



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**PSÖRİAZİSLİ OLGULARDA DERİ KAZINTI ÖRNEKLERİNDE
HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) ve GENOTİPLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

LEYLA ERSOY

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

MERSİN
TEMMUZ-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**PSÖRİAZİSLİ OLGULARDA DERİ KAZINTI ÖRNEKLERİNDE
HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) ve GENOTİPLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

LEYLA ERSOY

ORCID ID: 0000-0002-9528-7766

DANIŞMAN
PROF. DR. SEDA TEZCAN ÜLGER

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

MERSİN
TEMmuz-2022

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

22/07/ 2022

Leyla ERSOY

ÖZET

PSÖRIAZİSLİ OLGULARDA DERİ KAZINTI ÖRNEKLERİNDE HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) ve GENOTİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Psöriazis, dünyada yaygın olarak görülen keskin sınırlı, kuru, kaşıntılı ve pullu plaklar ile karakterize kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Hastaların yaşam kalitesine önemli ölçüde zarar veren hastalık her yaşta ve cinsiyet farkı bulunmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Psöriazisin etiyolojisi hakkında kesin bilgiler bulunmasa da virüslerin ve değişik mikroorganizmaların hastalığı indüklediği epidemiyolojik çalışmalar ile desteklenmektedir. Özellikle Human papillomavirus (HPV)'un onkojenik tiplerinin melanom dışı deri kanserlerinin gelişimindeki rolü göz ardı edilemez. Bu çalışmada psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda deri kazıntı örneklerinde HPV varlığının araştırılması ve saptanan HPV'lerin genotiplerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada ayrıca psöriazis tedavisinde bir seçenek olan psoralen Ultraviyole A kullanımının HPV varlığı ile ilişkisi de irdelendi. Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 53 plak tipi psöriazis hastası ve kontrol grubu olarak psöriazis veya cilt kanseri öyküsü olmayan ve viral siğillere dair klinik kanıt bulunmayan 47 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmada deri kazıntı örneklerinden genomik DNA eldesi "Purelink Genomic DNA Mini Kit" kullanılarak gerçekleştirildi. Psöriazis hastalarının hem lezyonlu (n=53) hem de lezyon bulunmayan (n=39) vücut bölgelerinden (el, dirsek, sırt), kontrol grubunun ise dirsek, kol gibi bölgelerinden deri kazıntı örnekleri alındı. HPV DNA'nın tespiti için ise virüsün L1 gen bölgesi, MY09/11 ve sonrasında GP5+/6+ konsensus primer dizileri kullanılarak nested-PCR tekniği ile amplifiye edildi. Elde edilen PCR ürünleri, işaretli dideoksinükleotidleri içeren "Bigdye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit" (Applied Biosystems, ABD) kullanarak, sense zinciri "Cycle Sequence" PCR'ı yapıldı. Reaksiyon ürünlerinin elektroforez işlemi "ABI PRISM 3130XL Genetic Analyzer" (Applied Biosystems, ABD) otomatize DNA dizi analizi cihazında gerçekleştirildi. Dizisi çıkarılan örnekler, NCBI (National Center for Biotechnology Information)-BLAST (the Basic Local Alignment Search Tool) programına yüklendi ve Gen-Bankası veri tabanında yayınlanmış referans HPV dizi verileri ile karşılaştırılarak olası HPV genotiplendirilmesi yapıldı. Çalışmanın sonucunda, hasta grubunda bulunan 53 kişinin lezyonlu örneklerinin 16 (%30,2)'sında, 39 hastaya ait lezyonsuz bölge örneklerinin ise iki (%5,1) tanesinde HPV pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ise 47 örneğin 14 (%29,8)'ünde HPV pozitifliği tespit edildi. Dizi analizi sonrası psöriazis hastalarında HPV-18 %11,1 (2/18) oranında, HPV-31 %38,9 (7/18) ve HPV-81 (9/18) %50 oranında saptandı. Lezyonsuz deri bölgelerinden toplanan örneklerin ikisinde HPV DNA saptanmış olup, genotip dağılımları birinde HPV-31 ve diğerinde ise HPV-81'dir. Kontrol grubunda genotip dağılımı ise yüksek riskli HPV-31 %7,1 (1/14) oranında ve düşük riskli HPV-81 %92,9 (13/14) oranında tespit edildi. Hastaların lezyonsuz bölge örneklerinde ve kontrol grubunda HPV-18 genotipine rastlanmadı. Lezyonlu bölge örneğinde HPV-18 tespit edilen hastaların PUVA ile tedavi gördüğü saptandı. Hasta ve kontrol grubunda HPV ko-enfeksiyonuna rastlanmadı. Beklenenin aksine çalışma gruplarında kutanöz HPV genotipine rastlanılmaması kullanılan primer dizilerinin genital HPV tiplerine/alfa HPV'lere özgü olmasından kaynaklanıyor olabilir. Fakat tespit ettiğimiz yüksek riskli HPV'lerinde onkojenik potansiyeli göz önüne alındığında cilt kanseri gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde daha önce benzer bir prevalans çalışması yapılmadığı için bu bulgular bize ön bilgiler sunmakla beraber çalışmanın özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmak için beta HPV'lere özgü primer dizileri kullanılarak geniş ölçekli hasta ve kontrol grubunun dahil edildiği çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Human papillomavirus; Dizi analizi; Nested-PCR; Psöriazis; Prevalans

ABSTRACT

THE INVESTIGATION of HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) and GENOTYPES IN SKIN SCRAPING SAMPLES IN PSORIASIS CASES

Psoriasis is a chronic inflammatory dermatosis characterized by sharply demarcated, dry, itchy and scaly plaques that are common in the world. The disease, which significantly harms the quality of life of patients, can occur at any age and regardless of gender. Although there is no definite information about the etiology of psoriasis, it is supported by epidemiological studies that viruses and various microorganisms induce the disease. In particular, the role of oncogenic types of Human papillomavirus (HPV) in the development of non-melanoma skin cancers cannot be ignored. In this study, it was aimed to investigate the presence of HPV in skin scraping samples from psoriasis patients and healthy control groups and to determine the genotypes of the detected HPVs. The study also examined the relationship between the use of psoralen Ultraviolet A, which is an option in the treatment of psoriasis, and the presence of HPV. The study included 53 patients with plaque psoriasis who applied to the Mersin University Dermatology outpatient clinic, and 47 healthy individuals who did not have a history of psoriasis or skin cancer and had no clinical evidence of viral warts as a control group. In the study, genomic DNA was obtained from skin scraping samples using the "Purelink Genomic DNA Mini Kit". Skin scraping samples were taken from both lesioned (n=53) and non-lesioned (n=39) body parts (hand, elbow, back) of the psoriasis patients, and from the elbows and arms of the control group. For the detection of HPV DNA, the L1 gene region of the virus was amplified by nested-PCR technique using MY09/11 and later GP5+/6+ consensus primer sequences. The obtained PCR products were performed sense chain "Cycle Sequence" PCR using the "Bigdye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit" (Applied Biosystems, USA) containing labeled dideoxynucleotides. Electrophoresis of the reaction products was performed on the automated DNA sequence analysis device of the "ABI PRISM 3130XL Genetic Analyzer" (Applied Biosystems, USA). The sequenced samples were loaded into the NCBI (National Center for Biotechnology Information)-BLAST (the Basic Local Alignment Search Tool) program and compared with the reference HPV sequence data published in the Gen-Bank database, probable HPV genotyping was performed. As a result of the study, HPV positivity was detected in 16 (30.2%) of the lesioned samples of 53 patients and in two (5.2%) of the 39 patients' lesional free samples. In the control group, HPV positivity was detected in 14 (29.8%) of 47 samples. After sequence analysis, HPV-18 was detected in 11.1% (2/18), HPV-31 38.9% (7/18) and HPV-81 (9/18) 50% in psoriasis patients. HPV DNA was detected in two of the samples collected from lesion-free skin areas, and the genotype distributions were HPV-31 in one and HPV-81 in the other. In the control group, genotype survival was detected at a rate of 7.1% (1/14) for high-risk HPV-31 and 92.9% (13/14) for low-risk HPV-81. HPV-18 genotype was not found in the non-lesional area samples of the patients and the control group. It was determined that the patients with HPV-18 detected in the lesioned area sample were treated with PUVA. HPV co-infection was not found in the patient and control groups. Contrary to expectations, the absence of cutaneous HPV genotype in the study groups may be due to the fact that the primer sequences used are specific to genital HPV types/alpha HPVs. However, considering the oncogenic potential of the high-risk HPVs we detected, it is thought to be a risk factor for the development of skin cancer. Since a similar prevalence study has not been conducted in our country before, these findings provide us with preliminary information, but show that there is a need for studies involving large-scale patient and control groups using primer sequences specific to beta HPVs in order to increase the specificity and sensitivity of the study.

Keywords: Human papillomavirus; Sequence analysis; Nested-PCR; Psoriasis; Prevalence.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin başından bu yana bilgi ve birikimiyle yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, ihtiyacım olan her konuda beni yönlendiren değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER'e,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamam için beni cesaretlendiren ve desteğini daima hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Gönül ASLAN'a,

Tez çalışmam süresince gerekli örneklerin toplanmasında yardımını esirgemeyen, yol gösteren Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ayça YAZICI CORDAN'a,

Tez çalışmalarımda bana yardımcı olan, deneyimlerinden faydalandığım ve desteğini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda ve laboratuvarında görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim süresince hep yanımda olan ve beni manevi açıdan sürekli olarak destekleyen eşime, çocuklarıma ve aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2021-1-TP2-4117

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Psöriazis	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. İntrinsik Faktörler	5
2.1.3.2. Ekstrinsik Faktörler	6
2.1.4. İmmünopatogenez	8
2.1.5. Psöriazis ve Kutanöz Mikrobiyota	9
2.1.6. Psöriazisin Klinik Özellikleri ve Tipleri	10
2.1.6.1. Klinik Özellikleri	10
2.1.6.2. Psöriazisin Klinik Sınıflandırması	10
2.1.7. Tedavi	12
2.2. Human Papillomavirus (HPV)	13
2.2.1. Tarihçe	13
2.2.2. Papillomaviruslar (PV)-HPV	13
2.2.3. HPV Sınıflandırılması	14
2.2.4. Viral Genom Yapısı, Replikasyon	16
2.2.5. Virüsün İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizması	19
2.2.6. Viral Proteinler ve İşlevleri	19
2.2.7. HPV Aşıları	22
	viii

	Sayfa
2.2.8. Epidemiyoloji	23
2.2.9. HPV İlişkili Kutanöz Hastalıklar ve Kanserler	25
2.2.10. HPV Tanı Yöntemleri	27
2.2.10.1. Morfolojik İnceleme Yöntemleri	27
2.2.10.2. Moleküler Yöntemler	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM	30
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu	30
3.2. Deri Kazıntı Örneklerinin Alınması	30
3.3. Kullanılan Araç Gereçler	30
3.3.1. Kullanılan Cihazlar	30
3.3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	31
3.3.3. Elektroforez İçin Kullanılan Solüsyonlar	32
3.4. Yöntemler	33
3.4.1. Deri Kazıntı Örneklerinde HPV DNA'nın Tespit Edilmesi	33
3.4.1.1. Genomik DNA İzolasyonu	33
3.4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Uygulaması	34
3.4.3. Agaroz Jel Elektroforez İşlemi	35
3.4.3.1. Agaroz Jelin Hazırlanması	36
3.5. HPV Genotiplerinin Belirlenmesi	36
3.5.1. HPV DNA Dizi Analizi	36
3.5.2. Dizi Analizi Verilerinin Değerlendirilmesi	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
KAYNAKLAR	47
EKLER	58
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. HPV tanısı için FDA onayı bulunan moleküler temelli ticari tanı testleri	29
Tablo 3.1. PCR’de kullanılan primer dizileri	34
Tablo 3.2. PCR’de kullanılan reaksiyon karışımları	35
Tablo 3.3. PCR amplifikasyon koşulları	35
Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı bireylere ait demografik bilgiler, HPV DNA pozitiflik oranları	40
Tablo 4.2. Psöriazis hastalarının lezyonlu/lezyonsuz bölgeleri ve sağlıklı bireylerde saptanan HPV tiplerinin dağılımı	41
Tablo 4.3. PUVA tedavisi’ne göre HPV genotip dağılım oranları	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Psöriazis patogenezi	9
Şekil 2.2. İnsan Papilloma Virusleri Arasındaki Evrimsel İlişki	16
Şekil 2.3. HPV genom organizasyonu	17
Şekil 4.1. İnsan hücresel GAPDH geninin PCR yöntemi ile amplifikasyonu sonrası oluşan 136 bp'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü	38
Şekil 4.2. HPV'nin L1 kapsid geninin MY09/11 primerleri ile amplifikasyonu sonrası oluşan 450 bp'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü	39
Şekil 4.3. HPV'nin L1 kapsid geninin GP5+/6+ primerleri ile amplifikasyonu sonrası oluşan 152 bp'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü	39
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki HPV genotip prevalansının grafiksel gösterimi	41

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
BCC	Bazal Hücreli Karsinoma
DH	Dendritik Hücre
DM	Diabetes Mellutus
DNA	Deoksiribonükleik asit
E	Erken-Early
EV	Epidermodisplazi Verrüsiformis
E2BS	E2 Bağlanma Bölgesi
E6AP	E6 ile ilişkili protein
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
HCV	Hepatit C Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HNSCC	Skvamöz hücreli baş boyun kanseri
HPV	Human Papillomavirüs
HR HPV	Yüksek Riskli HPV
HSPG	Heparin Sülfat Proteoglikan
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
L	Geç-Late
LC	Langerhans Hücreleri
LCR	Uzun Kodlama Bölgesi
LR HPV	Düşük Riskli HPV
NMSC	Melanom dışı deri kanserleri
ORF	Açık okuma çerçevesi-Open Reading Frame
PSORS	Psoriasis Duyarlılık Gen Ailesi
PUVA	Psoralen Ultraviyole A
PV	Papillomavirüs
PCR	Polimeraz Chain Reaction
SCC	Skvamöz Hücreli Karsinoma
TNF	Tümör Nekroz Faktör
UV	Ultraviyole
VLP	Virüs Benzeri Parçacık

1. GİRİŞ

Psöriazis, dünyada yaygın olarak görülen keskin sınırlı, kuru, kaşıntılı ve pullu plaklar ile karakterize kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Hastaların yaşam kalitesine önemli ölçüde zarar veren hastalık her yaşta ve cinsiyet farkı bulunmaksızın ortaya çıkabilmektedir [1-3]. Doğal bağışıklığın ilk hattını oluşturan derinin, dermal ve epidermal tabakaları psöriazis hastalarında düzensizleşir ve anormal bir deri görüntüsü meydana gelir [4]. Deri tutulumu yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte olan psöriazis, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar ve inflamatuvar hastalıklar gibi komorbiditeler ile olan ilişkisi nedeniyle sistemik bir hastalık olarak sınıflandırılmıştır [5,6]. Bulaşıcı olmayan hastalıkta ağırlı atak ve ardından remisyon dönemleri görülmektedir. Hastalığın kesin tedavisi olmamakla beraber semptomlara yönelik tedavi programları yürütülür ve kişinin yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılır [7].

Papillomaviridae (PV) ailesinin bir üyesi olan Human Papillomavirüs (HPV), yüksek oranda korunmuş genom organizasyonuna sahip, ikozahedral simetrik, küçük (8kb), zarfsız, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır [8]. HPV tipleri klinik olarak düşük riskli HPV'ler (Low risk-LR HPV) (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26,53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (high risk-HR HPV) (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak bulunmaktadır. HPV, iyi huylu epitel proliferasyonları veya papillomlarla ilişkili, bilinen ilk insan tümör virüsüdür [9]. HPV klinik olarak üç ana gruba ayrılır: kutanöz, mukokutanöz ve nadir otozomal resesif bozuklukla ilişkili olanlar (epidermodisplazi verrüsiformis, EV). HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %70'i 1 yıl içinde, %90'ı 2 yıl içinde kendiliğinden düzelirken, geri kalan kısmı persiste olma eğilimindedir [10,11].

Virüsler uzun süredir kutanöz, neoplastik ve inflamatuvar hastalıkların etiyolojisinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte, HPV'nin araştırıldığı birden fazla çalışmada psöriazisli hastalarda birkaç HPV alt tipininin (örneğin, HPV-5 ve HPV-38) varlığı bildirilmiştir [12]. HPV keratinosit proliferasyonu veya yaygın re-epitelizasyon ile karakterizdir ve birçok deri hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [13]. Deri kanserleri, otoimmün konnektif doku hasarları, bazı büllöz lezyonlar ve ultraviyole-UV ile tedavi gören psöriazisli olgular bu hastalıklara örnek olarak gösterilebilir. Psöriazis hastalarında yaygın olarak HPV 5 kolonizasyonu var iken daha az sıklıkla HPV tip 36 genotipi tespit edilmiştir. Farklı deri hastalıklarında da HPV-1 genotipine rastlanır ki bu da deri hücrelerinin HPV'ye özgü reseptörlere sahip olabileceğini düşündürmektedir [14]. Bununla birlikte, HPV-5 normal bireylerin derisinde de bulunabilir [15] fakat tek başına psöriazis lezyonlarını indüklemek için yeterli değildir, ancak lokalize cilt immün

yanıtının neden olduğu inflamatuvar mekanizmaları indükleyebilir ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla psoriatik lezyonları şiddetlendirir [14].

Onkojenik tipleri de olan HPV'nin kutanöz tipte lezyonları bulunan, bağışıklığı baskılanmış psöriazis hastalarında kanser öncüsü olabileceği düşünüldüğü için, onkojenik HPV genotipleri yönünden psöriazis hastalarının risk durumu ortaya konulması büyük öneme sahip olabilir. Bu çalışmada psöriyatik deri lezyonu olan hastalarda HPV varlığının araştırılması ve saptanan HPV'lerin genotiplerinin belirlenmesi amaçlandı.



2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Psöriazis

2.1.1. Tarihçe

Psöriazis, geçmişi antik çağlara dayanan ve birçok deri hastalığı ile benzer bulgulara sahip olan bir dermatozdur. Bu nedenle tanımlanması ve isimlendirilmesi tarihsel süreç içerisinde gerçekleşmiştir. Hastalığın tarihi genel olarak ilk 2000 yıl, sonrasında gelen 200 yıl ve son 20 yıl olarak değerlendirilmektedir [16,17].

Psöriazis ile ilgili yazılı belgeler milattan önce 2000-3000 yıllarına dayanır, Hipokrat (MÖ 460-370) hastalıktan söz eder fakat bir isimlendirmede bulunmaz. Aulus Cornelius Celsus (M.Ö. 25-50) “De Re Medica Libri Octo” adlı eserinde psöriazisi tanımlar, ancak hastalığı “impetigo” olarak adlandırır [18]. Galen ise (133-200) psöriazis terimini kullanan ilk kişidir fakat bu terimi farklı deri hastalıkları için kullanmıştır [17].

