle

karşılaştıklarında, bu problemten daha fazla etkilenebileceği yorumunu çıkardık.

Hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı olmuş hastalarda, 5'den büyük lezyon sayısı oranının 5'den küçük lezyon sayısına göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durum, vücudunun herhangi bir yerinde, çıkan siğilin otoinokülasyon yolu ile yayılarak genital bölgede oluşabileceğini ve hastanın bağışıklık sisteminin bu durumu tolere edemediği için lezyon sayısının genital bölgede daha yaygın olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Lezyon sayısı >5 olan hastaların lezyon sayısı <5 olan hastalara göre, lezyon sürelerinin daha uzun olduğu tespit edildi. Bu sonuca bakılarak lezyon yaygınlığı ne kadar fazla ise, hastalığın o kadar dirençli olması ve bu durumla orantılı bir şekilde, dirençli lezyonların lezyon süresinin daha uzun olabileceği şeklinde düşünülebilir.

Daha önceden herhangi bir neden ile psikiyatrik tedavi alan hastaların psikiyatrik tedavi almayan hastalara göre, lezyon sayısının >5 olması oranının daha fazla olduğu tespit edildi. Bu sonuç depresyona yatkınlığı olan hastalarda, hastalığın getirdiği stresin daha fazla olabileceği ve stres ne kadar fazla ise hastalığında o kadar yaygınlaşabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı olanların olmayan hastalara göre, var olan lezyon süresinin daha uzun olduğu tespit edildi. Bu sonuca göre HPV enfeksiyonuna yatkınlığı olan hastaların bağışıklık sisteminin, bu enfeksiyon ile baş etmesinin daha uzun sürebileceği şeklinde düşünülebilir.

Var olan lezyon süresi arttıkça, DYKİ puanlarının azaldığı tespit edildi. Bu şekildeki ters orantı sonucunda, hastanın hastalık ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmaması ya da zaman geçtikçe hastalıkla yaşamaya alışabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çok eşli olan hastaların tek eşli hastalara göre, Beck depresyon ölçeği değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuç, depresyonun bir kaçış şeklinde, hastayı çok eşliliğe sürükleyebileceği ya da çok eşliliğin kendisinin başlıca bir stres durumu oluşturarak, hastayı depresyona sürükleyebileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Hikâyesinde genital alan dışı siğil olan hastaların olmayan hastalara göre, STAI-2 ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuca göre, daha önceden hastanın vücudunun genital alan dışında siğil ile tanışmasının, STAI-2 anketinin genel kaygı anksiyete durumunu ölçtüğü düşünülürse, hastaların zaman geçtikçe kaygılarını arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

STAI-1 ile DYKİ skorlarının hastalara göre yükselme oranlarının birbirleri ile orantılı olduğu tespit edildi. Bu sonuç için STAI-1 ölçeğinin anlık kaygı anksiyete durumunu değerlendirildiğini ve DYKİ anketinin de hastalığın hasta üzerindeki son bir haftadaki etkilerini değerlendirdiğini düşünürsek, hastalar üzerinde yapılan bu testlerin orantılı bir şekilde yükselmesi beklenen bir durumdur.

Genital HPV'li hastalar ile ilgili yaptığımız literatür taramasında lezyon yaygınlığının dercesini ve lezyon süresinin uzunluğunu belirleyen herhangi bir literatür ile karşılaşmadık. Bu yüzde lezyon sayısının yaygınlığını >5 adet olarak ve lezyon süresinin uzun süreli olmasının göstergesini ise >3 ay olarak kendimiz belirledik.

Lezyon sayısının ve süresinin fazlalığının, hastanın sigara, uyuşturucu ve alkol gibi alışkanlıklarının, hasta üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerini yapılan testler ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortaya çıkacağını düşünmemize rağmen, elde edilen veriler bizim düşüncemizi destekler nitelikte anlamlı değildi. Bunun nedenini hastaların anket sonuçlarına göre değerlendirilmesini kontrol grubu oluşturulmadığı için karşılaştırma fırsatı bulamamıza bağladık.

Eysenck Kişilik Envanteri testinin 101 sorudan oluşması ve hastaların sorulan soruların cevaplarının yarısından fazlasına, eksik cevap vermesi yüzünden sağlıklı veri elde edilememesi sebebiyle, test sonuçlarını çalışmamızdan çıkartmak zorunda kaldık.

Genital HPV'li hastaların yaşam kalitesini ve psikolojik durumlarını araştıran az sayıda çalışma vardır. Mevcut çalışmalarda da genelde DYKİ dışında yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan biri olan F. Ferenidou ve diğ. yaptığı genital HPV tanısı almış 51 kadına yapılan anket çalışmasında;

hastaların sosyodemografik durumları, hastalığı ne kadar tanıdıkları, hastalığın tanısı konduktan sonra anksiyete yapıp yapmadıkları, strese girme, kendinden utanma, kızgınlık, suçluluk gibi duyguları ve seksüel isteklerinin azalıp azalmadığı sorgulanmış olup, hastaların çoğunluğunun anksiyete yaptıkları ve yarısına yakının strese girme, kendinden utanma, kızgınlık, suçluluk gibi duygular hissettikleri ve seksüel isteklerinin azaldığı saptanmıştır (14).