Asırlar boyunca yanlış isimlendirmeler, tanımlamalar devam etmiş ve nihayet R. Willian (1757-1812) 18. yy’da hastalığı tanımlamıştır, fakat bu dönemde de lepradan ayrımı konusunda hala belirsizlikler varlığını korumaya devam etmiştir. Devam eden yıllarda dermatolog Ferdinand Von Hebra (1816-1880) psöriazisin lepradan farklı kliniğe sahip bir hastalık olduğunu söyleyerek psöriazis-lepra ayrımını gerçekleştirmiştir [17]. Auspitz belirtisinin isim babası Auspitz (1835-1886), 19. yy’da hastalığın histolojisine yönelmiş kemotaktik faktörlerin kan damarları üstündeki etkisi ve psöriatik lezyonların kaldırılmasıyla görülen karakteristik kanama odaklarını keşfetmiştir [18].

Bugün Koebner fenomeni olarak bildiğimiz durum 1872’de Heinrich Koebner tarafından ortaya atılmıştır, Koebner, at sineği ısırığı veya dövme gibi deride travmaya yol açan uyaranların psöriazise yatkınlığı olan kişilerde hasarlı cilt bölgesiyle sınırlı bir hastalık tablosu geliştirdiğini bildirmiş [18].

Dr. Woronoff tarafından özellikle UV ışığı ve kömür katranı ile tedavi edilen hastalarda psöriazis plağının etrafını saran soluk hale keşfedilmiş ve “Woronoff halkası” olarak adlandırılmıştır [19]. Yirminci yüzyılın başlarında, Auspitz işareti, Koebner fenomeni ve Woronoff halkası, doktorların psöriazisli hastaları teşhis etmede kullandığı önemli ipuçları olmuştur [20].

Yirminci yüzyıl sonlarında, tedavide kullanılan UV’nin deride iritasyona yol açtığı, metotreksat ve siklosporin gibi ajanların uzun süreli kullanımda toksik etkili olduğu görüldü. Bu dönemde biyolojik ajanların kullanımına başlandı ve geliştirilen ilk biyolojik ajan, alefasept psöriazis tedavisi için tasarlandı [20].

Hastalığın etyopatogenezi, histokimyasal özellikleri, moleküler teknolojilerin gelişimiyle birlikte psöriazisin genetik temelleri aydınlatılmaya başlanmıştır. Psöriazis ile ilgili hala bilinmeyenler bulunmaktadır, farklı tedavi seçenekleri geliştirme çalışmalarına devam edilmektedir [16].

2.1.2. Epidemiyoloji

Psöriazise yanlış veya gecikmiş tanı konulması ve tedaviye erişimde kısıtlılıkların bulunmasından dolayı hastalığın küresel yükünün arttığı bildirilmiştir [7]. Tahminlere göre dünya nüfusunun yaklaşık %2-5 (125 milyon)'i psöriazisten etkilenmektedir [21].

Hastalığın görülme sıklığı coğrafik, ırksal ve çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde ve beyaz ırkta tropikal bölgelere göre daha sık olmakla birlikte [3] Kuzey Avrupa en yüksek prevalansa sahiptir. En düşük prevalans ise Doğu Asya'da görülmektedir [22]. Psöriazis, yetişkinlerde çocuklara kıyasla daha sık görülmektedir. Hastalıktan etkilenen en büyük yetişkin popülasyonları Amerika (ABD), Hindistan ve Çin'de, ardından Almanya, Brezilya, Fransa ve İngiltere'de yaşamaktadır. Tüm popülasyonda prevalansın en yüksek olduğu yerler ise Avustralya, Batı Avrupa, Orta Avrupa ve Kuzey Amerika gibi yüksek gelirli ülkelerdir ve buralarda yaşlı nüfusun hastalıktan etkilenme oranı daha yüksektir [23]. Hastalık heterojen bir dağılıma sahiptir, prevalansın en yüksek olduğu yer Rusya (%11.8) iken Andean Kızılderilileri ve Avustralya Aborjinleri %0 prevalansa sahiptir [22].

Ülkemizde ise yaklaşık 1.6 milyon kişinin psöriazisten etkilendiği düşünülmektedir [24]. Genel nüfusta psöriazis prevalansının %0.49, genç nüfusta ise %0.78 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 18 yaş altı çocuklarda psöriazis prevalansı oldukça düşük (%0.06) seyretmektedir [25].

Psöriazisin erken başlangıçlı (tip I) ve geç başlangıçlı (tip II) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Erken başlangıçlı psöriazis, ailesel psöriazis öyküsü bulunan kişilerde görülür ve genellikle 40 yaş öncesinde ortaya çıkar. Şiddetli klinik tablonun görüldüğü tip I'den HLA-Cw6 lokusunun sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Geç başlangıçlı psöriazis ise 40 yaş sonrasında (50-60 yaş) görülmekte olup, daha hafif kliniğe sahiptir. HLA-Cw2 lokusu tip II ile ilişkili bulunmuştur [22, 26].

Psöriazisin erkek ve kadınlarda görülme sıklığı belirgin farklılık göstermezken, ortaya çıkma yaşı kadınlarda erkeklere göre daha erken olmaktadır. Kadınlarda hastalığın başlangıcı 18-29 ve 50-59 yaş aralığında, erkeklerde ise sıklıkla 30-39, 60-69 ve 70-79 yaş aralığında olmaktadır [27].

2.1.3. Etiyoloji

Psöriazis, ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde hastaya ait (intrinsik) faktörler ve çevresel (ekstrinsik) faktörlerin etkili olduğu multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalık olarak bilinmesine rağmen [2, 26, 28] etiyolojisinde henüz aydınlatılamamış kısımlar da bulunmaktadır [29]. Hastaya ait faktörler; genetik/epigenetik faktörler, dermis/epidermis-immün sistem patolojileri ve oto antijenler (keratin 17, ısı şok proteini gibi) [29,30], diabetes mellitus (DM), obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve mental stresi içermektedir [2]. Çevresel faktörlerden özellikle ilaçlar (lityum, beta blokerleri, IFN-alfa, sistemik kortikosteroidler, antimalaryal ilaçlar, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, sülfonamid ve penisilinler) alerjik ilaç reaksiyonları, lokal travma (Köbner fenomeni) ve güneş ışığı, alkol, sigara kullanımı, hava kirliliği, aşı ve enfeksiyonların psöriazisi tetikleyebildiği bilinmektedir [2,3].

2.1.3.1. İntrinsik Faktörler

Genetik ve Epigenetik Faktörler: Psöriazisin ortaya çıkmasından %60-70 oranında genetik faktörler sorumlu iken hastaların geri kalanı için çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır [28, 31, 32]. Popülasyon çalışmaları, birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriazis bulunan kişilerde genel popülasyona göre, psöriazis görülme riskinin daha yüksek olduğunu destekler niteliktedir [33]. Psöriazis hastalarının yaklaşık %35'inde pozitif aile öyküsüne rastlanmıştır [34]. Erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığı eşittir [33]. İkiz çalışmaları da genetik yatkınlığı desteklemektedir, monozigot ikizlerin her ikisinde de psöriazis görülme oranının (%65-72), dizigot ikizlerden (%15-30) üç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [28, 31, 32]. Bu bulgular güçlü bir genetik yatkınlığa işaret etmektedir ve yapılan araştırmalarda psöriazis ile ilişkili olduğu tespit edilen 40'dan fazla gen bölgesi saptanmıştır [26]. Psöriazis ile ilişkisi iyi bilinen ve araştırılan bölgelerden biri de Psöriazis duyarlılık gen ailesi (PSORS)'dir. %35-40 oranında genetik riskten sorumlu olan PSORS ailesinin 12 üyesi mevcuttur [35].

Bunlardan en önemlisi, PSORS1, 6p21 kromozomundaki major doku uygunluk kompleksinin yaklaşık 200 kb'lık bir segmentinde yer alır. Bu bölgede bulunan HLA-CW* 0602 aleli, hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu alelin heterozigot taşıyıcıları, dokuz kat artmış psöriazis riskine sahipken homozigot taşıyıcılar yaklaşık 23 kat artmış hastalık riskine sahiptir. TNF-alfa ve IL-23 gibi sitokin yollarını etkileyen genetik varyasyonlarla psöriazis arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [36].

Psöriazisin ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra epigenetik faktörlerde mevcuttur. Periferik kan mononükleer hücrelerinde görülen DNA metilasyonu ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) bağımlı deasetilaz olan sirtuin-1 proteinin modifikasyonu sonucunda keratinositlerin hiperproliferasyon veya farklılaşma mekanizmasının bozulduğu, bu durumun psöriazis oluşumunu indüklediği bildirilmiştir [37].

Metabolik Sedrom; Obezite, dislipidemi, DM, hipertansiyon, insülin direnci gibi hastalıklar bu sendrom altında yer almaktadır. Bu tip hastalıkların psöriazisi tetikleyebildiği veya hastalığın alevlenmesine neden olabileceği yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Metabolik sendrom, şiddetli psöriazis olgularında hafif olgulardan daha sık görülmekte olup sağlıklı bireylere kıyasla bu kişilerin psöriazise tutulma riski iki kat daha fazladır [2, 38]. Setty ve arkadaşlarının 78.626 kadının (892'sinin psöriazis hastası olduğu bildirilmiştir) dahil edildiği araştırması, yağlanma ve kilo alımının hastalığın gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir [39].

Mental stres; Psöriazis alevlenmesinde etkili olduğu düşünülse de net kanıtlar bulunmamaktadır. Yaygın kaşıntılı döküntüsü bulunan psöriazis hastalarında, günlük hayata stres ve kaygının eşlik ettiği durumlarda, kaşıntı-stres döngüsü oluşabilir. Bu durumda psöriazis daha da şiddetlenebilir, stres düzeyi artabilir [2]. Richards ve arkadaşlarının çalışmasında, psöriazis hastaları arasında %43'e varan bir anksiyete prevalansı bulunduğu gösterilmiştir. Patolojik endişe ve sosyal anksiyete, psöriazis hastalarında anksiyetenin güçlü bileşenleridir [40].

2.1.3.2. Ekstrinsik Faktörler

Travma; Psöriazis hastalarında bazen bir takım travma durumlarının ardından psöriatik lezyonlar ortaya çıkabilir, bu lezyonlar genelde travmaya maruz kalan bölgeden farklı vücut bölgeleridir. Köbner fenomeni olarak bilinen bu durumda radyoterapi, UV ve hatta basit cilt tahrişi durumlarında yeni lezyonlar ortaya çıkabilir [2].

Sigara, alkol tüketimi, hava kirliliği; Sigara kullanımı ile psöriazis arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmekte olup sigara kullanan kişilerde hastalığın ortaya çıkma riski %70 oranında artmaktadır [41]. Sigara kullanımı, hastalığın başlamasına katkıda bulunabileceği gibi tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Alkol alımı da sigara kullanımına benzer şekilde psöriazis hastalarında olumsuz etki yapmaktadır. Alkol alımına bağlı mortalite oranının psöriazis hastalarında normal sağlıklı kişilerden daha fazla olduğu görülmüştür [41]. Hava kirliliği, özellikle cilt rahatsızlıkları da dahil olmak üzere birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Cheng ve arkadaşları, in-vitro çalışmada, kök hücrelere uygulanan 1µg/mL ila 10µg/mL karbon partikülünün keratinosit farklılaşmasını bozduğunu ve IL-1 beta, IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL3,

CCL20, CXCL8 gibi inflamasyon ve psöriazis ile ilgili genlerin ifadesini arttırdığını bildirmiştir [42].

İlaçlar; Bazı ilaçlara maruz kalma, psöriazis indüklenmesine neden olabilir. Psöriazis ile ilişkisi en iyi bilinen ilaçlar, beta blokerler, lityum, (hidroksi) klorokin, interferonlar, imikimod ve terbinafin gibi antimalaryal ilaçlardır. Güncel verilerde ise, TNF-alfa antagonistleri ile onkolojik ve immünolojik endikasyonlar için kullanılan monoklonal antikorların psöriazise neden olabileceği bildirilmiştir [43]. Ayrıca, psöriazis tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidlerin veya güçlü topikal kortikosteroidlerin tedavi rejiminden kontrolsüz olarak çıkarılması hastalığın alevlenmesine neden olabilir [44].

Aşılama; Psöriazis hastalarının tedavisi sırasında kullanılan immünsüpresif ilaçlar, hastaları birtakım enfeksiyonlara açık hale getirmektedir. Hastayı koruma amacıyla uygulanan bazı aşılarda (BCG, influenza, adenovirus, difteri, tetanoz aşısı gibi) psöriazisin alevlenmesine yol açabileceği bildirilmiştir [2].

Enfeksiyonlar; Psöriazis hastalarının kutanöz mikrobiyomu, psöriazis olmayanlardan farklıdır, ancak henüz bu durumun önemi belirsizdir [45]. Streptokoklar ve stafilokoklar gibi patojenler, *Candida* ve *Malassezia* gibi mantar türleri ve insan immün yetmezlik virüsü, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ve HPV gibi viral ajanlar da psöriazis ile yakından ilişkilidir. Son zamanlarda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, Zika virüsü ve *Sarcoptes scabiei* (uyuz) gibi çeşitli patojenlerin de hastalığı tetiklediği bildirilmiştir [46]. Fakat hastalığın alevlenmesini önlemede antimikrobiyal tedavinin doğrudan fayda sağladığına dair sınırlı kanıt vardır. Ayrıca psöriazis tedavisinde bağışıklık düzenleyici/baskılayıcı ilaçların kullanımdan dolayı ciddi enfeksiyon riski daha da artmaktadır [45].

Streptokok enfeksiyonu ve psöriazis ilişkisi (özellikle akut guttat psöriazis olgularında) yaklaşık 100 yıldır bilinmektedir. Sıklıkla streptokokal boğaz enfeksiyonunu takiben hastalığın ortaya çıktığı veya alevlendiği düşünülse de streptokok vulvovajiniti ve perianal streptokok enfeksiyonunu takiben de psöriazis ortaya çıkabilmektedir [34]. Keratinositlerin hücre iskelet proteinleri olan tip 1 keratinler, streptokok M proteini ile yapısal homolojiler gösterir, bu nedenle streptokok enfeksiyonları ve ortaya çıkan antikorları moleküler taklit yoluyla bir otoimmün reaksiyonla ilişkilendirir [47].

Bakteriyel indüklemeye benzer olarak *Candida* ve *Malassezia* gibi maya mantarları hastalarda yüksek prevalansa sahiptir ve bazı *Candida* türlerinin salgıladığı toksinler hastalığın alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur [45].

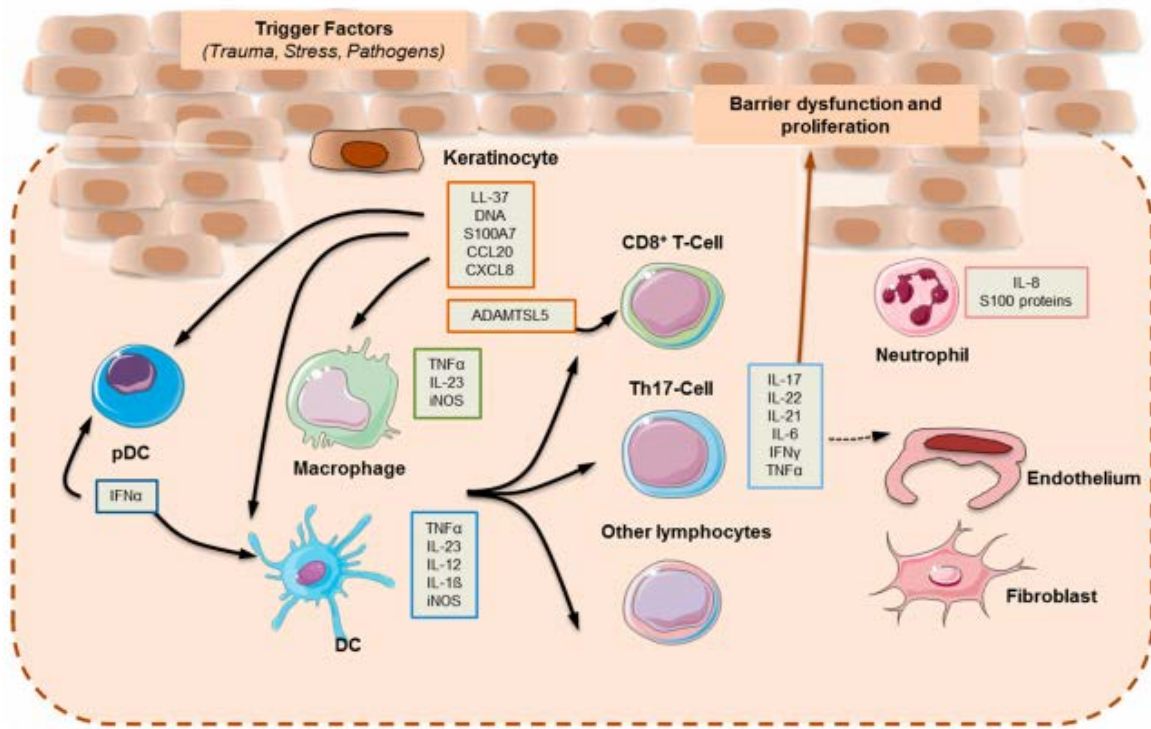
Viral ajanlardan HCV'nin özellikle geç başlangıçlı psöriazisi tetiklediği tespit edilmiştir [48]. Bir diğer viral patojen HPV, genital bölgede bulunması halinde inverse psöriazis ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. HPV'li bireylerde genel popülasyona kıyasla psöriazis ortaya çıkma

riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir [3]. Başka bir çalışmada ise, Metotreksat (%76.2 HPV) TNF-alfa inhibitörü (%72.9 HPV) gibi immün sistemi baskılayan sistemik ilaç kullanan psöriazis hastaları ve herhangi bir tedavi görmeyen (%64.6 HPV) psöriazis hastaları arasında HPV prevalansı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir [49]. Psöriazis vulgaris (plak tipi psöriazis) hastalığın en sık görülen klinik formudur ve bu formun HPV enfeksiyonu tarafından tetiklenebileceği önceki yıllarda bildirilmiştir [50].

2.1.4. İmmünopatogeneze

Moleküler ve histopatolojik inceleme yöntemlerinin henüz yaygın olmadığı zamanlarda, psöriazisin sadece keratinosit hücrelerinin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşması ile ilişkili olduğu kabul edilirken, güncel araştırmalar, psöriazisin epidermis, dermis ve immün sistemin karşılıklı etkileşimi ile tetiklendiğini desteklemektedir. Günümüzde psöriazis, T hücre ve alt tipleri, dendritik hücreler (DH), makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere doğal ve edinsel bağışıklık hücreleri ile karakterize edilen otoimmün deri hastalığı olarak bilinmektedir. Özellikle CD4⁺ T hücre alt tipleri arasındaki dengesizlik, hiperkeratoza ve parakeratoza katkıda bulunmakta ve hastalığın kronik inflamasyonuna neden olmaktadır [29, 36, 51, 52]. Kronik plak tipi psöriaziste, T lenfosit ve tipleri baskın durumda olup, çevresel birtakım faktörlerin (enfeksiyonlar, UV yanıkları, iritasyon) varlığı, psöriazisi, nötrofillerin baskın duruma geçtiği generalize püstüler psöriazis veya guttat psöriazise ilerletebilmektedir [29].