E. Maissi ve diğ. yaptığı çalışmada ise servikal smear test sonucu borderline ya da hafif diskeratoz saptanan bayan hastalara (n=536) ve smear sonucu normal olan kontrol grubuna (n=331) STAI-1 testi, 12 maddelik genel sağlık anketi ve yedi nokta değerlendirme ölçeği kullanılmış olup borderline yada hafif diskeratoz saptanan bayanların daha anksiyeteli ve daha stresli oldukları saptanmıştır (15). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla kısmen uyuşmakla birlikte farklı yaşam kalite testleri kullanıldığı için tam bir karşılaştırma yapmak zordur.

SONUÇ

Bu çalışmada 3 aydan uzun süreli 77 genital HPV'li erkek hastanın cevaplandığı testlerin istatistiksel sonuçlarına göre; DYKİ skoru ortalaması 4.58 ± 4.42 olup en düşük değer 0 iken en yüksek değer 16 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak son bir haftadan beri hastalıklarının yaşam kaliteleri üzerinde yarattığı etkiye göre az etkilenmiş olarak sınıflandırılmışlardır. Genel dağılıma göre ise hastaların %32.5'nin (n=25) etkilenmediği, %33.8'nin (n=26) az etkilendiği, %20.8'nin (n=16) orta büyük etkilendiği ve %13'nün (n=10) çok büyük etkilendiği saptandı.

STAI-1 skoru ortalaması 41.74 ± 11.77 olup, en düşük değer 20 iken en yüksek değer 66 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak anlık durumlarına göre hafif kaygılı olarak sınıflandırılmışlardır. Anlık durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %27.3'nün (n=21) kaygılı olmadığı, %23.4'nün (n=18) hafif kaygılı olduğu ve %49.4'nün (n=38) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı.

STAI-2 skoru ortalaması 42.69 ± 9.71 olup, en düşük değer 20 iken en yüksek değer 61 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak sürekli durumlarına göre yüksek kaygılı olarak sınıflandırılmışlardır. Sürekli durumlarının genel dağılımına göre ise hastaların %26.0'nın (n=20) kaygılı olmadığı, %22.1'nin (n=17) hafif kaygılı olduğu ve %51.9'nun (n=40) yüksek derecede kaygılı olduğu saptandı.

Beck Depresyon Ölçeği skoru ortalaması 16.43 ± 11.92 olup en düşük değer 0 iken en yüksek değer 49 idi. Bu sonuca göre hastalar genel olarak hafif ruhsal sıkıntılı sınıflandırılmışlardır. Genel dağılıma göre ise hastaların %48.1'nin (n=37) normal sınırlarda olduğu, %9.1'nin (n=7) hafif ruhsal sıkıntıda olduğu, %1.3'nün (n=1) sınırda klinik depresyonda olduğu, %35.1'nin (n=27) orta dercede depresyonda olduğu ve %6.5'nin (n=5) çok ciddi depresyonda olduğu saptandı. Beck Depresyon Ölçeği skoru >17 baz alındığında hastaların %42.9'nun depresif belirtiler yönünden tıbbi destek alamaları gerektiği saptandı.

Psikiyatri uzmanı tarafından uygulanan SCID 1-2 testi sonucunda ve birebir konuşma sonucu yapılan değerlendirmede %18.2 (n=14) hastanın ruh sağlıklarının tedavi gerektirir düzeyde bozulmuş olduğu saptandı.

Dermatoloji hastalarının yaşam kalitelerinin artırılması için, hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerinin önemli olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada, dermatoloji polikliniğine başvuran 3 aydan uzun süreli 77 genital HPV'li erkek hastanın, anksiyete ve depresyon insidansı ölçülmüş olup, lezyon sayısı, lezyon süresi, hikâyesinde genital siğil varlığı, hikâyesinde genital alan dışı siğil varlığı, daha önceden aldığı psikiyatrik tedaviler ve daha önceden var olan psikiyatrik hastalıklar gibi değişkenlerin hasta psikolojisi üzerinde etkisi dikkat çekmiştir. Daha geniş hasta grubu içeren, hem erkek hem kadınların oluşturduğu ve kontrol gruplarının da eklendiği çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi faydalı olacaktır. Deri hastalıklarında belirtiler görünür olduğu için, bu durumun hastalarda yalnızlık ve dışlanmışlık duygusu yaratabileceğinden, bu tür bir hastayla iletişim kurulurken, hastaya sevgi ve şefkatle dokunabilme ve hastalıktan etkilenme yüzünden, yaşam kalitelerinin azaldığı düşünülen hastaları psikiyatri uzmanına konsülte edebilme, hastanın olumsuz duygularını gidermek açısından çok yararlıdır. 3 aydan uzun süreli genital HPV'li hastalar, psikososyal açıdan negatif etkilenmektedir. Bu hastaların tedavisinde başarıya ulaşmak isteyen hekim, çok daha duyarlı bir şekilde, sevgi, şefkat ve sabırla yaklaşmalı ve gerektiğinde psikiyatri uzmanından destek almalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Doorbar J., Molecular Biology Of Human Papillomavirus Infection And Cervical Cancer, Clin Science, London, 2006; 110:5:525-41.
2. Weinstock H., Berman S., Cates W.Jr., Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence And Prevalence Estimates 2000, Perspect Sex Reprod Health, 2004; 36:6-10.
3. Gerberding J.L., Report To Congress: Prevention Of Genital Human Papillomavirus Infection, GA: Centers For Disease Control And Prevention, Atlanta, 2004; 5:110-9.
4. Chesson H.W., Blandford J.M., Gift T.L., Tao G., Irwin K.L., The Estimated Direct Medical Cost Of Sexually Transmitted Diseases Among American Youth 2000, Perspect Sex Reprod Health, 2004; 36:11-19.
5. Scheurer M.E., Tortolero G., Adler K., Human Papillomavirus Infection: Biology, Epidemiology, And Prevention. Int. J. Gynecol Cancer, 2005; 15:727-46.
6. Clifford G.M., Gallus S., Herrero R., Munoz N., Snijders P.J., Vaccarella S., Worldwide Distribution Of Human Papillomavirus Types in Cytologically Normal Women in The International Agency For Research On Cancer HPV Prevalence Surveys: A Pooled Analysis, Lancet, 2005; 366:991-8.
7. Yarkin F., Chauvin S., Konomi N., Wang W., Mo R., Bauchman G., Diaz A., Burstein D., Szporn A., Hauptman E., Zhang D.Y., Detection Of HPV DNA in Cervical Specimens Collected in Cytologic Solution By Ligation-Dependent PCR, Acta Cytol, 2003; 47:3:450-6.
8. Gunter J., Genital And Perianal Warts: New Treatment Opportunities For Human Papillomavirus Infection, Am J. Obstet Gynecol, 2003; 189:3-11.
9. Monk B.J., Tewari K.S., The Spectrum And Clinical Sequelae of Human Papillomavirus Infection, Gynecologic Oncolog, 2007; 107:6-13.
10. Finlay A.Y., Khan G.K., Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A Simple Practical Measure for Routine Clinical Use, Clin Exp Dermatol, 1994; 19:10.

11. Loo W.J., Diba V., Chawla M., Finlay A.Y., Dermatology Life Quality Index: influence Of An Illustrated Version, Br J Dermatol, 2003; 148:279-84.
12. Oztürkcan S., Ermertcan A.T., Eser E., Sahin M.T., Cross Validation Of The Turkish Version Of Dermatology Life Quality Index, Int J Dermatol, 2006; 45:1300-7.
13. Acıöz E., Gökdemir G., Köşlü A., Dermatolojide Yaşam Kalitesi, Türkderm 2003; 37:16-23.
14. Lecompte A., Öner N., Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Türkçe'ye Adaptasyon ve Standardizasyonu ile İlgili Bir Çalışma, IX. Milli Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Çalışmaları 1975, 457-62.
15. Hisli N., Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma, Psikoloji Dergisi, 1988; 6:118-122.
16. Ferenidou F., Salakos N., Vaidakis N., Paltoglou G., Bakalianou K., Papadimitriou G., Creatsas G., The impact Of HPV Diagnosis On Women's Sexual And Mental Health: Preliminary Findings, Clin Exp Obstet Gynecol, 2012; 39:1:79-82.
17. Maissi E., Marteau T.M., Hankins M., Moss S., Legood R., Gray A., Psychological Impact Of Human Papillomavirus Testing in Women with Borderline Or Mildly Dyskaryotic Cervical Smear Test Results: Cross Sectional Questionnaire Study, British Medical Journal, 2004, 328:7451:1293.
18. Löning M., Gissmann L., Diedrich K., Human Papillomavirus And Cervical Cancer, Dtsch Arztebl, 2007; 104:41:2806–10.
19. Zur Hausen H., Papillomaviruses To Vaccination And Beyond, Biochemistry, Moscow, 2008; 73:5:498-503.
20. Garcea R.L., DiMaio D., The Papillomaviruses, Springer Science Business Media, 2007; 38-45.
21. Strauss M.J., Shaw E.W., Crystalline Virus-Like Particles From Skin Papillomas Characterized By Inclusion Bodies, Proc Soc Exp Biol, 1972; 46-50.
22. Clifford G.M., Smith J.S., Franceschi S., Comparison Of HPV Type Distribution in High-grade Cervical Lesions And Cervical Cancer: A Metaanalysis, Br. J. Cancer, 2003; 89:101–5.