Çevresel uyarılma sonucu epidermiste bulunan DH'ler deri lenf noduna göç eder ve burada T lenfositlere antijen sunumu yapar. DH'ler tarafından üretilen IL-2/23, naif T hücrelerinin aktivasyonunda ve Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasında rol oynar. Artan Th1/Th17 hücrelerinden TNF-alfa ve IL-17/22 gibi proinflamatuvar sitokin salınımı ile Th2 ve T regülatör (Treg) hücrelerinin sayıca azalmaya başladığı saptanmıştır [36, 51] ve Th1 ve Th17 lenfositlerinin ve olası azalmış Treg fonksiyonunun rolü, hastalığın immünopatogenezinde belirgin olarak kabul edilmiştir [3]. TNF-alfa, DH aktivasyonu ile periferik kandan deriye lenfositler, monositler ve nötrofiller dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu hızlandırır [36, 51]. Th17 hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve kimyasal medyatörlerin karmaşık etkileşimi ile [3, 53] dermis/epidermiste sitokin üretimi ve hücreler dengenin bozulması inflamasyona yol açmaktadır. Böylece keratinosit hiperproliferasyonu ve farklılaşması sonucu deri bütünlüğü bozulmakta ve deri kalınlaşarak psöriatik plak oluşumu başlamaktadır Keratinosit hücrelerinin olgun hale gelmesi normalde 13 gün sürmekte iken psöriazis hastalarında bu süre 48 saate kadar gerilemiştir (Şekil 1) [36, 51, 54].



Şekil 2.1. Psöriazis patogenezi [54].

2.1.5. Psöriazis ve Kutanöz Mikrobiyota

Sağlıklı bir konağın derisinde, kutanöz mikrobiyatanın üyesi olan bakteriler, mantarlar ve virüsler bulunur ve bu mikroorganizmalar doğal bağışıklığın diğer bileşenleri ile [51] (asidik pH, serbest yağ asitleri, antimikrobiyaller, antioksidanlar vb.) patojenlere ve diğer çevresel risk faktörlerine karşı etkili bir birinci basamak bariyer oluşturmaktadır [51]. Kutanöz mikrobiyota üyesi bu mikroorganizmalar genellikle konak ile uyum içindedir fakat bozulan immün sistem durumunda, özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde inflamasyonu tetikleyici otoantijen konumuna geçebilirler [55]. Bununla beraber bozulmuş kutanöz mikrobiyotanın psöriazisi tetikleyerek [51, 56] hastalığın patogenezinde ve alevlenmesinde rol oynayabildiği düşünülmektedir [51].

Hem genel popülasyonda hem de psöriazis hastalarının cildinde en yaygın üç filum Firmicutes, (%39 psöriazis, %43 normal cilt), Proteobakteriler (%38 psöriazis, %27 normal cilt) ve Aktinobakteriler'dir (%5 psöriazis, %16 normal cilt) ($P = 0.034$). Cilt bakterilerinin en yaygın cinsi, hem psöriazis hastalarında (%32) hem de normal konak derisinde (%26) Streptokoklardır. Psöriazisli hastaların yaklaşık %60'ının psöriatik lezyonlarında *S. aureus* kolonizasyonu tespit edilirken sağlıklı normal deride %5-30 oranında kolonizasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, psöriazis şiddeti, *S. aureus* suşları tarafından enterotoksin üretimi ile önemli

ölçüde ilişkili bulunmuş. [2]. Fakat bazı mikrobiyota çalışmalarına göre ise Stafilokoklar, psöriazis hastalarında (%5) sağlıklı konağa (%16) göre daha az yaygındır [45, 57, 58].

Staphylococcus ve *Streptococcus* cinsi bakteriler deride yaygın olarak görülürken, *Propionibacterium acnes* normal bir bireyin derisinde bulunur fakat psöriazisli hasta cildinde bulunmamaktadır [51]. (Propionibakteriler; psöriazis hastalarında %0,0001, sağlıklı konakta %0,025) [45].

Candida türleri, normal insan mikrobiyotasının bir parçasıdır ve psöriazisli hastaların derisinde veya mukozal membranlarında sağlıklı deriye kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiştir [59]. Özellikle psöriazisli hastaların oral mukozasında (%60) sağlıklı oral mukozaya (%20) göre *Candida* spp.'nin belirgin şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir [45].

Cilt viral mikrobiyotası kısmen daha nadiren araştırılmıştır, çünkü ciltle ilişkili virüslerin çoğu üretilemez ve moleküler yöntemler ile tespiti güç olabilir. Virüsler genellikle patojen ajanlar olarak kabul edilse de yapılan metagenomik analiz bulguları çeşitli bireylerde sağlıklı görünen insan derisinin yüzeyinde bulunan karmaşık bir viral floranın varlığını desteklemektedir. Kutanöz beta ve gama HPV'ler, *Polyomaviridae* ve *Circoviridae* ailesinin bazı üyeleri ciltte en sık bulunan virüslerdir. Bu virüslerin tek başına veya kombinasyon halinde cilt proliferatif bozuklukları ve onkogenezi potansiyel rolü, aydınlatılması gereken bir diğer önemli konudur [60].

2.1.6. Psöriazis'in Klinik Özellikleri ve Tipleri

2.1.6.1. Klinik özellikleri

Psöriazis, değişken morfolojileri bulunan, hastaya göre şiddeti, dağılımı ve seyri değişkenlik gösteren kutanöz kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Vücudun diz, dirsek, sakral bölge, tırnak gibi sınırlı alanlarını veya tamamını kaplayan gümüşü renkte, kuru, kabarık, eritemli, pul pul plaklarla karakterizedir. Bununla birlikte, psöriatik plaklar Koebner fenomeni olarak bilinen mekanik travma sonrasında da gelişebilir [37]. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde eklem tutulumları ile psöriatik artrit ortaya çıkması muhtemeldir. Hastaların %30'unda, ortalama 10 yıl sonra periferik veya omurilik eklemlerinin artriti (spondilartrit), entezit ve daktilit gibi geniş yelpazede seyreden kas-iskelet sisteminin tutulumu görülebilmektedir [47].

2.1.6.2. Psöriazisin Klinik sınıflandırması

Genel olarak psöriazis püstüler ve non-püstüler form olarak ikiye ayrılmaktadır.

1. Non-püstüler psöriazis; Psöriazis vulgaris, guttat form, eritrodermik psöriazis, palmoplantar psöriazis, psöriatik artrit, inverse psöriazis formlarını, [61].

2. Püstüler psöriazis; Generalize püstüler psöriazis (von Zumbusch type) ve lokalize püstüler psöriazis [Palmoplantar püstüler psöriazis (Barber type)] formlarını içermektedir [61].

Non-püstüler psöriazis

- a) **Psöriazis vulgaris (plak tipi);** Hastaların %90'ın da plak tipi lezyonlar vardır. Deri sınırları belirgin olan sedefli pullarla kaplı eritemli plaklarla karakterizedir. Diz, dirsek, saçlı deri ve sakral bölgede simetrik lokalize lezyonlar mevcuttur [54, 62]
- b) **Guttat psöriazis;** Genelde adölesan çağda ve çocuklarda streptokokal boğaz enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilen bu form 0,5-1 cm'lik yağmur damlası lezyonlar ile karakterizedir [54, 62]. Lezyonlar genellikle gövdede, ekstremitelerin proksimal kısmında, yüzde ve saçlı deride görülür ve genellikle 3-4 ay içinde geriler. Bazen de lezyonlar büyür ve psöriatik plak şeklini alır. Hastalığın bu tipi HLA-Cw6 geni ile ilişkili bulunmuştur [63].
- c) **Eritrodermik Psöriazis;** Psöriazisin en şiddetli tipidir, lezyonlar vücudun %80'ini kaplayabilir ve diğer tipler arasında hastaların %1-2'lik kısmını etkiler. Ağırlıklı olarak eritemli lezyonlar görülür. Bu hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyona bağlı protein kaybı neticesinde alt ekstremitelerde ödem, karaciğer, kalp ve böbreklerde hasar oluşabilir. Çoğunlukla tedavi hastaneye yatış gerektirmektedir [62, 64]
- d) **Palmoplantar Psöriazis;** Genellikle avuç içi ve ayak tabanında lezyonlar bulunur ve bu bölgeler hipotenar bölgelere göre daha sık etkilenir. Eritem her zaman bulunmaz, ancak var olduğunda pembemsi sarı bir lezyon olarak görünür [61].
- e) **Psöriatik artrit-Artropatik psöriazis;** Genel hasta popülasyonunun %5-7'sinde görülmektedir. Ciddi cilt tutulumu olan ve özellikle püstüler psöriazisi olan olgularda, prevalansı %30-40'a yükselir. Genellikle 40'lı yaşlarda görülür. Eklemlerde, özellikle el ve ayak parmaklarında ağrı, kızarıklık şişlik olur. Artropatik psöriazis hastalarının %80'inde tırnak tutulumu görülür [61, 62].
- f) **İnvers psöriazis;** Hastalığın bu tipinde, deri kıvrım bölgelerinde parlak kırmızı, simetrik, infiltratif, çatlaklı plaklar şeklinde lezyonlar görülür [54].

Püstüler psöriazis

- a) **Generalize püstüler psöriazis;** Nadir görülen, tüm vücuda yayılmış püstüller ile seyreden psöriazis formudur. İnsidansının yoğun olduğu yaş aralığı 40-59'dur. Hastalığın bu tipi metabolik sendrom ve poliartrit ile ilişkilidir [65].

- b) **Lokalize püstüler psöriazis;** El, ayak parmakları ve tırnak yatağını etkileyen püstüller şeklinde veya avuç içi ve tabanları etkileyen püstüller şeklinde görülmektedir [66].

2.1.7. Tedavi

Psöriazis tedavisinde hedeflenen, hastalığa ait semptomların kontrol altına alınması, bozulmuş keratinosit farklılaşması/hiperproliferasyonunun normal seyrine çevrilmesi, inflamasyonun tedavi edilmesi ve sonuçta hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır [67, 68]. Tedavide, psöriazisin klinik formuna, lezyonların şiddetine/yaygınlığına ve hastaya bağlı olarak değişen (yaş, cinsiyet, komorbidite) seçenekler mevcuttur [69]. Ayrıca tedavide tam verim alınabilmesi adına tetikleyici olabilecek ilaç, enfeksiyon, sigara, stres gibi etkenlerin ortadan kaldırılması gereklidir [68]. Uygun ve doğru tedavi ile kronik inflamatuvar yanıtın azaldığı ve genel morbidite ve mortalite oranında düşüş saptandığı bildirilmiştir [67].

Klinikte kullanılan tedavi seçenekleri;

- ✓ Topikal tedavi/ajanlar (steroid ve non-steroidler)
- ✓ Sistemik tedavi
 - Fototerapi- fotokemoterapi yöntemleri (UVB, PUVA)
 - Geleneksel ajanlar (metotreksat, siklosporin)
 - Biyolojik ajan (TNF-alfa inhibitörü vb.)'lardır [70].

Psöriazis hastalarının yaklaşık %85'inin hafif ve orta şiddetli lezyonları mevcuttur ve bu hastalarda lezyonlar vücut yüzey alanının yaklaşık %5'ini oluşturur. Tedavide tek başına topikal ajan kullanımı yeterli olabileceği gibi dirençli lezyonu bulunan hastalarda sistemik tedaviye kombine olarak da topikaller kullanılmaktadır. Topikal ajanların steroid ve non-steroid türevleri vardır. Kortikosteroidler; antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkilere sahiptir. Non-steroid ajanlar ise D vitamini analogları, kalsinörin inhibitörleri, keratolizin, antralinin gibi ajanlardır [70, 71].

Sistemik tedavi seçeneklerinden biri olan fototerapi veya ışık tedavisi derinin düzenli olarak UV ışığa maruz bırakılmasıdır. Ultraviyole ışık B (UVB), doğal güneş ışığında bulunur ve psöriazis hastalarında cilde nüfuz ederek etkilenen deri hücrelerinin büyümesini yavaşlatır. Psoralen UVA (PUVA); Ultraviyole ışık A (UVA), psoralen adı verilen ışığa duyarlı maddelerle birlikte kullanılarak UVA'nın etkisi artırılır. Psöriazis kliniğine göre, Psöriazis vulgaris (plak tipi), guttat psöriazis ve palmoplantar psöriazis özelliğinde olanlar PUVA tedavisine en çok yanıt verenlerdir [71, 72].

Bir diğer sistemik tedavi seçeneği olarak immünosüpresanlar kullanılır, metotreksat, siklosporin A ve takrolimus gibi ilaçlar; asitretin gibi oral retinoidler; ve inflamasyonu azaltan

bir enzim inhibitörü olan oral apremilast seçenekler arasındadır [69, 73]. Daha yeni tedaviler ise biyolojikler ve biyobenzerler olarak isimlendirilen ve psöriazisin patogeneğinde yer alan sinyal yollarını hedef alan ajanlardır. TNF-alfa, IL-12/23, IL-17 inhibitörleri bu grupta yer almaktadır [69].

2.2. Human Papillomavirus (HPV)

2.2.1. Tarihçe

Cildi etkileyen papillomatöz lezyonların varlığı ve hatta cinsel yolla bulaştığı antik Yunan ve Roma döneminden beri bilinmektedir. Modern tıp tarihinde, Papillomavirüsü (PV) ile ilgili araştırmalar 19. yy.'da başlamış ve siğillerin nedenine ve olası risk faktörlerine yönelik ilk çalışma, 1842 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada birden fazla partneri olan kadınlarda genital siğillerin çok daha sık görüldüğü gözlemlenmiş ve bu siğillerin cinsel yolla bulaşan bir hastalık etkeninden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. 1907'de Dr. Giuseppe Ciuffo da cilt ve genital siğillerin bir virüs kaynaklı olduğu hipotezini savunmuştur ancak o günün teknolojisinde bunu ispatlayamamıştır [74]

1933'te tavşanlarda olası bir siğil etiyolojik ajanı olarak bir PV izole edilmesi ile PV'ler, insan da dahil olmak üzere farklı memeli gruplarında siğillerin gelişiminden sorumlu viral enfeksiyöz ajanlar olarak kabul edilmiştir [75]. 1935'te Rous, tavşanlardaki siğillerin malign dönüşüm potansiyelini tanımlamış, 1949'da Strauss ve ark.'ı elektron mikroskopunda insan siğillerindeki PV partiküllerini görüntülemiş ve 1950'de, epidermodisplazi verrüsiformis (EV)'li hastalarda HPV'nin onkogenik potansiyeli keşfedilmiştir. Viral genomun yapısı ancak 1963'te Crawford tarafından açıklanmıştır [75]. HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri arasında olası bir ilişki 1974'te Dr. Zur Hausen tarafından öne sürülmüştür [76, 77]. Günümüzde serviks kanserlerinde en sık rastlanan tiplerden olan HPV-16 ilk olarak 1983 yılında bir serviks kanseri hastasında tespit edilmiş ve daha sonra HPV enfeksiyonu ile serviks kanseri arasındaki nedensel ilişki kurulmuştur [77]. Dünya genelinde 2006 yılından bu yana kanser oluşumunun önlenmesinde etkene yönelik HPV aşı tipleri geliştirilmeye ve uygulanmaya başlanmıştır [74].

HPV enfeksiyonu, genellikle bağışıklık sistemi tarafından bertaraf edilmesine rağmen, cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalıktır ve hem erkekler hem de kadınlar arasında ömür boyu en az bir kez enfekte olma riski %50'dir [78].

2.2.2. Papillomavirusler (PV)-HPV

Papillomaviridae, çift sarmallı çembersel DNA içeren, küçük, zarfsız virüslerin bir ailesidir. PV'ler ve insanı enfekte eden HPV'ler kutanöz ve mukozal bölgelerin epiteline tropizm

göstererek buradaki epitel hücreleri enfekte etme eğilimindedir [78]. Mukozal ve kutanöz enfeksiyonlar ile ilişkili olan HPV'ler semptomatik ve genellikle asemptomatik seyirli enfeksiyonlara yol açar ve bu enfeksiyonların çoğu (%80-90) geçicidir. HPV, maruziyetten sonraki birkaç yıl içinde elimine edilirken, enfeksiyonların %10-20'si latent olarak kalır. Bu hastalarda enfeksiyon ilerleyerek çeşitli invaziv kanser türlerine yol açabilir [79].

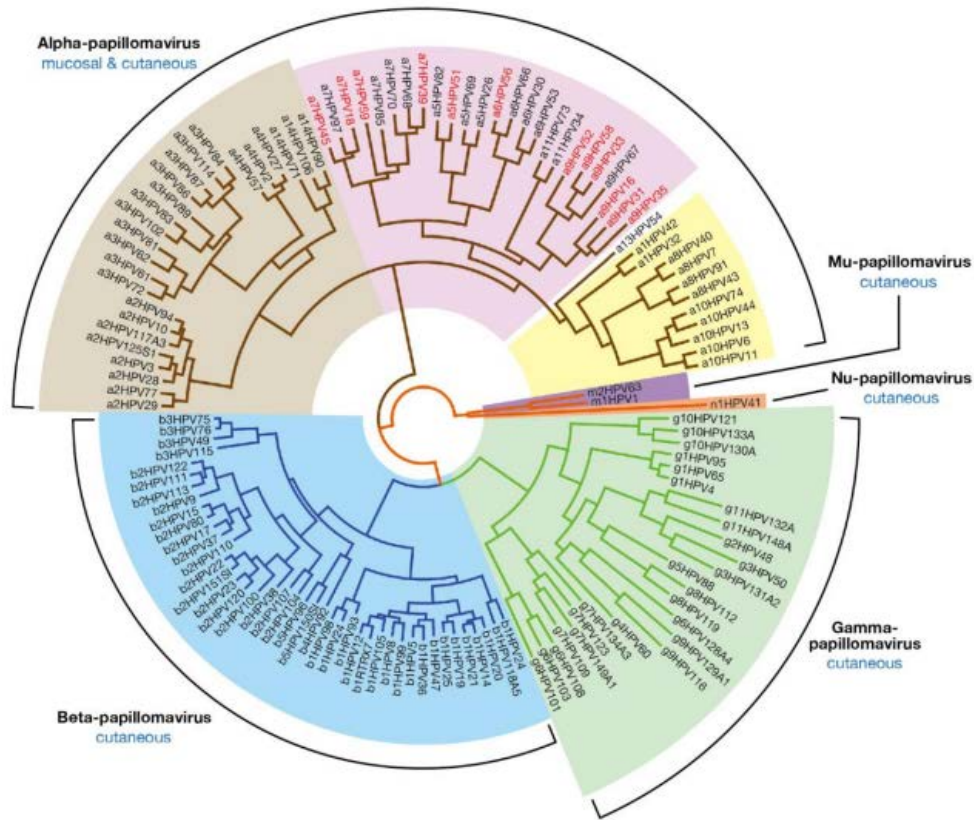
2.2.3. HPV Sınıflandırılması

HPV'ler, yüksek oranda korunmuş bir genom organizasyonuna sahiptir [8] ve sınıflandırma DNA hibridizasyonu ile saptanan viral genom dizilerinin homolojisi göz önünde bulundurularak yapılır [9]. Majör kapsid proteinini kodlayan L1 gen bölgesi evrimsel olarak en çok korunan gen bölgesidir ve bu nedenle yeni PV tiplerinin tanımlanmasında bu bölgenin DNA sekans analizi esastır. Yeni bir PV izolatında L1 gen bölgesinin DNA dizisi, bilinen en yakın PV tipinden %10'dan fazla farklılık gösteriyorsa yeni tip, %2 ve %10 arasındaki farklılık subtip ve %2'den az tespit edilen farklılık durumunda ise HPV varyant olarak tanımlar [80]. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (PV'leri majör kapsid proteini L1'in nükleotid dizilerine dayanarak, 53 cinse sınıflandırmıştır. Bunlardan insanı enfekte eden PV'ler alfa, beta, gama, mu ve nu olmak üzere beş cinsten oluşmaktadır [81, 82] ve bugüne kadar bu beş cinse dahil edilmiş 200'den fazla HPV türü izole edilmiştir [8, 76, 77]. HPV'ler arasındaki evrimsel ilişkiyi gösteren şema Şekil 2.2.'de görülmektedir.

- **Alfa papillomavirüsler;** Alfa cinsi, genital ve oral kavite mukozası, önkol derisi dahil farklı anatomik bölgelerde mukoza epitelini enfekte eden yaklaşık 30 HPV tipinin yanı sıra yaygın cilt siğillerinin gelişimi ile ilişkili birkaç iyi huylu kutanöz HPV tipini içerir [83]. Onkogenik potansiyellerine göre, mukozal (alfa) HPV tipleri HR HPV ve LR-HPV olarak iki gruba ayrılır. HR HPV tipleri anogenital kanserler özellikle serviks kanseri ile ilişkilidir, LR-HPV tipleri (örn. tip-6 ve 11) ise iyi huylu cilt lezyonları ve genital siğillerin gelişimini indükler [8, 76, 83]. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 12 farklı HR HPV (tip-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59) tipini insanlar için kanserojen olarak sınıflandırmıştır [83]. Alfa cinsi ayrıca insan derisini kolonize eden HPV-2, 3 ve 10 gibi bazı HPV tiplerini de içerir [81]. Bu cinsin tüm üyeleri, erken bölgenin 3'-ucunda bulunan bir hidrofobik E5 proteinini kodlar [84].
- **Beta papillomavirüsler:** Beta-HPV tipleri beş farklı tür (beta 1-5) ve çok sayıda kutanöz HPV tipini içerir [81]. Şimdiye kadar 54'den fazla beta HPV tipi izole edilmiştir [81, 85]. Genellikle latent enfeksiyonlara neden olan cins üyeleri bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve muhtemelen UV radyasyonla bağlantılı olarak melanom dışı deri kanserinin (NMSC)

gelişiminde rol oynamaktadır [81, 86, 87]. Beta HPV tiplerinin cilt kanseri ile olası ilişkisine dair ilk bilgiler, 1920'lerde EV adı verilen nadir görülen otozomal resesif geçişli bir genetik bozukluktan muzdarip, kansere yatkın hastaların derisinde beta HPV 5 ve HPV 8'in izolasyonu ile sağlanan kanıtlardan elde edilmiştir [83, 88, 89]. Bu HPV tipleri EV'li hastalarda teşhis edilen kutanöz skuamöz hücreli karsinoma (SCC)'ların %90'ında tespit edilmiştir. Bugün IARC, HPV-5 ve -8'i EV'li hastalarda kutanöz SCC'nin olası etiyolojik ajanları olarak bildirmektedir [89]. Yanı sıra genel popülasyonda belirli beta papillomavirüs tiplerinin de SCC gelişiminde bir kofaktör olabileceği düşünülmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, bu beta papillomavirüs tipleri çoğu SSC'de saptanmamıştır, bu da malign SCC lezyonlarını sürdürmek için viral proteinlerin gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir. Beta papillomavirüs cinsinin üyeleri aynı zamanda oral kavitede bulunan en yaygın HPV tipleridir ve bazıları orofaringeal kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [90]. Saç folikülü, beta HPV tiplerinin doğal rezervuarıdır ve kaş kıl köklerinin analizinden elde edilen veriler vücudun farklı bölgelerindeki enfeksiyonu yansıtmaktadır. Beta HPV tipleri, doğumdan hemen sonra, özellikle çocuğun ebeveynleri ile doğrudan teması yoluyla edinilir. Beta HPV enfeksiyonu için ana risk faktörleri organ nakli, güneş yanığı öyküsü ve ilerlemiş yaştır [89]. HPV'nin sağlıklı derideki prevalansı ve beta HPV tiplerinin spektrumu coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir [89]. Beta HPV'ler, karsinogenezin ana itici güçleri değil, UV kaynaklı DNA mutasyonlarının birikmesini kolaylaştırıcılar gibi görünmektedir. Beta HPV'ler, malign fenotipin korunması için vazgeçilmez olmalarına rağmen, cilt karsinogenezinin destekleyicileridir. Bu nedenle beta HPV, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda cilt kanserinin önlenmesi için bir hedefi temsil eder. Önemli olarak, beta HPV enfeksiyonu cilt karsinogenezinin başlangıç aşamasında bir rol oynuyor gibi görünmektedir, ancak tümör hücrelerinin bir kez habis hale geldikten sonra canlılığı için gerekli değildir [91].

- **Gama Papillomavirüsler:** Sağlıklı ciltte kolonize olabilen ve kutanöz epiteli enfekte eden Gama HPV cinsi 27 türe bölünmüş 98 HPV tipi içerir. Bağışıklığı yeterli popülasyonda asemptomatik kronik enfeksiyonlar ve dahası kutanöz papillomlar veya siğiller gibi iyi huylu cilt lezyonlarını indükleyebilir [81]. Gama HPV'ler her ne kadar iyi huylu latent enfeksiyonlarla ilişkili gibi görünse de gama-11, -12 HPV türleri ile beta HPV-5'in skuamöz hücreli baş boyun kanserinin (HNSCC) etiyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir [90].
- **Mu HPV-Nu HPV:** Mu ve Nu cinsleri sırasıyla sadece üç (HPV 1, -63, -204) ve bir (HPV-41) tane tür içerir. Bu iki cins, Beta ve gamma HPV'lere benzer olarak kutanöz epiteli enfekte etme eğilimindedir [81]. Nu HPV, ciltte benign ve malign lezyonlara sebebiyet verebilir [80].



Şekil 2.2. İnsan Papilloma Virüsleri Arasındaki Evrimsel İlişki [92].

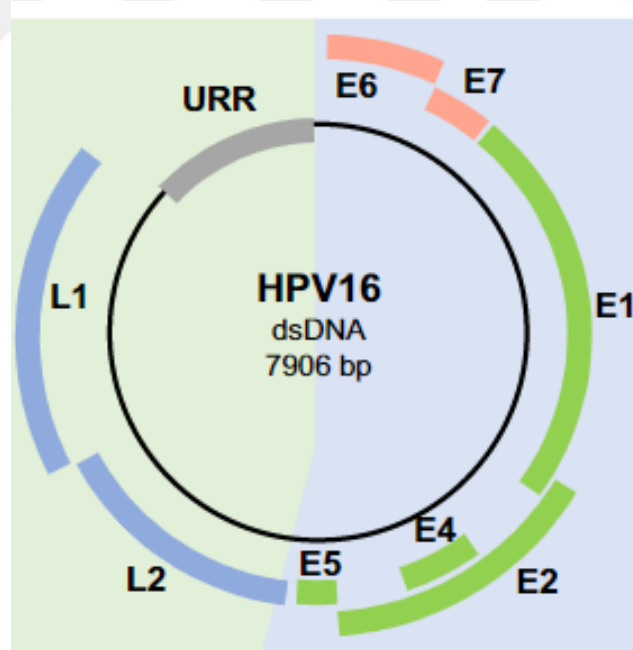
HPV ile enfeksiyon, geniş bir patoloji yelpazesi ile ilişkilidir. HPV'ler onkojenik potansiyellerine göre yüksek riskli (HR HPV) ve düşük riskli (LR-HPV) olarak sınıflandırılır. LR-HPV'ler, iyi huylu kutanöz genital siğillerin, resprituar papillomatozun yanı sıra düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ile ilişkilidir. HPV-6 ve 11 bu tür hastalıklarda en yaygın tiplerdir. HR HPV'ler, serviks, vulva, vajina, penis ve anüs gibi farklı anogenital kanser türlerinin gelişimi ile ilişkilidir; HPV-16 ve 18 türleri, rahim ağzı kanserinde en yaygın etiyolojik ajanlardır ve vakaların neredeyse %70'inde tespit edilmektedirler [7, 93]. Anogenital kanserlere ek olarak, HPV enfeksiyonu ile kutanöz ve orofaringeal kanserler dahil olmak üzere diğer epitel kanserleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Orofaringeal kanserler genellikle "baş ve boyun kanseri" olarak adlandırılır ve esas olarak oral kavite, dil kökünde, tonsiller, adenoid farenks ve larinksde meydana gelen skuamöz hücreli karsinomu içerir. HPV varlığında orofaringeal kanser için 13 kat daha yüksek risk olduğu rapor edilmiştir [94,95].

2.2.4. Viral Genom Yapısı, Replikasyon

Skuamöz epitele tropizm gösteren HPV virüslerinin genomu 8000 baz çiftinden oluşan çift sarmallı DNA'ya sahiptir [96]. Tüm işlevsel bölgeleri çift zincirli DNA'nın tek bir zincirinde

yer alan [9] HPV genomu fonksiyonel olan üç ana bölgeden oluşur [77, 96], a) Erken bölge (early: E), viral düzenleyici proteinleri kodlayan yedi tane açık okuma çerçevesi (open reading frame-ORF) içerir (E1, E2, E4, E5, E6, E7 ve E8) ve bu bölge replikasyon, transkripsiyon ve transformasyonda gerekli proteinlerin kodlanmasından sorumludur; b) geç bölge (late: L), virüsün sahip olduğu ikozahedral simetrik kapsidi oluşturan iki viral kapsid proteinini (L1, L2) kodlar; c) URR-LCR- L1 ve E6 ORF'leri arasında bulunan bu bölge, düzenleyici işlevlerden sorumlu kodlanmayan uzun kontrol bölgesi (Long control region=LCR=URR) olarak adlandırılır [77, 96] ve viral genomun yaklaşık %10-15'ini oluşturur [97] (şekil 2.2.). Çok sayıda hücrel transkripsiyon faktörü [AP1, cEBP NF1, YY1, Oct1, TEF1 (TF1), TFIID, Sp1, glukokortikoid reseptörü ve progesteron reseptörü (GR/PR)] için potansiyel bağlanma bölgeleri içeren LCR [97] viral gen transkripsiyonunu kontrol ederek DNA replikasyonunu düzenler, viral ve hücrel transkripsiyon faktörleri için bağlanma bölgelerinin yanı sıra viral replikasyon orijinini içerir [82, 98].

E6 ve E7, E1, E2, E4 ve E5'in ekspresyonu, viral genom replikasyonu, virion sentezi ve salınımı için esastır, ancak aynı zamanda hücre transformasyonunda da önemli rol oynarlar [98].



Şekil 2.3. HPV genom organizasyonu [98]

URR: replikasyon orijini, transkripsiyon faktör bağlanma bölgesi, gen eksoresyonunun kontrolü; **L1:** Major kapsid proteini; **L2:** Minör kapsid proteini; **E1:** Viral DNA replikasyonu ve transkripsiyon; **E2:** Viral DNA replikasyonu, apoptosis, E6/E7 transkripsiyonunun baskılanması; **E4:** Viral DNA replikasyonu; **E5:** Proliferasyon, EGFR sinyal yolağının değiştirilmesi; **E6:** P53 degradasyonu, hücre döngü düzenlenmesinin değiştirilmesi, Apoptoz

direnci kromozomal instabilite ve hücre ölümsüzleşmesi; **E7**: pRB degradasyonu, Hücre döngüsü S fazına girişi, p16 aşırı ekspresyonu.

HPV'nin yaşam döngüsü, konak epitel hücrelerinin farklılaşmasını gerektirir ve bu süreç prodüktif ve non-prodükatif faz olarak iki aşamaya ayrılır. Non-prodükatif aşama, virüsün epizomal formda düşük kopya sayısında (50-100 kopya/hücre) tutulduğu proliferen olan bazal epitel hücrelerinde gerçekleşir. Prodükatif faz, suprabazal farklılaşan hücre katmanında gerçekleştirilir ve viral DNA'nın amplifikasyonu, L1 ve L2 genlerinin ekspresyonu ve virüs üretimi ile karakterize edilir [99].

HPV'ler sadece derinin farklılaşmamış daha derin katman hücrelerini ve/veya yüksek mitotik kapasiteye sahip bazal epitel hücrelerini enfekte eder, bu da epitel hücrelerinin travma sırasında oluşan mikrolezyonları yoluyla olur. Nadir durumlarda, özellikle uterus mukozasında, virüs, mukozal doku hasarı olmadan, ektoserviksin skuamöz epiteli ile endoserviksin glandüler epiteli arasındaki transformasyon zonunu enfekte edebilir [100].

HPV L1 kapsid proteini, bazal membranda veya bazal tabaka hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin sülfat proteoglikan (HSPG) hücresel reseptörlerine bağlanır. HPV, HSPG'leri bağladığında, viral kapsid de siklofilin B aracılı bir konformasyonel değişiklik olur, öyle ki L2 bileşeninin N-terminali virion yüzeyinde açığa çıkar. N-terminali daha sonra furin ve/veya PC5/6 ile bölünür ve bu, hedef hücrenin plazma membranı üzerindeki ikincil bir reseptöre bağlanmaya izin verir ve HPV endositoz mekanizmasıyla küçük veziküller içinde ER ve golgi yoluyla çekirdeğe taşınır, burada veziküllerin bir dizi etkileşimi ve yapısal değişikliği, nükleer membranın yakınında viral genomun dekapsidasyonuna ve salınmasına izin verir [101, 102]. Epizomal viral genom, hücresel bağlanmadan yaklaşık 24 saat sonra [101] viral replikasyonu başlatmak için nükleer gözeneklerden çekirdeğe girer [102].

Viral genom çekirdeğe girdikten sonra ekstrakromozomal olarak sınırlı bir amplifikasyona uğrar ve konakçı kromatine bağlanma yoluyla çekirdekte yerleşik hale gelir. Genom, bölünen hücrelerde sabit bir kopya sayısında tutulur ve konakçı kromatin ile etkileşim yoluyla bölünür, hücre bölünmesi sırasında da yavru hücrelere geçer [103]

Epitel hücrelerinin farklılaşması ile başlangıçta düşük kopya sayısında olan virüs replike olur, kopya sayısı artar ve kapsid genlerini (L1 ve L2) eksprese eder, bu da epitel yüzeyinden salınan yeni virionların üretimi ile sonuçlanır (vejetatif amplifikasyon). Enfeksiyonun persiste olabilmesi için, HPV'nin hala çoğalabilen kök hücre benzeri özellikler gösteren bazal hücreleri enfekte etmesi gerekir. Bu fenomen, HPV düşük riskli tiplerde çok daha az yaygındır. Endo-/ektoserviks ve anorektal bağlantılar gibi epitelyal geçiş bölgeleri, yüksek riskli HPV tipleri tarafından karsinogeneze daha duyarlı bölgelerdir [98].

2.2.5. Virüsün İmmün Yanıttan Kaçış Mekanizması

Yüksek riskli HPV tipleri konakta persiste olabilmek ve HPV ile ilişkili neoplastik hastalıklara ilerlemek için konakçı immün yanıtından kaçmaya yarayan mekanizmalar geliştirmiştir [98]. HPV'nin enfeksiyon başlangıcında bazal hücrelerde düşük kopya sayısında olması immün yanıtı kaçırmada etkiliyken, enfekte olmuş hücrelerin farklılaşma sürecinden geçmesiyle, yüksek düzeyde viral DNA sentezi ve gen ekspresyonu gerçekleşir ki bu durumda da yüksek düzeyde viral aktivite, yalnızca bağışıklık gözetimine tabi olmayan terminal olarak farklılaşmış hücrelerde meydana gelir, böylece virüs bağışıklık yanıtından her durumda kaçabilmiş olur [103].

HPV yaşam döngüsünün kanla taşınan (viremik) bir aşaması yoktur ve enfeksiyon sistemik olarak yayılmaz, serbest virüs partikülleri, vasküler ve lenfatik kanallara ve dolayısıyla immün yanıtların başlatıldığı lenf düğümlerine erişimlerini sınırlayan skuamöz epitel yüzeyinden dökülür [104]. İntraepitelyal viral yaşam döngüsü litik değildir, bu nedenle proinflatuar sinyal oluşmaz, sonuç olarak, HPV enfeksiyonundan sonra Langerhans hücreleri (LC) gibi deride antijen sunan hücreler ve bağışıklık tepkisine aracılık eden sitokinlerin salınımı oluşmaz veya çok düşük seviyededir. İmmün sistemden diğer kaçış mekanizmaları arasında interferon salınımının düzenlenmesi, E6 ve E7 aktivitesi ile LC'nin inhibisyonu, CDH1 gibi adezyon moleküllerinin inhibisyonu ve hücre içi sinyal yollarının modülasyonu yer alır [98].

Virüse karşı oluşan humoral antikor yanıtının düzeyi ve etkinliği hem viral yüke hem de viral persistansa bağlıdır fakat antikor yanıtı uzun süreler devam edebilir. Antijenik özellikleri bulunan her iki viral kapsid proteinine karşı nötralizan antikorlar üretilir, ancak Anti-L2 antikorları daha az etkinliğe sahiptir. Koruyucu bir yanıt değildir, ancak bu antikorlar, enfeksiyonun evresini ve/veya servikal lezyonun evresini belirlemek ve aşı etkinliğini izlemek için belirteçler olarak kullanılabilir [105].

HPV, antiviral, antiproliferatif ve immünoestimülatör özelliklere sahip olan ve doğal ve humoral immün yanıtlar arasında bir köprü görevi gören interferon 1 genlerinin (IFN-alfa ve IFN-beta) ekspresyonunu azaltır [106]. HPV onkoproteinleri E6 ve E7, hücredeki bu antiviral yolları doğrudan inhibe edebilir. Bu şekilde, E6 ve E7, hücre döngüsündeki keratinositi korur [104].