23. Villiers E.M., Claude F., Thomas R., Classification Of Papillomaviruses, *Journal Of Clinical Virology*, 2004; 324:17–27.
24. Hans Ulrich B., Itzel E., Calleja Macias S., Terence D., Genome Variation Of Human Papillomavirus Types: Phylogenetic And Medical Implications, *Int. J. Cancer*, 2006; 118:1071-6.
25. Sanclemente G., Gill DK., Human Papillomavirus Molecular Biology And Pathogenesis, *Jeadv*, 2002; 16:231-40.
26. Heilmann V., Kreienberg R., Molecular Biology Of Cervical Cancer And Its Precursors, *Current Science Inc*, 2002; 2:27-33.
27. Christy M., Laimonis A., Human Papillomaviruses: Basic Mechanisms Of Pathogenesis And Oncogenicity, *Rev. Med. Virology*, 2006; 16:83–97.
28. John T., Laurie K., Thomas B.S., Kenneth R., Shroyer M.D., Human Papillomavirus: Molecular And Cytologic/Histologic Aspects Related To Cervical Intraepithelial Neoplasia And Carcinoma, *Human Pathology*, 2008; 39:154-66.
29. Burd E.M., Human Papillomavirus And Cervical Cancer, *Clinical Microbiology Reviews*, 2003; 16:1-17.
30. Finnen R.L., Erickson K.D., Chen X.S., Garcea R.L., Interactions Between Papillomavirus L1 and L2 Capsid Proteins, *J Virology*, 2003; 77:8:4818-26.
31. Pereira R., Hitzeroth I.I., Rybicki E.P. Insights Into The Role And Function Of L2, The Minor Capsid Protein Of Papillomaviruses, *Arch Virol*, 2009; 154:2:187-97.
32. Milde L.K., Riethdorf S., Löning T., Association Of Human Papillomavirus Infection with Carcinoma Of The Cervix Uteri And Its Precursor Lesions: The Oretical And Practicalimplications, *Virchows Arch*, 2000; 437:227-33.
33. Bosch F.X., De Sanjose S., Castellsague X.. Understanding The Origin Of Cervical Cancer, *The Health Professional's HPV Handbook*, UK; Taylor and Francis Group, 2004; 41-54.
34. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N., HPV: From Infection To Cancer, *Biochem Soc Trans*, 2007; 35:1456-60.
35. Doorbar J., The Papillomavirus Life Cycle. *Journal Of Clinical Virology*, 2005; 32:7–15.

36. Modis Y., Trus B.L., Harrison S.C., Atomic Model Of The Papillomavirus Capsid, *EMBO J*, 2002; 21:4754-62.
37. Trus B.L., Roden R.B., Greenstone H.L., Vrhel M., Schiller J.T., Booy F.P., Novel Structural Features Of Bovine Papillomavirus Capsid Revealed By A Three Dimensional Reconstruction To 9A Resolution, *Nat. Struct. Biol.*, 1997; 4:413–20.
38. Day P.M., Baker C.C., Lowy D.R., Schiller J.T., Establishment Of Papillomavirus Infection Is Enhanced By Promyelocytic Leukemia Protein (PML) Expression, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2004; 101:14252-7.
39. Day P.M., Lowy D.R., Schiller J.T., Papillomaviruses Infect Cells Via A Clathrin-Dependent Pathway. *J Virology*, 2003; 307:1-11.
40. Zur Hausen H., Papillomaviruses And Cancer: From Basic Studies To Clinical Application, *Nature Reviews Cancer*, 2002; 2:342-50.
41. Christensen N.D., Cladel N.M., Reed C.A., Han R., Rabbit Oral Papillomavirus Complete Genome Sequence And Immunity Following Genital Infection. *J Virology*, 2000; 269:451-61
42. Stacey S.N., Jordan D., Williamson A.J., Brown M., Coote J.H., Arrand J.R., Leaky Scanning Is The Predominant Mechanism For Translation Of Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein From E6/E7 Bicistronic mRNA. *J Virology*, 2000; 74:7284-97.
43. Thomas M., Laura R., Hepner K., Oncogenic Human Papillomavirus E6 Proteins Target The MAGI-2 and MAGI-3 Proteins For Degradation, *Oncogene*, 2002; 21:5088-96.
44. Peh W.L., Middleton K., Christensen N., Life Cycle Heterogeneity in Animal Models Of HumanP-associated Disease, *J. Virology*, 2002; 76:10401-16.
45. Bodily J.M., Meyers C., Genetic Analysis Of The Human Papillomavirus Type 31 Differentiation Dependent Late Promoter, *J. Virology*, 2005; 79:3309-21.
46. Middleton K., Peh W., Southern S.A., Organisation Of The Human Papillomavirus Productive Cycle During Neoplastic Progression Provides A Basis For The Selection Of Diagnostic Markers, *J. Virology*, 2003; 77:10186-201.

47. Moscufo N., Sverdrup F., Breiding D.E., Androphy E.J., Two Distinct Regions Of The BPV1 E1 Replication Protein Interact with The Activation Domain Of E2, *Virus Res*, 1999; 65:141-54.
48. Moscicki A.B., Hills N., Shiboski S. Risks For Incident Human Papillomavirus Infection And Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females, *JAMA*, 2001; 285:2995–3002.
49. Monk B.J., Tewari K.S., The Spectrum And Clinical Sequelae Of Human Papillomavirus Infection, *Gynecologic Oncolog*, 2007; 107:6-13.
50. Ramael M., Gudleviciene Z., Didziapetriene J., Natural History And Biological Behaviour Of Human Papillomavirus: Implications For Cervical Cancer Screening. *ACTA Med Lituanica*, 2004; 11:1-7.
51. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., The Causal Relation Between Human Papillomavirus And Cervical Cancer, *J Clin Pathol*, 2002; 55:244–65.
52. Munger K., The Role Of Human Papillomaviruses in Human Cancers, *Front Biosci*, 2002; 7:641–59.
53. Castle P.E., Solomon D., Schiffman M., Human Papillomavirus Type 16 Infections And 2-year Absolute Risk Of Cervical Precancer in Women with Equivocal Or Mild Cytologic Abnormalities, *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97:1066–71.
54. Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T., The Elevated 10-year Risk Of Cervical Precancer And Cancer in Women with Human Papillomavirus (HPV) Type 16 Or 18 And The Possible Utility Of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice, *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97:1072–9.
55. Gichangi P., Estambale B., Bwayo J., Knowledge And Practice About Cervical Cancer And Pap Smear Testing Among Patients at Ketyatta National Hospital, Kenya, *Int J Gynaecol Cancer*, 2003; 13:827–33.
56. Gunter J., Genital And Perianal Warts: New Treatment Opportunities For Human Papillomavirus Infection, *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189:3-11.
57. Handley J.M., Maw R.D., Lawther H., Human Papillomavirus DNA Detection in Primary Anogenital Warts And Cervical Low-

grade Intraepithelial Neoplasias in Adults By in Situ Hybridization, Sex TransmDis, 1992; 19:225-9.

58. O'Brien W.M., Jensen A.B., Lancaster W.D., Maxted W.C., Human Papillomavirus Typing Of Penile Condyloma, J Urol, 1989; 141:863-5.
59. Nielson C.M., Flores R., Harris R.B., Human Papillomavirus Prevalence And Type Distribution in Male Anogenital Sites And Semen, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007; 16:1107-14.
60. Jemal A., Siegel R., Ward E., Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 2007; 57:43-66.
61. Jamieson D.J., Paramsothy P., Vulvar, Vaginal, And Perianal Intraepithelial Neoplasia in Women with Or At Risk For Human Immunodeficiency Virus, Obstet Gynecol, 2006; 107:5:1023-8.
62. Sakaliene J., Cigriejiene V.M., Zilinskas K., Vulvar Intraepithelial Neoplasia. Medicina, 2003; 39:4:342-51.
63. Uronis H.E., Bendell J.C., Anal Cancer: An Overview, Oncologist, 2007; 12:524-34.
64. Tachezy R., Jirasek T., Salakova M., Human Papillomavirus Infection And Tumours Of The Anal Canal: Correlation Of Histology, PCR Detection in Paraffin Sections And Serology, Apmis, 2007; 115:95-203.
65. Palefsky J.M., Holly E.A., Gonzales J., Detection Of Human Papillomavirus DNA in Anal Intraepithelial Neoplasia And Anal Cancer, Cancer Res, 1991; 51:1014-19.
66. Scheurer M.E., Tortolero G., Adler K., Human Papillomavirus Infection: Biology, Epidemiology, And Prevention, Int J Gynecol Cancer, 2005; 15:727-46.
67. Zur Hausen H., Infections Causing Human Cancer, New York, 2006; 1-517.
68. Weinstock H., Berman S., Cates W.Jr., Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence And Prevalence Estimates 2000, Perspect Sex Reprod Health, 2004; 36:6-10.
69. Gerberding J.L., Report To Congress: Prevention Of Genital Human Papillomavirus Infection, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2004; 112-48.

70. Chesson H.W., Blandford J.M., Gift T.L., Tao G., Irwin K.L., The Estimated Direct Medical Cost Of Sexually Transmitted Diseases Among American youth 2000, *Perspect Sex Reprod Health*, 2004; 36:11-9.
71. Clifford G.M., Gallus S., Herrero R., Munoz N., Snijders P.J., Vaccarella S., Worldwide Distribution Of Human Papillomavirus Types in Cytologically Normal Women In The International Agency for Research On Cancer HPV Prevalence Surveys: A Pooled Analysis, *Lancet*, 2005; 366:991-8.
72. Giuliano A.R., Harris R., Sedjo R.L., Incidence, Prevalence, And Clearance Of Type-Specific human Papillomavirus Infections: The Young Women's Health Study, *J Infect Dis*, 2002; 186:462-9.
73. Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P., Adam D.E., Kiviat N.B., Koutsky L.A., Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence And Risk Factors In A Cohort Of Female University Students, *Am JEpidemiol*, 2003; 157:218-26.
74. Pham T.H., Nguyen T.H., Herrero R. Human Papillomavirus Infection Among Women In South And North Vietnam, *Int J Cancer*, 2003; 104:213-20.
75. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide To Essential Practice. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
76. Dehn D., Torkko K.C., Shroyer K.R., Human Papillomavirus Testing And Molecular Markers Of cervical Dysplasia And Carcinoma, *American Cancer Society*, 2007; 111:1-14.
77. Thomas C.J., Human Papillomavirus Testing In Primary Cervical Screening And Abnormal Papanicolaou Management, *Obstetrical And Gynecological Survey*, 2006; 61:15-25.
78. Van Hamont D., Bekkers R.L.M., Massuger L.F.A.G., Melchers W.J.G., Detection, Management, And follow-Up Of Pre-Malignant Cervical Lesions And The Role For Human Papillomavirus, *Rev. Med. Virology*, 2008; 18: 117-32.
79. Zhang H.S., Postigo A.A., Dean D.C., Active Transcriptional Repression By The Rb-E2F Complex mediates G1 Arrest Triggered By P16^{ink4a}, Tgfbeta, And Contact Inhibition, *Cell*, 1999; 97:53-61.
80. Krane J.F., Granter S.R., Trask C.E., Hogan C.L., Lee K.R., Papanicolaou Smear Sensitivity For The detection Of

Adenocarcinoma Of The Cervix: A Study Of 49 Case, *Cancer*, 2001; 93:8-15.