2.2.6. Viral proteinler ve işlevleri

E1 ve E2 replikasyonda rol alan oldukça korunmuş proteinlerdir, özellikle E1'in enzimatik helikaz aktivitesine sahip olması bu proteini viral DNA replikasyonu ve amplifikasyonu için gerekli kılar [82, 107]. Bu proteinler, replikasyonu başlatmak için E1/E2

replikasyon başlatma kompleksini oluşturur ve replikasyon orijinindeki spesifik bağlanma bölgelerine bağlanır. [103]. N-terminal, C terminal ve DNA bağlanma domeini olmak üzere üç fonksiyonel alana bölünmüş olan HPV E1 proteini, farklı HPV türleri arasında yüksek oranda korunmuştur [107]. Viral replikasyon E1'in helikaz ve E2'nin transaktivatör özelliği sayesinde gerçekleşir [108]. E2, E1'in replikasyon orijinine bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca E2, replikasyonun başlatılmasındaki rolüne ek olarak, viral genomu konakçı kromatinine bağlar. PV replikasyon orijini, bir E1 bağlanma bölgesini, en az bir E2 bağlanma bölgesini ve bir A/T açısından zengin bölgeyi kapsar [103]. E2 proteini, viral yaşam döngüsü, transkripsiyonel düzenleme, DNA replikasyonunun başlatılması ve viral genomun bölünmesinde iyi tanımlanmış fonksiyonlara sahiptir. E2 proteini ayrıca vejetatif DNA replikasyonunda, transkripsiyon sonrası işlemlerde ve muhtemelen paketlemede de işlev görür [109]. E2 proteini, virüsün başlıca intragenomik düzenleyicisidir ve LCR'de bulunan E2 bağlanma bölgesi (E2BS-E2 Binding Side)'ne bağlanarak viral E6 ve E7 onkogenlerinin ekspresyonunu modüle eder. E2BS, metilasyon potansiyeli olan CpG adalarına sahiptir, bu da E6 ve E7 genlerinin transkripsiyonel düzenleyici fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır ve bu viral onkogenlerin aşırı ekspresyonuna yol açar. E2 proteini sadece apoptoza aracılık etmekle kalmaz, aynı zamanda E6/E7'nin transkripsiyonunun aktivasyonunda veya baskılanmasında da rol oynar [110].

E4 proteini, erken viral gen ürünlerini düzenler, hücre iskeleti yeniden düzenlemelerini indükler [111], viriyonların olgunlaşması ve bunların farklılaşmış keratinositlerden salınması için gereklidir [105]. Bununla birlikte E4, HPV enfeksiyonunu takiben doku durumunun belirteci olarak kullanılabilir. E4 ekspresyonunun, HPV DNA seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, E4'ün viral karsinogenezin aşamalarını tanımlamak için yararlı bir belirteç olarak kullanılması mümkündür. Hem E4 hem de E5 ayrıca viral replikasyona da katkıda bulunur. E5'in gözenek oluşumunu indüklediği ve apoptozu ortadan kaldırdığı ve ayrıca genom amplifikasyonunu kolaylaştırmak için epidermal büyüme faktörü (EGF) sinyallerinin ve MAP kinazın aktivitesini arttırmaya yönelik fonksiyon gösterdiği bilinmektedir [112]. E6 ve E5 proteini apoptoz aktivasyonunu inhibe edebilir ve ayrıca malign transformasyona neden olabilir. E5 proteini, hücreleri tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptozdan koruyabilir [113]. E5 proteini tek başına ifade edildiğinde zayıf transformasyon özelliklerine sahiptir, E6 ve E7'nin onkojenik fonksiyonunu arttırdığına ve tümör ilerlemesine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır [105]. Beta-HPV genomunun yapısı alfa-HPV'den bazı farklılıklar göstermektedir. Beta-HPV daha kısa bir LCR'ye sahiptir ve DNA 400 ila 500 nükleotid daha kısadır. Ayrıca beta-HPV, kodlama bölgesinde E5 geninden yoksundur. Bununla birlikte, bu farklılıkların replikasyon ve transkripsiyon mekanizmaları üzerindeki etkisi hala karakterize edilmemiştir [114].

E6 ve E7 genleri insan hücreleri için transformasyon ya da onkojenik potansiyele sahip olan proteinleri kodlar [108]. Virüsün hücre içine girmesinin ardından viral genom, konak hücreye salınır, ardından HPV proteini E1 ve E2 tarafından kontrol edilen bir başlangıç amplifikasyon fazı gelir. Amplifikasyonu, hücre proliferasyonunda bir artışa yol açan E6 ve E7 ekspresyonu takip eder [112]. E6 proteininin enzimatik aktivitesi yoktur ve aktivitelerin çoğunun protein-protein etkileşimleri tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. E6 ile etkileşime giren ilk protein bir ubiquitin ligaz olan E6 ile ilişkili proteindir (E6 Associated Protein, E6AP). E6 ve E6AP bir kompleks oluşturur, E6AP'nin işlevi hedef proteine ubiquitin monomerleri ekleyerek proteini hedef haline getirmektir. Böylece protrozomal degradasyonun başlaması sağlanır. E6' nın temel hedeflerinden biri de p53 tümör süpresör gen ürünüdür. E6AP-E6 kompleksi ile p53'ün parçalanması sağlanır, epitel hücresi kontrolsüz bir şekilde hücre bölünmesinin S fazına geçer [108, 113], böylece apoptoz indüklenmesi engellenir, kontrolsüz hücre proliferasyonu başlar [113]. E7 geni, retinoblastoma tümör baskılayıcı proteinlere bağlanan viral proteinleri kodlar ve böylece hücrenin normal mitojenik sinyallerin yokluğunda hücre döngüsü boyunca ilerlemesine izin verir [105] konakçı hücre proliferasyonunu artırır ve viral replikasyona katkıda bulunur. Hem E6 hem de E7 proteinlerinin ekspresyonu, hücrelerin hücre döngüsü bloğunu aşmasına ve viral replikasyon için elverişli olan S-fazına yeniden girmesine neden olur [112]. Onkoprotein E7, hem apoptoz aktivasyonunda hem de inhibisyonunda rol oynar [113].

HPV genomu, L1 majör ve L2 minör yapısal proteinlerinden oluşan 55 nm çapında bir ikosaedral simetrik kapsid ile çevrilidir. L1 ve L2 genleri, viriyon oluşumu, iletimi ve yayılması için gerekli olan yapısal viral kapsid proteinlerini kodlar [111]. Viral kapsidler, viral enfeksiyonun oluşumu için kritik olan çok sayıda rolü yerine getirmek üzere evrimleşmiştir [115]. Kapsid proteinleri, virüsün epitel bariyeri boyunca oluşan mikro hasarlar yoluyla bazal laminadaki konakçı hücrelere girişini sağlar. Bu aşamada, bir dizi hücrel reseptöre bağlanır ve virüsün hücre içine endositozunu sağlar [112]. Virüsün hücreyi enfekte etmesi ile virüs partikülü endositik yollardan çekirdeğe doğru taşınır ve bu işlem sırasında L1 kapsidi çıkarılır [116]. Viral kromozom, L2'ye bağlı kalır. L2-viral genom kompleksi, viral DNA'nın mitozdan sonra çekirdekte tutulmasını sağlayan hücrel kromozomlara bağlanır. L2, enfeksiyonun erken evrelerinde olduğu kadar enfeksiyonun geç evrelerinde de viral genomu kapsidlere paketlemek için gereklidir [103, 117].

2.2.7. HPV Aşıları

Günümüzde HPV'nin profilaktik tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından lisans almış üç aşı uygulanmaktadır [118]. Aşı antijenleri, maya veya böcek hücrelerinde HPV 16 L1 proteininin aşırı ifade edilmesiyle üretilen virüs benzeri parçacıklar (VLP)'dan oluşmaktadır. Bu parçacıklar, virüs parçacıklarına benzer üç boyutlu bir dış yapıya sahiptir, ancak virüse ait DNA içermezler bundan dolayı aşılanan kişiyi enfekte etmesi mümkün değildir/bulaşıcı değildir [119]. Günümüzde uygulanan profilaktik aşılar;

- Dokuz valanlı HPV aşısı (Gardasil® 9, 9vHPV) (HPV-6, 11, **16, 18**, 31, 33, 45, 52, 58)
- Dört valanlı HPV aşısı (Gardasil®, 4vHPV) (HPV-6, 11, **16, 18**)
- İki valanlı HPV aşısı (Cervarix®, 2vHPV) (HPV-**16, 18**)'dır [120].

Üç HPV aşısının tümü, HPV-16 ve 18 ile ilişkili kanser olgularında %100 [121] etkinliğe varan koruma sağlar [118]. Bununla birlikte, mevcut aşılar daha az yaygın olan yüksek riskli tiplere veya kutanöz HPV'lere karşı koruma sağlamazlar. Aşının koruma sağlayamadığı bu HPV'ler, özellikle immün baskılama (organ transplant alıcıları, immünsüprese ilaç kullanımı vb.) durumlarında kutanöz tipte malign lezyonlara, baş-boyun kanseri, BCC, SCC gibi deri kanserlerine neden olma potansiyeline sahiptir, fakat bu tipler için henüz uygun aşı teknolojileri geliştirilmemiştir [122].

Aşılar persistan HPV hastalığına karşı etki göstermezler, [7, 123] bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü, HPV maruziyetinden önce (cinsel aktivitenin başlamasından önce) 9-14 yaşlarındaki kız ve erkek çocukların aşılmasını önermektedir [7]. Aşıya bağlı bağışıklığın ne kadar sürdüğü bilinmemekle birlikte, en az 10 yıl koruyucu olduğu tahmin edilmektedir [123]. Gardasil 9, 2016'dan beri Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan tek HPV aşısıdır. Dokuz HPV tipiyle enfeksiyonu önler:

- Genital siğillerin %90'ına neden olan HPV tip 6 ve 11 [124]
- Rahim ağzı kanserlerinin %70'inden fazlasının etiyolojik ajanı olan HPV tip 16 ve 18 [125]
- Serviks kanserlerinin %10-20'sini oluşturan HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi HR HPV'ler

Cervarix (2vHPV), tip 16 ve 18 ile enfeksiyonu önler ve Gardasil (4vHPV) tip 6, 11, 16 ve 18 ile enfeksiyonu önler. Her iki aşı da bazı ülkelerde halen kullanılmaktadır. L1-VLP aşıları çok spesifiktir ve çok yakın genetik benzerlikler sergileyen HPV tiplerine karşı uzun süre koruma sağlamayabilir. En etkili L1-VLP bazlı aşı için 13 onkojenik HPV tipinin dahil edildiği çok valanlı aşı gerekmektedir [119].

Profilaktik aşılar, sağlıklı hastaların HPV enfeksiyonlarına yakalanmasının yanı sıra önceden enfekte olmuş hastaları re-enfeksiyondan korumada başarılı olmuştur. Bununla birlikte, persistan HPV enfeksiyonlarının ve HPV ile ilişkili lezyonların tedavisinde yetersizdir [126]. Mevcut HPV enfeksiyonlarını ve ilişkili hastalıkları tedavi etmek ve lezyonları temizlemek için terapötik HPV aşıları geliştirilmektedir. Viral partiküllere karşı nötralize edici antikolar üretmek için kullanılan profilaktik HPV aşılarının aksine, terapötik HPV aşıları, enfekte hücreleri spesifik olarak hedeflemek ve öldürmek için hücre aracılı bağışıklık tepkilerini uyarmaktadır [127]. Canlı vektör, protein veya peptit, nükleik asit ve hücre bazlı aşılar dahil olmak üzere çeşitli tipte terapötik aşılar geliştirilmiştir. Bu aşıların çoğu, HPV antijenine özgü CD8+ sitotoksik T hücrelerini veya CD4+ yardımcı T hücrelerini aktive eder ve HPV onkoproteinleri E6 ve E7'yi hedefler [128]. Fakat terapötik aşılar halen pre-klinik ve klinik deney aşamasındadır. HPV aşılarının kanıtlanmış etkinliğine rağmen, HPV ile ilişkili kanser ve hastalık yükü yüksek olmaya devam etmektedir [102].

Mukozal HPV'ler özellikle yüksek HR HPV'lere karşı etkin olan bu aşıların, insanlarda en yaygın maligniteler olan kutanöz SCC gibi cilt kanserleri ile ilişkili olduğu düşünülen beta HPV/kutanöz HPV'nin profilaksisinde yeri yoktur [114]. Fakat VLP bazlı anti-beta-HPV aşıları ile in vitro ve in vivo prelinik çalışmalar yapılmıştır [129]. Bir çalışma, anti-beta-HPV-5, -8 ve -92 aşısının, insanlarda anti-HR HPV aşısı tarafından indüklenene benzer bir bağışıklık yanıtını tavşanlarda indükleyebildiğini göstermiştir [130]. Beta-HPV aşısının etkinliğini test etmek için fareler üzerinde yapılan çalışmalar VLP bazlı bir aşının PV kaynaklı lezyonlardan koruyan güçlü bir bağışıklık yanıtını geliştirdiğini göstermiştir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış farelerle yapılan klinik deneylerde tespit edilen aşı koruması, kutanöz tümörlere duyarlı olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda NMSC'nin önlenmesinde umut verici olabilir [122, 129].

2.2.8. Epidemiyoloji

HPV enfeksiyonunun, HPV ile ilişkili kanser olgularının ve hastalık yükünün epidemiyolojik dağılımı dünya genelinde önemli ölçüde farklılık gösterir [102]. Tahminlere göre, 2007 yılında dünya çapında 291 milyon HPV pozitif kadınla [131], HPV enfeksiyonu dünyadaki en yaygın viral enfeksiyonlardan biri olmaya devam etmiştir [102]. HPV'nin sebep olduğu hastalıkların morbidite ve mortalite oranları, virüse ait faktörler, çevresel faktörler (coğrafi, sosyoekonomik, kültürel) ve konağa ait faktörler (genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, etkilenen anatomik bölge ve bağışıklık durumu)'e bağlı olarak değişkenlik gösterir [102].

HPV bulaşı hem patojene ait hem de konağa ait faktörlere bağlıdır ve virüse maruziyetin yoğunluğu veya oranı, temas kurulacak kişinin duyarlılığı ve indeks vaka ile temas süresi

bulaştırıcılıkta rol oynar [11]. Enfeksiyonun temel bulaş yolu cinsel yoldur, yanı sıra virüsün ısı ve kuruluğa olan dayanıklılığı sayesinde kontamine yüzeyler (masa, kapı kolu, havlu) ile temas veya hasta ile direkt temas ile bulaş mümkündür. Enfekte anneden bebeğe vertikal bulaş sık karşılaşılan bir durumdur, bebeğin enfekte doğum kanalıyla teması bulaş riski taşır, uzun yıllar oral mukozada persiste durumda virüs taşınabilir, olgularda nadiren hastalık tablosu gelişir. Yeni doğanda HPV-6 ve sıklıkla HPV-11 laringeal papillomatosise sebep olabilirken, HR HPV'ler aylar belkide yıllar sonra tespit edilebilir [108, 132, 133]. Bu geçişler genellikle derideki mikro hasarlı bölgelerden giren virüsün epiteli enfekte etmesi şeklindedir [132, 133].

Dünyada HPV prevalansı, gelişmiş bölgelerde (%10,3) daha az gelişmiş bölgelere (%14,3) kıyasla daha düşüktür ve Doğu Afrika'daki kadınlar, HPV enfeksiyonlarının en yüksek prevalansına (%33,6) sahiptir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya bölgelerine kıyasla Afrika ve Latin Amerika bölgelerinde daha yüksek bir HPV prevalansı gözlenmiştir [134].

Rahim ağzı kanseri vakalarının %99'undan fazlası ve anal kanser vakalarının %80'inden fazlası HPV'lerle ilişkili bulunmuştur [123]. Epidemiyolojik çalışmalar, HPV-16 ve HPV-18'in tüm servikal kanserlerin %70'inden fazlasından sorumlu olduğunu ve HPV-16'nın en yaygın tip olduğunu göstermektedir [7, 123].

Normal servikal sitolojiye sahip kadınlardan alınan verileri içeren bir meta-analizde, genital HPV'nin küresel prevalansı 2010 yılında %11,7 (en düşük 1,6; en yüksek %41,9) [134], 2019 yılında ise %9,9 [135] olarak bildirilmiştir. HPV-16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 ve 56 onkojenik tipleri en yaygın görülen tiplerdir [105] ve dünyadaki tüm kanserlerin %4,5'i (yılda 630.000 yeni kanser vakası, kadınlarda %8,6 ve erkeklerde %0,8'i) HPV'nin bu tiplerine atfedilebilir [120].

HPV enfeksiyonlarının en yüksek insidansı cinsel olarak aktif kişilerde ve 25 yaşından küçük genç erişkinlerde görülür. Yaygın, plantar ve düz siğiller en çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülürken, laringeal papillomlar daha çok küçük çocuklarda ve orta yaşlı erişkinlerde görülen klinik formlardır [123].

Küresel olarak, en yüksek HPV prevalansı 25 yaşın altındaki kadınlarda görülür ve ileri yaşlarda prevalansta düşüş görülür fakat bu durum coğrafi bölgele göre değişebilir, örneğin Avrupa ve Amerika'da yaşla birlikte prevalansta belirgin bir düşüş gözlenebilir fakat Afrika ve Asya'da yaşla birlikte böyle net bir düşüş görülmez. Ayrıca, Batı Afrika ve Orta ve Güney Amerika gibi bazı bölgelerde, yaşlı kadınlarda HPV enfeksiyon oranlarında artış tespit edilmiştir. Küresel olarak, HPV-16, normal sitolojisi olan kadınların %3,2'sinde saptanan en sık onkojenik tiptir ve bunu sırasıyla HPV-18 (%1,4), HPV-52 (%0,9), HPV-31 (%0,8) ve HPV-58 (%0,7) izlemektedir, ancak HPV sıralamasında da bölgesel farklılıklar gözlenmektedir [136].

HPV tip 6 ve 11 sıklıkla anogenital siğillere (%90), çocuklarda tekrarlayan respiratuar papillomatoz olarak da adlandırılan laringeal papillomlara, iyi huylu genital kondilomlara neden olmaktadır. Enfeksiyon, bebeğe annenin doğum kanalından geçişi sırasında bulaşabilir ve nadir olmakla birlikte laringeal papillomlara neden olur, bazen papillomlar aşırı büyür, gırtlak tıkalı olabilir ve cerrahi olarak tekrar tekrar çıkarılması gerekir [123].

Baş ve boyun SCC'larının bir alt kümesi olan orofaringeal kanserler de özellikle HPV-16 enfeksiyonlarıyla bağlantılıdır. Ağız kanserlerinin yaklaşık %25'i ve larinks kanserlerinin %35'i HPV ile ilişkilidir [123].

Sağlıklı yetişkinlerden alınan normal ciltte yüksek bir HPV DNA prevalansı vardır. Bu asemptomatik HPV enfeksiyonlarının bebeklik döneminde kazanıldığı, anne ile bebek HPV tipleri arasında yaklaşık %60 uyum olduğu tespit edilmiştir, bulgular yakın temasın HPV geçişinde etkili olduğunu göstermektedir [123].