81. Stoler M.H., Testing For Human Papillomavirus: Data Driven Implications For Cervical Neoplasia management, *Clin Lab Med*, 2003; 23:569-83.
82. Hopman A.H., Kamps M.A., Smedts F., Speel E.J., Herrington C.S., Ramaekers F.C., HPV In Situ hybridization: Impact Of Different Protocols On The Detection Of Integrated HPV, *Int J Cancer*, 2005; 115:419-28.
83. Ronco G., Segnan N., Giorgi Rossi P., Human Papillomavirus Testing And Liquid-Based Cytology: Results At Recruitment From The New Technologies For Cervical Cancer Randomized controlled Trial, *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98:765-74.
84. Davies P., Kornegay J., Iftner T., Current methods of testing for human papillomavirus, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2001; 15:677-700.
85. Malloy C., Sherris J., Herdman C., HPV DNA Testing: Technical And Programmatic Issues For cervical Cancer Prevention In Low-Resource Settings, *PATH*, 2000; 168-79.
86. Van Doorn L.J., Kleter B., Quint W.G., Molecular Detection And Genotyping Of Human Papillomavirus, *Expert Rev Mol Diagn*, 2001; 94-402.
87. Gravitt P.E., Peyton C.L., Alessi T.Q., Improved Amplification Of Genital Human Papillomaviruses, *J Clin Microbiol*, 2000; 38:357-361.
88. Brink A.A., Snijders P.J., Meijer C.J., Berkhof J., Verheijen R.H., HPV Testing In Cervical Screening, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006; 20:253-66.
89. Lungu O., Wright T.C.Jr., Silverstein S., Typing Of Human Papillomaviruses By Polymerase Chain reaction Amplification With L1 Consensus Primers And RFLP Analysis, *Mol Cell Probes*, 1992; 6:145-52.
90. Jiang H.L., Zhu H.H., Zhou L.F., Chen F., Chen Z., Genotyping Of Human Papillomavirus In Cervical lesions By L1 Consensus PCR And The Luminex Xmap System, *J Med Microbiol*, 2006; 55:6:715-20.

91. Stillman M.J., Day S.P., Schutzbank T.E., A Comparative Review Of Laboratory-Developed Testsutilizing Invader HPV Analyte-Specific Reagents For The Detection Of High-Risk Humanpapillomavirus, *J Clin Virol*, 2009; 45:73-7.
92. Molden T., Nygard J.F., Kraus I., Predicting CIN2 When Detecting HPV Mrna And DNA Byprectect HPV-Proofer And Consensus PCR: A 2-Year Follow-Up Of Women With ASCUS Or LSIL Papsmear, *Int J Cancer*, 2005; 114:973-76.
93. Frazer I.H., Prevention Of Cervical Cancer Through Papillomavirus Vaccination, *Nat Rev Immunol*,2004; 4:46-54.
94. Sheu B.C., Chang W.C., Lin H.H., Immune Concept Of Human Papillomaviruses And Relatedantigens İn Local Cancer Milieu Of Human Cervical Neoplasia, *J. Obstet. Gynaecol*, 2007; 33:2:103-113.
95. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P., Comparison Of Human Papillomavirus Types 16, 18, And 6 Capsid Antibody Responses Following Incident İnfection, *J Infect Dis*, 2000; 181:1911-9.
96. Roden R.B., Yutzy W., Fallon R., Minor Capsid Protein Of Human Genital Papillomavirusescontains Subdominant, Cross-Neutralizing Epitope, *J Virology*, 2000; 270:254-7.
97. Schiller J.T., Davies P., Science And Society: Delivering On The Promise: HPV Vaccines And Cervicalcancer, *Nat Rev Microbiol*, 2004; 2:343-7.
98. Castro W., Gage J., Gaffi Kin L., Effectiveness, Safety, And Acceptability Of Cryotherapy: A Systematic Literature Review, *Cervical Cancer Prevention Issues İn Depth 1. Alliance For Cervical Cancer Prevention*, 2003; 16-30.
99. Luciani S., Gonzales M., Munoz S., Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia, *Int J Gynaecol Obstet*, 2008; 101:172–7.
100. Ortaç U.F., Ozpak E., Serviksin Preinvaziv Hastalığı, In: Ayhan A. Editör. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 6. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003; 1-33.
101. Kanser Erken Teşhis, Tarama Ve Eğitim Merkezi. URL: [Http://Www.Ketem.Org/Hangi_Tarama.Php](http://www.ketem.org/hangi_tarama.php). May 15.2011.
102. Douglas R., Schiller L., Schiller J.T., Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines, *J. Clin. Invest*, 2006; 116:1167-73.