2.2.9. HPV İlişkili Kutanöz Hastalıklar ve Kanserler

HPV enfeksiyonlarının çoğu semptomlara neden olmamasına ve kendiliğinden düzelmesine rağmen, HR HPV'ler olarak da bilinen onkojenik HPV tipleriyle persistan enfeksiyon, prekanseröz lezyonlara ve lezyonların ilerlemesi halinde kansere yol açabilir. HR HPV'ler servikal kanser vakalarının yanı sıra anogenital kanserleri (vulvar, vajinal, penil ve anal kanserler) ve özellikle dil kökü olmak üzere baş ve boyun kanserleri, bademcik kanseri ve diğer orofaringeal kanserler ve hatta deri kanserleri gibi çeşitli cilt hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur [122, 136]. Servikal kanserlerin neredeyse tamamı, anal kanser vakalarının %90'ı, vulva, penil ve vajinal kanser olgularının %40'ı HPV'ye atfedilirken, faringeal kanserlerin en az %12'si, oral kanserlerin %3'ü ve orofaringeal kanser olgularının %30-60'ı HPV ile ilişkilendirilmiştir [137].

Son metagenomik analizler [138], HPV'nin en yüksek prevalansının deri (%61), ardından vajina (%41,5), ağız (%30) ve bağırsak (%17,3)'ta bulunduğunu bildirirken, deri örneklerinde tespit edilen tüm viral dizilerin %95'inden fazlasının, çoğunlukla beta ve gama HPV cinslerine ait olduğu tespit edilmiştir [139].

HPV-2, 7, 27, 57 (alfa cinsi), HPV-23, 75 (beta), HPV-4, 65 (gama) ve HPV 1 (mu) genellikle el ve ayakları etkileyen plantar siğil (verrucae plantaris) ve yaygın siğil (verrucae vulgaris) tarzında benign lezyonlara sebep olan tekrarlayıcı HPV tipleridir. Cilt renginde düz veya kubbe şeklinde papüler görünüm ile karakterizedir. Birkaç ay gibi kısa sürede veya yıllar içinde genellikle kendiliğinden gerileyen bu lezyonlar immünsüpre hastalarda özellikle organ transplant alıcılarında tüm vücuda yayılmış siğiller şeklindedir ve bu olgulardaki prevalans, immünsüpresyondan sonraki ilk beş yılda %48-92'dir [140, 141].

Verrucae planae, yüz, eller veya distal önkol tutulumuyla birlikte, çoğunlukla adolesanları etkileyen düz, kırmızımsı veya ten rengi papüllerdir. Bunlara öncelikle kutanöz HPV tip 3, 10, 28 ve 41 neden olur [140].

Periungual siğiller, tırnak kıvrımındaki siğillerdir ve genellikle ağrılıdır. Uzun seyirli hastalık varlığında veya klinik görünüm şüphe uyandırıyorsa, Bowen hastalığını veya invaziv karsinomu dışlamak için biyopsi yapılmalıdır [140].

Kutanöz epitele tropizm gösteren bazı HPV tipleri, özellikle nadir görülen genetik bir bozukluğun sebep olduğu EV hastalarında ve sistemik immünsüpresyon durumu bulunan organ nakli alıcılarında NMSC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. EV-HPV beraberliğinde bening lezyonlar genellikle HPV-5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19 ve 25 tipleriyle ilişkidir ve güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde kalıcı yaygın siğiller ile karakterizedir [142]. EV'li hastaların neredeyse yarısında yaşamlarının bir döneminde SCC gelişir, bu olguların ise %90'ında HPV-5, 8 ve daha az sıklıkta HPV-14, 17, 20 veya 47 varlığı saptanmıştır [140]. EV-HPV beraberliği olan hastalarda bu tipler olası yüksek riskli tipler olarak anılmaktadır [142].

Melanom dışı deri kanseri özellikle açık tene sahip kişilerde UV maruziyeti ile oluşan DNA hasarından kaynaklanmaktadır. BCC (%80) ve SCC (%20) olarak 2 tipi bulunan bu kanser tipi keratinositlerden köken alır [141]. İmmün yetmezlik durumu ile artan NMSC gelişme riski kutanöz HPV gibi enfeksiyöz ajanların varlığıyla da ilişkili bulunmuştur [143]. Farklı çalışmalarda, bağışıklığı yeterli hastalarda NMSC'lerin %30-50'sinde HPV DNA rapor edilirken, bağışıklığı baskılanmış hastalardan alınan lezyonlarda bu oran %90'a kadar çıkmaktadır [122]. Beta-HPV'ler (HPV-5, HPV-8 ve HPV-9), genellikle asemptomatik olmakla birlikte yaygın enfeksiyonlara neden olan her yerde bulunan virüslerdir. Keratinositlerde beta-HPV'ler ile kalıcı enfeksiyonun aktinik keratoz için predispozan olduğu gösterilmiştir. SCC'li immünkompetan kişilerin %40'ının cildinde, organ transplant alıcısı SCC'lerin %80'inde beta-HPV bulunmaktadır. Ayrıca, beta-HPV-17, 20 ve 38, SCC'ler ile önemli ölçüde ilişkili görünmektedir [78].

Epidemiyolojik ve biyolojik veriler, beta-HPV tiplerinin ve özellikle beta-1 ve beta-2 türlerinin bağışıklığı yeterli bireylerde kutanöz SCC gelişimini tetikleyebileceğini ileri sürmüştür [144]. Birbirinden bağımsız yapılan çalışmalarda vücudun farklı anatomik bölgelerinde (oral mukozal epitel, anal kanal genital bölgeler) tespit edilen beta HPV'ler bu bölgelerde herhangi bir tümoral yapı (özofagus kanseri, tükrük bezi kanser, meme kanseri) ile ilişkilendirilmemişken [145, 146], beta-1 (HPV-5), beta-2 (HPV 122) ve gama-11, gama-12 HPV tipi pozitif olan kişilerde baş boyun kanser (head and neck cancer, HNC) riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur [147].

Skumöz hücreli HNC (HNSCC) olgularında, HPV ilişkili HNSCC'de HPV'den bağımsız olgulara kıyasla tedaviye yanıt iyi prognozludur. Bundan dolayı HNSCC olgularında HPV varlığı araştırılması önemlidir. Bu tip kanser hastalarında yüksek riskli tip olan HPV-16, HPV DNA pozitif HNSCC'lerin %90'ını oluşturan baskın HPV tipidir. Baş boyun kanserlerinin bir tipi olan laringeal SCC vakalarında ise HPV-11 en sık olmak üzere, sırasıyla HPV-16, 6 tiplerine rastlanmıştır [137]. Yine HPV ilişkili HNC'nin tipi olan orofaringeal kanser olgularında, yıllar içerisinde kayda değer artış tespit edilmiş ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı HPV'yi orofaringeal karsinogenez için bir risk faktörü olarak kabul etmiştir [137, 148].

2.2.10. HPV Tanı Yöntemleri

Elektron mikroskobu, hücre kültürü ve bazı immünolojik yöntemler gibi geleneksel viral tanı yöntemleri HPV tespiti için uygun değildir [149]. HPV tanısında klinik bulgular ve morfolojik değerlendirme (kolkoskopi ve asetik asit testi) yol gösterici olabilirken, servikal kanser taraması ile prekanseröz lezyonu bulunan kadınların tespiti, tanının doğrulanması, HPV tipinin belirlenmesi [150], epidemiyolojik çalışmalar, aşı geliştirilmesi, aşılama programlarının uygulanması ve izlenmesi [151] moleküler yöntemlere dayanır. Bu yöntemler genel olarak;

- Nükleik asit hibridizasyonu
- Sinyal amplifikasyonu
- Nükleik asit amplifikasyonu (hedef amplifikasyonu) temeline dayananmaktadır [150].

2.2.10.1. Morfolojik İnceleme Yöntemleri

Dermatoskopi, HPV'nin neden olduğu cilt belirtilerinin tanısını kolaylaştıran, invaziv olmayan bir tanı tekniğidir. Viral siğil tanısı sadece klinik muayene ile konulabilmesine rağmen, bazen başka hastalıkların örtüşen özellikleri ile karşı karşıya kalınabilir. Dermatoskopinin, enfeksiyöz deri hastalıklarının teşhisine yardımcı olduğu gösterilmiştir ve HPV'nin neden olduğu lezyonlar için çeşitli morfolojik özellikler tanımlanmıştır [152]. Klinik olarak, siğillerde değişmeyen noktalı damarlar ve/veya farklı viral siğillerde değişken şekilde bulunabilen hemorajik noktalar tipik özelliklerdendir [153]. Lezyonlar genellikle akantotik epidermis ve ayrıca ara sıra kanama nedeniyle hafif pigmentli görünür. Bu özellikler viral siğilleri melanom gibi diğer hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olabilir ancak yine de doğru tanı bazen sadece histopatoloji ile ortaya konabilir [152].

Kolkoskopi ve asetik asit testi; Düşük güçlü bir mikroskop kullanılarak, neoplazik doku olduğundan şüphelenilen lezyonun bulunduğu bölgeye asetik asit solüsyonu uygulandıktan sonra serviks, vajina ve bazı durumlarda vulvanın incelenmesidir. Kolposkopik bulgular

asetobeyaz lezyonun derecesine, yüzey konturuna, mozaik desenine ve noktalı görünüşe göre derecelendirilir [149]. Asetik asit uygulaması farklı sebeplerden (kandidiyazis, psöriazis, liken planus, yağ bezleri) kaynaklanan parakeratoz varlığında yanlış pozitif sonuçlar verebilir. HPV taramasında rutin bir uygulaması bulunmayan kolkoskopi subklinik genital HPV ile ilişkili lezyonları görünür kılmak, hedef biyopsi için lezyonları tanımlamak ve cerrahi tedavi sırasında lezyonları sınırlamak için kullanılabilir [154].

2.2.10.2. Moleküler Yöntemler

HPV enfeksiyonu genellikle klinik örneklerde viral nükleik asitlerin saptanmasıyla tanımlanır. Günümüzde bu amaçla üretilmiş 200'e yakın ticari tanı testi geliştirilmiştir. Fakat 25 yılı aşkın süredir dünya çapındaki araştırma laboratuvarlarında kullanılan in-house PCR protokolleri de halen değerini korumaktadır. Çünkü mevcut ticari HPV testleri yalnızca klinik olarak en önemli alfa-HPV tiplerinin sınırlı bir kısmını hedef alırken in-house PCR testleri, klinik olarak daha az önemli alfa-HPV tiplerini, alfa olmayan HPV cinslerine ait HPV tiplerini ve yakın zamanda tanımlanmış HPV tiplerini (HPV-92 vb.) tespit etmek ve yeni HPV tiplerini belirlemek için gereklidir. Ticari HPV testlerini kullanım amaçlarına göre genel olarak sekiz grupta toplamak mümkündür [151].

1. **HR HPV DNA tarama testleri:** Hedeflenen kanserojen HPV türlerinin varlığını veya yokluğunu belirlemek için çeşitli teknolojileri kullanan bir grup kalitatif veya yarı kantitatif testten oluşur. Sonuçlar, kesin HPV tipi belirlenmeden, hedeflenen HPV tipleri için pozitif veya negatif olarak rapor edilir. Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA Test; Cervista HPV HR Testleri bu grupta yer alır [151, 155].
2. **Kısmi genotipleme temelli HR HPV testleri:** Bu testlerin tarama doğruluğunu ve etkinliğini artırmaya yönelik klinik potansiyeli değerlendirilmiş ve çok sayıda çalışmada servikal kanser açısından en yüksek riske sahip kadınları belirlediği gösterilmiştir. Cobas 4800 HPV Test; Cervista HPV 16/18 Testleri ABD FDA tarafından onay almıştır [151].
3. **HPV DNA tam genotipleme testleri:** Halen piyasada bulunan en büyük HPV testleri grubunu temsil etmektedir. Bu testlerin büyük çoğunluğunun şu anda tarama veya klinik yönetimde hiçbir rolü yoktur, ancak standartlaştırılmış bu genotipleme testleri köklü araştırma araçlarıdır ve aşı geliştirme, uygulama ve aşılama programlarının izlenmesi, epidemiyolojik çalışmalar bozulmuş nükleik asitli numunelerin analizi ve klinik testler için çok değerlidir [10, 151].
4. **HPV DNA tipine veya gruba özgü genotipleme testleri;** real time PCR temelli olan bu testler çok sınırlı HR HPV tanımlanması yapabilmektedir [151].

5. **HR HPV E6/E7 mRNA testleri:** bu testlerde tanı amacıyla, en önemli viral onkoproteinler E6 ve E7'nin mRNA transkriptleri, ters/reverse transkriptaz PCR veya nükleik asit dizisine dayalı amplifikasyon ile saptanır. DNA temelli testlere göre daha yüksek spesifiteye sahiptirler. APTIMA HPV testi FDA tarafından onaylanmış mRNA testidir [151, 155].
6. **In situ hibridizasyon DNA temelli HPV testleri:** In situ hibridizasyon, HPV DNA'nın morfolojik bir içerikte saptanmasını vgruptae görüntülenmesini sağlayan tek moleküler yöntemdir. Bu grupta yedi farklı HPV testi ve 29 varyant tanımlanmıştır [151].
7. **In situ hibridizasyon mRNA temelli HPV testleri:** Bu grupta sınıflandırılan iki HPV testi, viral mRNA'nın saptanmasını ve in situ hibridizasyonu birleştiren teknolojiyi kullanır. E6, E7 mRNA'ya özgü oligonükleotit ile hibridizasyonun ardından, HPV E6 ve E7 mRNA transkriptlerinin tespiti ve kantitasyonu akış/flow sitometrisi kullanılarak gerçekleştirilir [151].
8. **Çeşitli HPV tiplerini hedefleyen HPV DNA testleri:** Bu gruptaki testler PCR amplifikasyonu, ampikon denatürasyonu ve bir şerit üzerinde immobilize edilmiş HPV tipine özgü problemlerle hibridizasyonun takip ettiği ters hibridizasyon yöntemlerini içerir. Testler, cilt kanseriyle ilişkili beta-HPV tiplerini ve yaygın olarak siğil gelişimi ile ilişkili olan alfa-, gamma-, mu- ve nu-PV cinslerinden 22 HPV tipinin saptanmasına izin verir [151]. HPV tanısı için FDA tarafından onaylanmış moleküler temelli testler **Tablo2.1.**'de verilmiştir.

Tablo 2.1. HPV tanısı için FDA onayı bulunan moleküler temelli ticari tanı testleri [156].

Ticari test adı	Test Prensipleri	
Anyplex™ II HPV28 (SeeGene Inc., Seoul, Korea),	Real time PCR	19 HR HPV ve 9 LR HPV
Cobas® HPV (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA)	NA amplifikasyon, NA Hibridizasyon	12 HR HPV
HPV OncoTect® E6, E7 mRNA (InCellDx, San Carlos, CA, USA)	İn situ hibridizasyon, Flow sitometri	
Cervista™ HPV HR (Hologic, Ltd., Manchester, UK)	Sinyal amplifikasyon	14 HR HPV
Hybrid capture® 2 HR HPV DNA (Qiagen, Gaithersburg, MD, USA)	Sinyal amplifikasyon, NA Hibridizasyon	13 HR HPV
VisionArray® HPV Chips (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany)	NA amplifikasyon	12 HR HPV, 12 olası yüksek riskli HPV ve 17 LR HPV

NA: nükleik asit, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 25/11/2020 tarih ve 768 sayılı kararı ile "Etik Kurul Onayı"nı almıştır.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu

Hasta grubu; Aralık 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran psöriazis tanısı ile takip edilen bireylerden oluşturuldu. Psöriazis vulgaris (plak tipi psöriazis) tanısı bulunan hastalara çalışma ile ilgili gerekli bilgilendirmeler yapıldı, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan deri kazıntı örnekleri alındı. HPV varlığının araştırılması ve HPV'lerin genotiplerinin belirlenmesi amacıyla psöriyatik deri lezyonu bulunan 53 hastanın lezyonlu bölgelerinden deri kazıntı örneği alındı. Hastaların lezyonsuz deri bölgelerinden de kazıntı alınması planlandı ve 53 hastanın 14'ünde psöriyatik plaklar tüm vücuda dağılmış halde olduğu için kalan 39 hastanın lezyonsuz bölgelerinden deri kazıntı örneği alınarak çalışmaya dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubu ise; Dermatoloji polikliniğine başvuran, psöriazis veya cilt kanseri öyküsü olmayan ve viral siğillere dair klinik kanıt bulunmayan 47 bireyden oluşturuldu. Sağlıklı kişiler çalışmaya dahil edilirken birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü bulunmamasına dikkat edildi. Çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden deri kazıntı örnekleri alındı.

3.2. Deri kazıntı örneklerinin alınması

Hasta veya sağlıklı bireylerden örnek alınması, COVID-19 önlemleri doğrultusunda gerçekleştirildi. 1,5 ml'lik ependorf tüpleri içerisine 1 ml steril distile su konuldu. Psöriazis hastalarının, psöriyatik lezyon bulunan bölgesinden (el, dirsek, sırt) ve lezyonsuz bölgesinden olmak üzere iki adet deri kazıntı örneği steril tek kullanımlık bistüri yardımıyla ependorf tüpleri içerisine alındı.

Kontrol grubundan alınan bir adet deri kazıntı örneği (el, dirsek) içerisinde steril distile su bulunan ependorf tüplerine alındı. Tüm örnekler DNA izolasyon aşamasına kadar Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bulunan -20 °C derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

3.3.1. Kullanılan Cihazlar

- PCR cihazı (MiniAmp™ Plus Thermal Cycler, Applied Biosystems, ABD)

- Güvenlik Kabini (Heraeus-HERA safe)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo EC250-90)
- Elektroforez Tankı (Thermo Scientific, Owl E. Sycast™ B2)
- Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, Fransa)
- Mikrosantrifüj (Sigma, 1-15)
- Mikrodalga Fırın (Beko-MD 1500)
- Derin Dondurucu (Arçelik, indesit)
- Otoklav (Hirayama, HVE-50)
- Hassas Terazı (Scaltec)
- Buzdolabı (Profilo)
- Vortex (NM-110, Heidolph Reax top)
- Su Banyosu (Memmert)
- Mikropipet Seti (Thermo Scientific, GJ16637-GJ16827-GJ17112)

3.3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Trisma base (Sigma T1503, Lot-SLBL6398V)
- Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), disodium salt dihydrate (Sigma, E5134)
- Borik asit (Sigma, B6768)
- Brom fenol mavisi (SCP Science, B7722)
- Sükroz (Merck, 1.07651)
- Etanol absolut (Riedel- deHaän, 32221)
- Agaroz (Sigma, A-9539)
- *Taq* DNA Polimeraz (Thermo Scientific)
- 10X PCR Buffer (KCl/NH₄) (Thermo Scientific)
- 25 mM MgCl₂ (Thermo Scientific)
- 10 mM dNTP Mix (Thermo Scientific)
- 100 bp'lık moleküler ağırlık standardı (100 bp DNA Step Ladder, Thermo Scientific)
- Etidyum-Bromid (Sigma E8751-1G USA)
- Distile Su
- DNase, RNase (nükleaz) içermeyen su (Thermo Scientific)
- Purelink Genomic DNA Mini Kit (İnvitrogen, K1820-02)
- Primerler

HPV L1 kapsid geni (450 bp uzunluğundaki bölge için):

MY 09: 5'-CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3'

MY 11: 5'-GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG-3'

(M: A+C, R: A+G, W: A+T, Y: C+T)

HPV L1 kapsid geni (152 bp uzunluğundaki bölge için):

GP 5+: 5'-TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC-3'

GP 6+: 5'-GAAAAATAAACTGTAAATCATATT-3'

İnsan hücresel GAPD-H geni (136 bp uzunluğundaki bölge için):

GAPDHF: 5'-C GGC AGC AGC AAGC ATTCCT-3'

GAPDHR: 5'-GCCCAACACCCCCAGTCA-3'

3.3.3. Elektroforez İçin Kullanılan Solüsyonlar

10X TBE (Tris-Borik asit-EDTA) Stok Solüsyonu pH 8.8

- Tris Base.....108 gr
- Borik Asit.....55 gr
- EDTA.....8,3 gr

Bu malzemeler bir miktar distile su ile eritildi ve pH'sı 8,8'e ayarlandı. Daha sonra son hacim 1 litre olacak şekilde distile su eklendi. Oda ısısında muhafaza edildi.

Elektroforez Yürütme Tamponu (1XTBE)

10X TBE Buffer stok solüsyonunun 1/10 oranında distile su ile seyreltilmesiyle hazırlandı ve elektroforez yürütme tamponu olarak elektroforez tankına konularak kullanıldı. Tanka konulan tampon haftalık olarak değiştirildi.

Yükleme Tamponu (20 ml için)

- Sükroz.....4 gr.
- Brom fenol mavisi.....0,05 gr.

Tartılan kimyasallar 20 ml 1XTBE tamponunda eritildi. Oda ısısında saklandı.

%1'lik Agaroze Jel

100 ml 1X TBE Buffer içerisinde 1 gr agaroz mikrodalga fırında eritildikten sonra 10 µl Etidyum Bromid ilave edildi.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Deri Kazıntı Örneklerinde HPV DNA'nın Tespit Edilmesi

3.4.1.1. Genomik DNA İzolasyonu

Deri kazıntı örneklerinden genomik DNA eldesi için “Purelink Genomic DNA Mini Kit” (Invitrogen, K1820-02) kullanıldı. Derin dondurucuda -20°C’de muhafaza edilen deri kazıntı örnekleri çalışma zamanında oda ısısında çözündürüldü. DNA ekstraksiyonu üretici firmanın talimatları doğrultusunda aşağıdaki gibi uygulandı;

- Benmari cihazı 55°C’ye ayarlandı.
- İçinde deri kazıntısı ve steril serum fizyolojik bulunan ependorf tüpleri konsantrasyon sağlanması amacıyla 12.000 x g’de 10 dakika santrifüj edildi.
- Tüpün içinde 200 µL sıvı kalacak şekilde süpernatant kısım pipetle alındı ve atıldı.
- Örneğe 20 µL Proteinaz K ve 20 µL RNase A eklendikten sonra vortekslendi ve 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Üzerine 200 µL “PureLink® Genomik Lizis/Binding Buffer” eklendi ve vortekslendi.
- Ardından 55°C’ye ayarlanan benmaride 10 dakika inkübe edildi.
- Benmariden alınan lizata 200 µL %96-100 etanol eklendi, 5 saniye vortekslendi.
- Tüm karışımı üstünde filtreli kısmı bulunan “spin çömları”na aktarıldı, 10.000 x g’de 1 dakika santrifüj edildi, tüp kısmı atık kabına atıldı filtre kısmı temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Filtreli tüpe 500 µL “wash buffer 1” eklendi, 1 dakika 10.000 x g’de santrifüj edildi.
- Tüpün dibinde biriken sıvı atık kabına boşaltıldı ve filtre yine aynı tüpe yerleştirildi. Filtreli tüpe 500 µL “wash buffer 2” eklendi, 3 dakika maksimum hızda santrifüj edildi.
- Filtre kısmı steril bir 1.5 mL ependorf tüpüne yerleştirildi.
- Filtrenin orta kısmına gelecek şekilde 100 µL “Elution Buffer” eklendi, 5 dakika oda ısısında bekletildi.
- Süre sonunda maksimum hızda 2 dakika santrifüj yapılarak filtreli tüpte bulunan sıvının ependorf tüpe geçmesi sağlandı.
- Elde edilen DNA PCR aşamasına kadar -20°C’de saklandı.

3.4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Uygulaması

HPV taramasına başlanmadan önce çalışmaya dahil edilen tüm örneklerle (53 lezyonlu bölge, 39 lezyonsuz bölge ve 47 sağlıklı cilt örneği) ait DNA, insan hücresel DNA varlığı yönünden GAPDH gen bölesine ait 136 bp'lik bölgenin amplifikasyonu yapılarak araştırıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan alınan deri kazı örneklerinden elde edilen DNA'ların uygun koşullar altında nested-PCR yöntemi ile amplifikasyonu gerçekleştirildi. HPV DNA'nın tespiti için ise HPV L1 gen bölgesi, MY09/11 ve sonrasında GP5+/6+ konsensus primer dizileri kullanıldı. Kullanılan primer dizileri Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. PCR'de kullanılan primer dizileri

Primerler	Hedef bölge uzunluğu (bp)	Anneling derecesi (<i>T</i>)	5'-3' dizi
MY09	450	55°C	CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC
MY11			GCMC AGGGWC AT AAYAATGG
GP5+	152	55°C	TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC
GP6+			GAAAAAT AAAC TG AAATC AT ATTC
GAPDHF	136	60°C	GGC AGC AGC AAGC ATTCCT
GAPDHR			GCCCAACACCCCCAGTCA
(M: A+C, R: A+G, W: A+T, Y: C+T)			

İki tur halinde gerçekleştirilen nested-PCR tekniğinde, birinci turda L1 kapsid gen bölgesi içinden 450 bp uzunluğundaki bölge MY09/11 primerleri kullanılarak amplifiye edildi. İkinci turda ise birinci turda amplifiye edilen gen bölgesi içinden 152 bp uzunluğundaki daha korunmuş bölge GP5+/6+ primerleri kullanılarak amplifiye edildi. Her bir örnek için PCR karışımları Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. PCR’da kullanılan reaksiyon karışımları

Reaksiyon bileşenleri	Birinci Tur (Miktar, µL)	İkinci Tur (Miktar, µL)
Nükleaz içermeyen distile su	35.25	37.25
10X PCR tamponu	5	5
MgCl ₂ (25 mM)	3	3
dNTP mix (10 mM)	1	1
Forward primer* (100 pmol/µL)	0.25	0.25
Reverse primer* (100 pmol/µL)	0.25	0.25
Taq DNA polimeraz (5 U/µL)	0.25	0.25
Toplam PCR karışımı hacmi	45	47
DNA	5	3**
Toplam hacim	50	50

*Birinci turda MY 09/11 primerleri, İkinci turda GP5+/6+ primerleri
 **Birinci tur PCR ürünü

Temiz odada hazırlanan PCR karışımı vortekste karıştırıldıktan sonra, her bir örneğe ait steril 0.2 ml’lik PCR tüplerine birinci tur için 45 µL, ikinci tur için 47 µL olacak şekilde paylaştırıldı. Her bir örneğe ait tüpe DNA (birinci tur da 5 µL DNA; ikinci tur da birinci turda elde edilen 3 µL PCR ürünü) konulup ısı döngü cihazına ("thermal cycler") yerleştirildi. PCR koşulları Tablo 3.3. ‘de ki gibi uygulanmıştır.

Tablo 3.3. PCR amplifikasyon koşulları

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	94	5 dakika	1
Denatürasyon	94	45 saniye	
Primer Bağlanması	55	45 saniye	35
Zincir Uzaması	72	1 dakika	
Son Uzaması	72	7 dakika	1
Muhafaza	4	∞	∞

PCR’den sonra örnekler elektroforez aşamasına kadar +4°C’deki buzdolabına kaldırıldı.

3.4.3. Agaroz Jel Elektroforez İşlemi

PCR ile amplifikasyonu gerçekleştirilen HPV L1 gen bölgesinin tespiti için PCR ürünleri etidyum bromid (Et-Br) ile boyanmış %1’lik agaroz jele yüklendi ve elektroforez yapıldı. Jelde yürütülen DNA’ların uzunlukları, moleküler ağırlık standardı ile karşılaştırılarak tespit edildi. Beklenen bant paternleri, GAPDH insan genomik DNA’sı için 136 bp uzunluğundaydı. HPV L1 gen bölgesi MY09/11 (1. tur) primerleri ile amplifikasyon sonucunda 450 bp uzunluğunda, GP5+/6+ (2. tur) primerleri ile amplifikasyon sonucunda ise 152 bp uzunluğunda bantlarının görülmesi ile HPV DNA varlığı açısından pozitif olarak yorumlandı. Elektroforez tamponu olarak

Tris-Borik Asit-Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) [TBE] kullanıldı. 10X TBE tamponu kullanım sırasında 1/10 oranında distile su ile sulandırıldı ve 1X TBE şeklinde kullanıldı.

3.4.3.1. Agaroz Jelin Hazırlanması

Erlen Mayer içerisine jel konsantrasyonu %1 olacak şekilde 1 gr agaroz ve 100 ml 1X TBE solüsyonu eklendi ve homojen saydam hale gelinceye kadar mikrodalga fırında ısıtıldı. Biraz soğuduktan sonra çeker ocak içerisinde Et-Br'den jel içine 6 µL eklendi ve homojen dağılması için çalkalandı. Daha sonra jel, tarakların yerleştirildiği jel tepsisine yavaşça döküldü. Katılaşana kadar (20-30 dakika) oda sıcaklığında bekletildi. Katılaşan jel, elektroforez tankına yerleştirildi. PCR ürünlerden 7'şer µL alınarak parafilm üzerinde 2 µL 1X TBE ile hazırlanmış yükleme tamponu (%20 süktroz veya gliserol, %0.25 brom fenol mavisi) ile pipetaj yapılarak karıştırıldı. Daha sonra da elektroforez tankına yerleştirilen jelin kuyucuklarına sırasıyla yüklendi. Tankın kapağı kapatıldıktan sonra güç kaynağı çalıştırıldı. 130 mA akımda 35-40 dakika örneklerin jelde yürütmesi yapıldı. Yükleme tamponunun brom fenolden gelen mavi rengi takip edilerek jelin 2/3'lük kısmına gelindiğinde elektroforez işlemi durduruldu. Jel tanktan çıkarılarak 312 nm dalga boyunda ışık veren UV-transilüminatöründe incelendi ve jel görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat Marne La Vallée, Fransa) kayıtları yapıldı.

3.5. HPV Genotiplerinin Belirlenmesi

3.5.1. HPV DNA Dizi Analizi

L1 gen bölgesinin GP5+/6+ primerleri kullanılarak gerçekleştirilen PCR amplifikasyon ürünleri, işaretli dideoksinükleotidler içeren "Bigdye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit" (Applied Biosystems, ABD) kullanılarak, "forward" zincirleri GP5+ primerleri ile "Cycle Sequence" PCR'ı yapıldı. Saflaştırma işlemi sonrasında, "ABI PRISM 3130XL Genetic Analyzer" (Applied Biosystems, ABD) otomatize DNA dizi analizi cihazında, reaksiyon ürünlerinin elektroforez işlemi gerçekleştirilerek, kromatografi şeklinde DNA dizi analizi verileri elde edildi.

3.5.2. Dizi Analizi Verilerinin Değerlendirilmesi

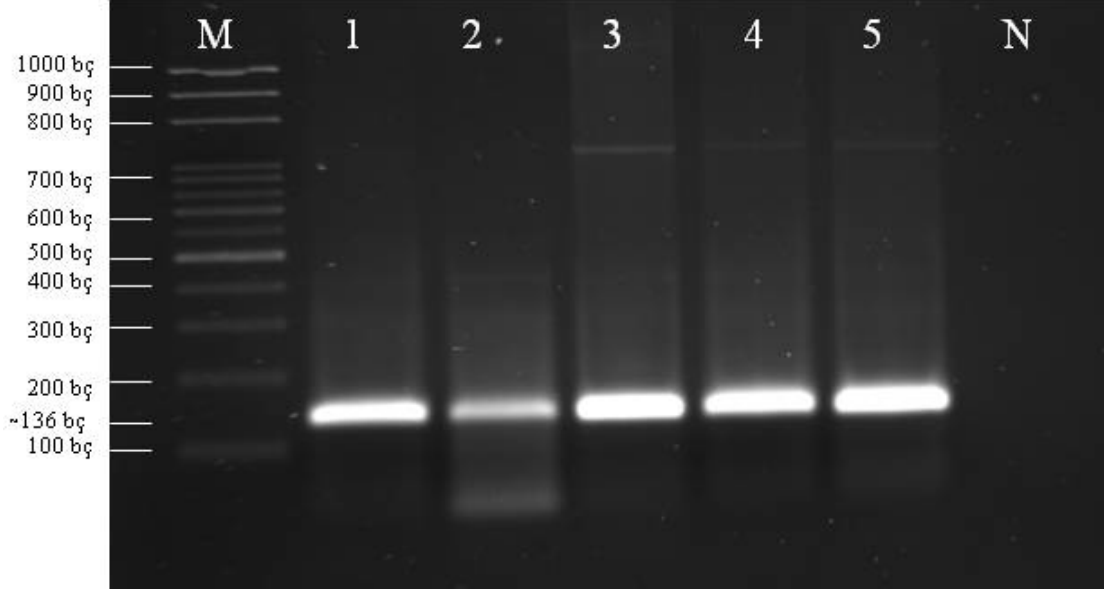
Dizi analizi sonrası Chromas DNA dizi analizi programında kromatogram dalgalarının pik uzunlukları kontrol edildi ve düzeltmeler yapıldı. Ayrıca uç kısımlardaki okunamayan diziler kırpıldıktan sonra, son konsensus dizi şeklinde kaydedildi. Her bir hastaya ait dizisi çıkarılan bu gen bölgeleri, PubMed-BLAST (the Basic Local Alignment Search Tool) programına yüklenerek, Gen-Bankası veri tabanında yayınlanmış referans HPV dizi verileri ile karşılaştırılarak olası HPV

genotiplendirilmesi yapıldı. Değerlendirmede, bit-score, maksimum identity (karşılaştırmada identik dizilerin sayısı) ve E-değeri (karşılaştırmının istatistiksel anlamı) çıktıları göz önünde bulunduruldu. HPV genotip belirlenmesinde, en benzer ve anlamlı sonuç veren dizi eşleşmeleri temel alındı.



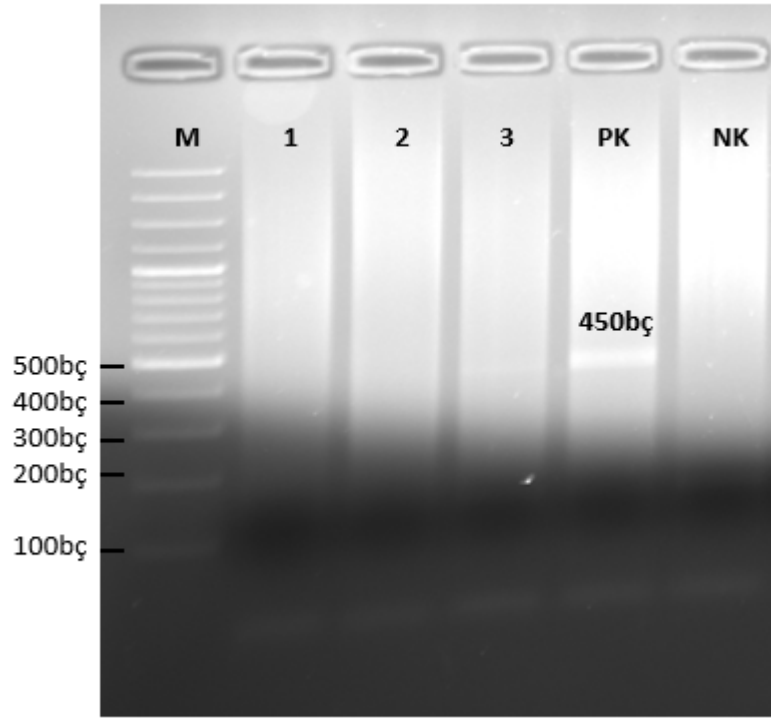
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen insan hücresel DNA varlığı yönünden taranan örneklerin (53 lezyonlu bölge, 39 lezyonsuz bölge ve 47 sağlıklı cilt örneği) 136 bp'lik bölgenin amplifikasyonu sonrası tüm örnekler pozitif bulundu (Şekil 4.1).

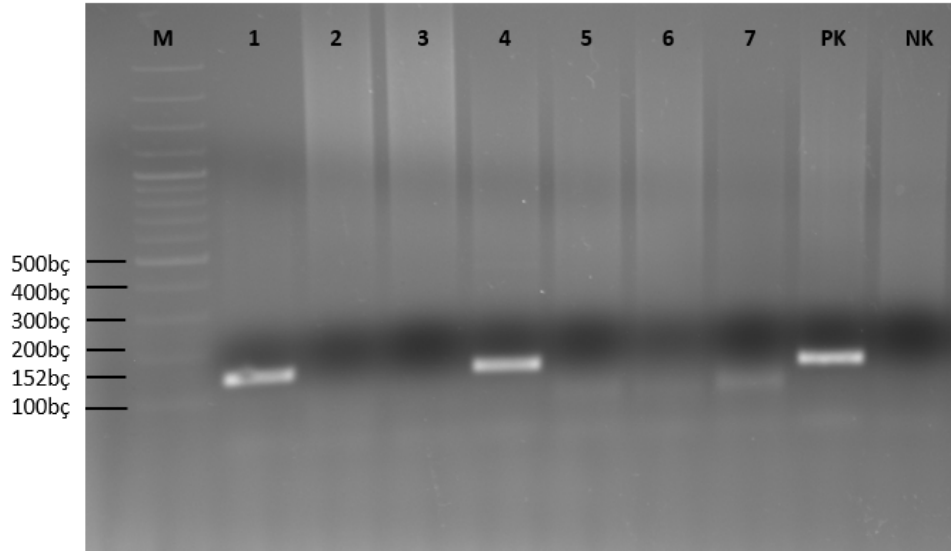


Şekil 4.1. İnsan hücresel GAPDH geninin PCR yöntemi ile amplifikasyonu sonrası oluşan 136 bp'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü [Kolon M: 100 bp'lik DNA moleküler ağırlık standardı, Kolon 1,2,3,4 ve 5: 136 bp'lik amplifikasyon ürünleri, Kolon N: Negatif kontrol].