103. Garland S.M., Hernandez A.M., Wheeler C.M., Perez G., Harper D.M., Leodolter S., Quadrivalent Vaccine Against Human Papillomaviruses To Prevent Anogenital Diseases, N Engl J Med, 2007; 356:1928-43.
104. The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine Against Human Papillomavirus To Prevent High-Grade Cervical Lesions, N Engl J Med, 2007; 356:1915-27.
105. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M., Efficacy Of A Bivalent L1 Virus-Like Particle Vaccine In Prevention Of Infection With Human Papillomavirus Types 16 And 18 In Young Women: A Randomized Controlled Trail, Lancet, 2004; 364:1757-65.
106. Zhou J., Sun X.Y., Stenzel D.J. And Frazer I.H., Expression Of Vaccinia Recombinant HPV-16 L1 And L2ORF Proteins In Epithelial Cells Is Sufficient For Assembly Of HPV Virion-Like Particles, J. Virology, 1991; 185, 251-7.
107. Koutsky L., The Epidemiology Behind The HPV Vaccine Discovery, Ann Epidemiol, 2009; 19:239-44.
108. Kuck D., Lau T., Leuchs B., Kern A., Muller M., Gissmann L., Kleinschmidt J.A., Intranasal Vaccination With Recombinant Adeno-Associated Virus Type 5 Against Human Papillomavirus Tip 16L1, J. Virology, 2006; 80:2621-30.
109. Finlay A.Y., Ryan T.J., Disability And Handicap In Dermatology, Int J Dermatol, 1996; 35:5:305-11.
110. Köse O., Gür A.R., Dermatolojide Yaşam Kalitesi Ve Ölçümü. T Klin Dermatol, 2000; 10: 270-4.
111. Finlay A.Y., Quality Of Life Assessments In Dermatology, Semin Cutan Med Surg, 1998; 17:4:291-6.
112. Acıöz E., Gökdemir G., Köşlü A., Dermatolojide yaşam kalitesi, Türkderm, 2003; 37:16-23.
113. Halioua B., Beumont M.G., Lunel F., Quality Of Life In Dermatology, Int J Dermatol, 2000; 39:11:801-6.
114. Lewis V.J., Finlay A.Y., A Critical Review Of Quality-Of-Life Scales For Psoriasis, Dermatol Clin, 2005; 23:4:707-16.
115. Bilaç C., Öztürkcan S., Dermatolojide Yaşam Kalitesi, Sağlıkta Birikim, 2006; 1:48-58.

116. Chren M.M., Lasek R.J., Quinn L.M., Mostow E.N., Zyzanski S.J., Skindex, A Quality-Of-life Measure For Patients With Skin Disease: Reliability, Validity, And Responsiveness, J Invest Dermatol, 1996; 107:5:707-13.
117. Seit  S., Paries J., Reygagne P., Hamidou Z., Jouanique C., Perez P.G., Rougier A., A Lipohydroxyacid-Containing Shampoo Improves Scalp Condition And Quality Of Life In Patients With Seborrheic Dermatitis And Light-To-Moderate Scalp Psoriasis, J Cosmet Dermatol, 2009; 8:2:108-13.
118. Fischer T.W., Schmidt S., Strauss B., Elsner P., Hairdex: A Tool For Evaluation Of Disease-Specific Quality Of Life In Patients With Hair Diseases, Hautarzt, 2001; 52:3:219- 27.
119. Ceren E., Ekmek i T.R., K     A., Androgenetik Alopesili Kad nlarda Hairdex İle Ya am Kalitesinin De erlendirilmesi,  EH TIP B lteni, 2008; 1-42.
120. Gurel M.S., Yanik M., Simsek Z., Kati M., Karaman A., Quality Of Life Instrument For Turkish People With Skin Diseases, Int J Dermatol, 2005; 44:11:933-8.
121.  zkan S., Konsultasyon- Liyezon Psikiyatrisi, İ inde;  zkan S, Ed. Konsultasyon Liyezon Psikiyatrisi Psikosomatik Tıp, İstanbul, Kavuk Gazetecilik Ve Matbaacılık, 2005; 35-9.
122. İ  imen A., Kayaalp L., Psikokutan Hastalıklar, İ inde; T z n Y., G rer M.E., Serdaro lu S., O uz O., Aksungur V.L., Eds. Dermatoloji, 3.b, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2095-117.
123.  zmen M., Psikodermatoloji, Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics, 2008; 1:85-90.
124. Shafii M., Shafii S.L., Exploratory Psychotherapy In The Treatment Of Psoriasis. Twelve Hundred Years Ago, Arch Gen Psychiat, 1979; 36:11:1242-5.
125. Koblenzer C.S., Psychosomatic Concepts In Dermatology, Arch Dermatol 1983; 119:501-12.
126. Koblenzer C.S., Psychodermatology Of Women, Clin Dermatol, 1997; 15:127-41.
127. Gupta M.A., Psychiatric Comorbidity In Dermatological Disorders, In: Walker C, Papadopoulos L, Eds, Psychodermatology, Newyork: Cambridge University Pres, 2005; 29-39.

128. Schulze B., Angermeyer Mc, Subjective Experiences Of Stigma, A Focus Group Study Of Schizophrenic Patients, Their Relatives And Mental Health Professionals, Soc Sci Med, 2003; 56:2:299-312.
129. Gupta M., Gupta A., Watteel G., Perceived Deprivation Of Social Touch In Psoriasis Isassociated With Greater Psychological Morbidity: An Index Of The Stigma Experience In Dermatologic Disorders, Cutis, 1998; 61:6:339-42.
130. Kent G., Stigmatization And Skin Conditions, In: Walker C, Papadopoulos L, Eds, Psychodermatology, Newyork: Cambridge University Pres; 2005; 45-52.
131. Ginsburg I., Link B., Feelings Of Stigmatization In Patients With Psoriasis, J Am Acad Dermatol, 1989; 20:1:53-63.
132. Gould Wm., Teaching Psychocutaneous Medicine: Time For A Reappraisal, Arch Dermatol, 2004; 140:3:282-5.
133. Mercan S., Altunay İk. Psikiyatri Ve Dermatolojinin Ortak Çalışma Alanı, Psikodermatoloji Türk Psikiyatri Dergisi, 2006; 17: 305-13.
134. Jovanovska V., Stress-Pathological Connection Between The Psyche And Skin, Ann Gen Psychiatry, 2006; 5:299.
135. Ehsani A., Toosi S., Mirshams S.M., Arbabi M., Noormohammadpour P., Psycho-Cutaneous Disorders: An Epidemiologic Study, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009; 23:8:945-7.
136. Jafferany M., Psychodermatology: A Guide To Understanding Common Psychocutaneous Disorders, Prim Care Companion J C Psychiatry, 2007; 9:203-13.
137. Mercan S., Kivanc Altunay I., Psikiyatri Ve Dermatolojinin Ortak Çalışma Alanı: Psikodermatoloji, Türk Psikiyatri Dergisi, 2006; 17:305-13.
138. Şenol M., Pskikokutan Dermatozlar: Patogenez Ve Yaklaşım, Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics, 2009; 2:4:6-10.
139. Yılmaz A., Kumbasar H., Psychosomatic Disorders İn General Medicine Practice, Türkiye Klinikleri J Psychiatry- Special Topics, 2008; 1:2:17-28.

140. Koblenzer C., Psychosomatic Concepts In Dermatology, A Dermatologist-Psychoanalyst's Viewpoint, Arch Dermatol, 1983; 119:6:501-12.
141. Misery L., Neuro-Immuno-Cutaneous System, Pathol Biol, 1996; 44:10:867-74.
142. Ader R., Cohen N., Felten D., Psychoneuroimmunology: Interactions Between The Nervous System And The Immune System, Lancet, 1995; 345:8942:99-103.
143. Tausk F.A., Nousari H., Stress And The Skin, Arch Dermatol, 2001; 137: 59, 78-82.
144. Grant J.E., Phillips K.A., Recognizing And Treating Body Dysmorphic Disorder, Ann Clin Psychiatry, 2005; 17:205-10.
145. Laihinen A., Psychosomatic Aspects In Dermatoses, Ann Clin Res, 1987; 19:147-9.
146. Ginsburg I.H., The Psychosocial Impact Of Skin Disease, An Overview, Dermatol Clin, 1996; 14:3:473-84.

GENİTAL HPV'Lİ HASTA TAKİP FORMU

Kimlik bilgileri

Adı	
Soyadı	
Yaşı/Cinsiyeti	

Tarih:

Diğer Bilgiler

Sigara kullanımı	
Alkol kullanımı	
Uyuşturucu kullanımı	
Cinsel tercihi	
Evli/Bekar/Boşanmış	
Tek eşli/ Çok Eşli	
Cinsel İstismar Öyküsü var/yok	
Hayat Kadınları ile ilişki öyküsü	
Aile Öyküsü	
Eğitim Durumu	
Çalışma Durumu/Mesleği	
Hastalığın süresi	
Hikâyesinde siğil varlığı	Anogenital() Diğer ()
Genital alan dışı siğil varlığı	
Beraberinde CYBH varlığı	
Hikayesinde CYBH varlığı	
Eşinde HPV ve/veya CYBH varlığı	
Daha önce aldığı tedaviler ve süresi	Seans sayısı/süresi 5/FU-Asa: Podofilin: İmikimod: Kriyoreapi: Koterizasyon: Diğer:

DERMATOLOJİDE YAŞAM KALİTE İNDEKSİ

1. Son bir haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
2. Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
3. Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
4. Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
5. Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
6. Geçtiğimiz hafta içinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
7. Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? ☐ Evet ☐ Hayır
 Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınız veya çalışmanızda ne kadar problem olur?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
8. Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem oldu?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
9. Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç
10. Son bir haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi)
☐ Çok fazla ☐ Çok ☐ Biraz ☐ Hiç

STAI FORM TX – I

DURUMLUK VE SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ

İsim:.....

Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi

		HIÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMIYLA
1.	<i>Şu anda sakinim</i>	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

STAI FORM TX – 2

DURUMLUK VE SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ

İsim:.....

Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakın, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüznümlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç düşünmem	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (B D Ö)

Adı Soyadı:.....

Sınıfı/ No : Tarih:

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

- 6- **0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.**
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- **0. Kendimden memnunum.**
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- **0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.**
1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- **0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- **0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**
1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- **0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.**
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- **0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.**
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- **0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.**
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- **0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.**
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet Hayır

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.