Çalışmada nested-PCR'ın ilk turunda L1 kapsid genini hedefleyen MY09/11 primer çifti ile yapılan PCR amplifikasyonu sonrasında örneklerde pozitiflik saptanmadı (Şekil 4.2). İkinci turda GP5+/6+ primer çifti ile yapılan PCR amplifikasyonu sonrasında toplam 32 örnekte HPV DNA pozitifliği saptandı (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. HPV'nin L1 kapsid geninin MY09/11 primerleri ile amplifikasyonu sonrası oluşan 450 bç'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü [Kolon M: 100 bp'lik DNA moleküler ağırlık standardı, Kolon 1,2,3,4 hasta örneği PCR ürünleri, PK; 450 bp'lik amplifikasyon ürünü, Kolon NK: Negatif kontrol].



Şekil 4.3. HPV'nin L1 kapsid geninin GP5+/6+ primerleri ile amplifikasyonu sonrası oluşan 152 bç'lik bölgenin %1'lik agaroz jel elektroforez görüntüsü [Kolon M: 100 bp'lik DNA moleküler ağırlık standardı, Kolon 1,4, ve PK 152 bp'lik amplifikasyon ürünleri, Kolon NK: Negatif kontrol].

Çalışmaya dahil edilen 53 psöriazis hastasının lezyonlu bölge deri kazıntı örneklerinin 16 (%30,2)'sında, 39 lezyonsuz bölge örneklerinin iki (%5,1)'sinde olmak üzere toplam 53 psöriazis hastasının 18 (%34)'inde HPV DNA pozitif saptandı. Psöriazis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz deri kazıntı örneklerinde birlikte pozitiflik saptanmadı. Sağlıklı bireylere ait 47 deri kazıntı örneğinin ise 14 (%29,8)'ünde HPV DNA pozitif bulundu. Hasta ve sağlıklı bireylere ait demografik bilgiler ve HPV DNA pozitiflik oranları **Tablo 4.1.**'de verilmiştir.

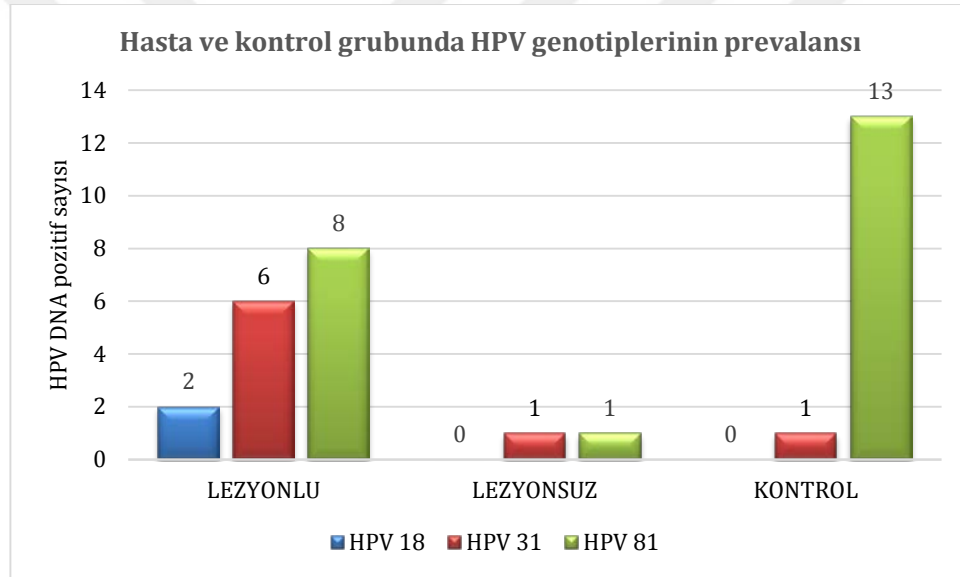
Tablo 4.1. Hasta ve sağlıklı bireylere ait demografik bilgiler, HPV DNA pozitiflik oranları

Demografik özellikler	Hasta grubu, n=53		Kontrol grubu, n=47	
	Tüm hastalar	HPV DNA pozitif hasta (n=18)	Tüm kontrol grubu	HPV DNA pozitif (n=14)
Yaş (Ort±SD)	49.8 ± 12.5	50.0±12.7	36.2 ± 11.0	36,5±11.2
Cinsiyet				
Kadın	26 (%49)	10 (%55.6)	22 (%46,8)	7 (%50)
Erkek	27 (%51)	8 (%44.4)	25 (%53,2)	7 (%50)
Komorbidite				
Var	19 (%35,8)	8 (%44.4)	5 (%10,6)	0
Yok	34 (%64,2)	10 (%55.6)	42 (%89,4)	14 (%100)
Tedavi/PUVA				
Uygulanmış	22 (41,5)	7 (%38.9)	-	-
Uygulanmamış	31 (58,5)	11 (%61.1)		

Çalışmada HPV DNA pozitif bulunan toplam 32 deri kazıntı örneğinin dizi analizi sonuçlarına göre HPV-81 (n=22), HPV-18 (n=2) ve HPV-31 (n=8) olmak üzere üç farklı HPV tipi tespit edildi. Psöriazis hastalarında HPV-18 %11,1 (2/18) oranında, HPV-31 %38,9 (7/18) ve HPV-81 (9/18) %50 oranında saptandı. Lezyonsuz deri bölgelerinden toplanan örneklerin ikisinde HPV DNA saptanmış olup, genotip dağılımları birinde HPV-31 ve diğerinde ise HPV-81'dir. Sağlıklı bireylerin deri kazıntı örneklerinde ise HPV-31 %7,1 (1/14) oranında ve HPV-81 ise %92,9 (13/14) oranında saptandı. Hasta grubu lezyonlu/lezyonsuz ve sağlıklı bireylerin HPV tipleri ve dağılımları Tablo 4.2. ve Şekil 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Psöriazis hastalarının lezyonlu/lezyonsuz bölgeleri ve sağlıklı bireylerde saptanan HPV tiplerinin dağılımı

HPV tip	Psöriazis hastası HPV DNA pozitif n=18 (%)	Kontrol HPV DNA pozitif n=14 (%)
HPV-18	2 (%11,1)	-
HPV-31*	7 (%38,9)	1 (%7,1)
HPV-81*	9 (%50)	13 (%92,9)
Toplam n (%)	18 (%100)	14 (%100)
*lezyonsuz deri bölgelerinde saptanan HPV tipleri HPV-31 ve HPV-81'dir		

**Şekil 4.4.** Hasta ve kontrol grubundaki HPV genotip prevalansının grafiksel gösterimi.

PUVA tedavisi uygulanan 22 hastanın yedi'sinde HPV DNA pozitif bulundu (7/22, %31,8), bu hastaların genotip dağılımı iki hastada HPV-18, iki hastada HPV-31 ve üç hastada HPV-81 şeklindedir. PUVA uygulanmayan 31 hastanın 11'inde HPV DNA pozitif bulundu (11/31, %35,5), bu hastaların genotip dağılımı ise beş hastada HPV-31, altı hastada HPV-81 şeklindedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PUVA tedavisi'ne göre HPV genotip dağılım oranları

HPV tip	PUVA Uygulanan HPV DNA pozitif hasta, n=7 (%)	PUVA Uygulanmayan HPV DNA pozitif hasta, n=11 (%)
HPV-18	2 (%28.6)	-
HPV-31	2 (%28.6)	5 (%45.5)
HPV-81	3 (%42.8)	6 (%54.5)
Toplam n (%)	7 (%100)	11 (%100)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Psöriazis, dünya nüfusunun %2-5'ini etkileyen yaygın, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Patogenezi karmaşıktır, cilt mikrobiyomu dahil olmak üzere immünolojik ve genetik faktörlerin etkileşimi bu durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca yaralanma, sigara kullanımı, stres vb. gibi çeşitli çevresel koşullar tarafından da tetiklenebilir. Hücresel düzeyde, asıl sorun kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasına yol açan inflamasyondur [157].

Geçmişten bugüne HPV'nin servikal kanser olgularında yüksek insidansa sahip olması başka hastalıklar ile ilişkisinin göz ardı edilmesinde ve HPV denilince akıllara serviks kanserinin gelmesinde etkili olmuştur. Fakat literatürde psöriazis etiyopatogenezinde HPV ve başka mikroorganizmalarında rol oynayabileceğini destekleyen çalışmalar yer almaktadır [3, 13, 157, 158].

Psöriazis'in keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşması ile karakterize olan patogenezi HPV'nin yaşam döngüsünü devam ettirmesi için gerekli olan hücre farklılaşması ortamını sağlamaktadır [99]. Prignano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 54 psöriazis hastasının psöriatik plaklarından alınan deri kazıntı örneklerinde HPV DNA oranı %74,10 bulunurken hastaların lezyon bulunmayan bölge örneklerinde bu oran %33,3 olarak tespit edilmiştir [14]. Bizim bulgularımız da bunu destekler nitelikte olup, hastaların psöriatik plaklarından alınan deri kazıntı örneklerinde lezyonsuz bölgeye göre önemli ölçüde daha yüksek kolonizasyon oranı (sırasıyla %30,2; %5,1) saptanmış olup, bu bulgu virüsün inflamatuvar mekanizmaların aktive olduğu ve keratinositlerin aşırı çoğaldığı yerlerde daha yaygın olduğunu düşündürmektedir.

HPV, epitelyal ve mukozal membranlardaki herhangi bir vücut bölgesini etkileyebilir. İyi huylu/Benign Verrucae vulgares ve Condylomata acuminata'dan serviks, vulva, anüs ve penisin malignitelerine kadar bir dizi hastalık ile ilişkilidirler. HPV'ler liken skleroz, seboreik keratoz, aktinik keratoz, epidermal kistler, psöriatik plaklar ve koparılmış tüylerde tespit edilmiş olup kutanöz HPV'ler bağışıklığı tam ve baskılanmış bireylerin yanı sıra sağlıklı ciltte bulunabilir ve floranın bir parçası olabilir [159, 160]. Bağışıklığı yeterli bireylerin sağlam cildindeki HPV prevalansının %18-70 arasında değiştiği belirtilmiştir [161-165]. Yaptığımız çalışmaya kontrol grubu olarak dahil ettiğimiz, ailesinde ve birinci derece yakınlarında psöriazis öyküsü bulunmayan kişilerden aldığımız deri kazıntılarında %29,8 oranında HPV DNA tespit edilmiş olup, psöriazisli hastalar (%34) ile kontrol grubu arasında HPV DNA saptama oranı bakımından büyük farklılık görülmemiştir. Bu durum HPV'nin yalnızca immünsüpresif tedavilerle (PUVA, Sistemik ilaçlar) indüklenen immün baskılamadan kaynaklanmadığını bireysel kolonizasyonda

çevresel ve genetik faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan HPV'nin bağışıklığı yeterli sağlıklı cilde sahip kişilerde kutanöz lezyon oluşturmada normal cilt flora üyesi olarak da bulunabileceği bildirilmiştir [166]. Fakat HPV'nin sağlıklı insan derisinin mikrobiyolojik florasının bir parçası olması, HPV ile cilt kanseri arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması için önemli bir sorun teşkil etmektedir [160].

Çalışmada psöriazisli hastaların deri kazıntı örneklerinde saptanan HPV tipleri, HPV-18 (%11,1), HPV-31 (38,9) ve HPV-81 (%50) olup, sağlıklı bireylerde saptanan HPV tipleri HPV-31 (%7,1) ve HPV-81 (%92,9)'dir. HPV-18 ve HPV-16 serviks kanseri olgularının %70'e yakınından sorumlu tutulan, normalde mukozal epitele tropizm gösteren HR HPV tipleri olup [7] bu tiplerden HPV-18'in çalışmamızda kutanöz lezyonlarda tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bir diğer HR HPV olan HPV-31 yine psöriazisli hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Sonuçta onkojenik tipler olan HPV-18 ve -31'in keratinosit hiperproliferasyonu ve anormal hücre farklılaşması olan psöriazis hastalarında cilt kanseri oluşumu için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Weissenborn ve arkadaşlarının çalışmasında 54 psöriazis hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubundan alınan deri örneklerinde HPV DNA prevalansı araştırılmıştır. Çalışmada duyarlılığı artırmak için iki farklı primer dizisi kullanılmış, bunlardan ilki EV HPV tiplerine özgü CP 70/65-69/66 primer dizileri, diğeri ise genital mukozayı enfekte eden HPV tiplerine özel GP5+/GP6+ primer dizisi olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda sadece EV HPV tiplerine spesifik primer dizisi ile yapılan PCR (CP 70/65-69/66) ile viral DNA saptanmıştır. HPV DNA prevalansının, hastaların deri kazıntı örneklerinde %83 (%62'si HPV-36, %38'si HPV-5 ve %24'ü HPV-38) sağlıklı kişilerin deri örneklerinde ise %19 (%50'si HPV-23, -25 ve %50'si HPV-36) olduğu tespit edilmiştir [167]. Yaptığımız çalışmada kullandığımız primer dizilerinin genital mukozayı enfekte eden HPV tiplerine özgü MY09/MY11 ve GP5+/GP6+ primer dizileri olması, HPV saptanma oranının (hasta %34; kontrol %29,8) ve tespit ettiğimiz HPV tip dağılımının farklı olmasına neden olmuştur. Çalışmamızın devamında kutanöz HPV'leri hedefleyen spesifik primer dizileri kullanarak HPV taraması yapma gereği doğmuştur.

Psöriazis hastaları ile yapılan çoğu çalışmada [13, 158, 165] HPV-5 ve -36 için tipe özgü primerler kullanması muhtemelen birlikte var olan diğer HPV'lerin tespitini sağlayamamış ve belirli beta-HPV tiplerine yönelim sağlamıştır, çalışmalarda farklı HPV tipleri tespit edilmesi belki de hastaların farklı coğrafi kökenleri, numune tipi ve/veya kullanılan farklı moleküler tespit teknikler ile açıklanabilir [166]. Hastaların kutanöz lezonlarındaki HPV genotiplerini tespit etmek için tip spesifik primerlerin yanında EV HPV ilişkili beta HPV'leri saptayan primerler de kullanılarak değişen oranları ortaya koyan prevalans çalışmaları da yapılmıştır. Bu çalışmalarda sıklıkla tespit edilen HPV genotipleri, HPV-5 (%19,4-%89,4) [13, 14, 158, 165, 167,

168], HPV-36 (%5,6-84,2) [13, 158, 165, 167], HPV-38 (%14,8-24) [167, 169], HPV-1 (%42,1) [158], HPV-21 ve HPV-14 [165], HPV-25 (%7-8,2) [167, 169], HPV-14d (%3,3), HPV-17 (%3,3), HPV-24 (%1,6-7) [167, 169], HPV-37 (%3,3), HPV-51 (%1,6), HPV-61 (%1,6) ve HPV-80 (%1,6) [169]'dir.

Psöriazis tedavisinde hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve cilt durumunu iyileştirmek amacıyla fotokemoterapi-PUVA, sistemik ilaçlar ve topikal ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. [166, 170]. Fakat bazı çalışmalarda PUVA'ya veya UV'ye maruziyetin virüs replikasyonunu, immün baskılamayı veya her ikisini doğrudan uyararak psöriazisli hastaların cildindeki HPV prevalansını arttığı bildirilmiştir [3, 166, 169]. Böylece tümörojenik tipleri olan HPV'nin cilt kanseri gelişiminde rolü olabileceği öne sürülmüştür [171, 172]. Örneğin, Harwood ve arkadaşları tarafından [171], PUVA ile tedavi edilen NMSC hastalarının yaklaşık %75'inde EV ile ilgili HPV'ler olarak bilinen HPV-5, 20, 21, 23, 24 ve 38 genotipleri tespit edilmiştir. PUVA tedavisinin psöriazis hastalarının cildindeki HPV prevalansına ve genotipine etkisini araştıran bir çalışmada HPV-5, -36, -38 genotiplerinin PUVA uygulanmayan hastalara kıyasla daha sık tespit edilirken [169], PUVA'nın HPV DNA tespitinde anlamlı fark yaratmadığını (PUVA ile tedavide %77; uygulanmayanda %89 HPV DNA) destekleyen bulgularda mevcuttur [158, 167]. Literatürde UV tedavisinin HPV enfeksiyonunu kolaylaştırabileceği görüşünü destekleyen benzer çalışmalar bulunmaktadır [166]. Yaptığımız çalışmada ise PUVA uygulanan hastalarda (%38,9) uygulanmayanlara (%61,1) göre daha düşük oranda HPV DNA pozitifliği saptandı. Çalışmada da uyumsuz sonuçların görülmesi HPV saptama yöntemimizi gözden geçirmemize sebep olmuş olup, kullandığımız primer setleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür, fakat şunu da unutmamak gerekir ki bu gibi farklılıklar popülasyonun coğrafik kökenine, örnek tipi ve örneklem genişliğindeki değişikliklerden de kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, HPV DNA pozitif tespit edilen psöriazis hastalarının yedi'si PUVA tedavisi almış, 11'i almamıştır. PUVA tedavisi uygulanan hastalardan ikisinde yüksek riskli HPV-18 tespit edilirken PUVA uygulanmayan hastalarda HPV-18 genotipine rastlanmamıştır, bulgular bu durumun tedavide uygulanan PUVA veya biyolojik ajan kullanımından kaynaklanan immünsüpresyonla ilişkili olabileceğini akıllara getirmektedir. Öyle ki HPV'nin bazı tipleri, esas olarak immünosupresyonu olan hastalarda bulunan fırsatçı onkojenik viruslar olarak bildirilmiştir [166]. Bu nedenle fotokemoterapi, immünosupresyonu ve fırsatçı HPV'lerin çoğalmasını destekleyen bir faktör olarak düşünülebilir. Fakat psöriazis hastalarında artmış HPV ekspresyonunun hastalığın kendisinden mi yoksa ultraviyole (UV) tedavisiyle immünosupresyondan mı kaynaklandığı da hala tartışma konusudur [166].

Yakın tarihli epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, HPV'lerin immünsüprese kişilerde UV radyasyonu maruziyeti durumunda kutanöz SCC gelişimine katkıda bulunduğunu

göstermektedir [49, 91]. Bağışıklığı tam kişilerin kutanöz siğillerinde HPV-16 ve -18 prevalansını tespit etmeyi amaçlayan Payal ve arkadaşlarının çalışmasında, HPV-16 (%6,6) üç kişide tespit edilirken HPV-18 varlığına rastlanmamıştır. HPV-16, uzun süre latent kalabilir ve cilt kanseri gelişimine yol açabilmesi için UV ve başka ko-faktörlere ihtiyaç duyabilir bundan dolayı HPV-16'nın neoplastik lezyonlar geliştirmek için yeterli olup olmadığı henüz açık değildir [173]. Ön değerlendirme sayılabilecek çalışmamızda ise hastalarının keratinosit hiperprolifere bölgelerinde HPV-18 (2/18; %11,1) ve HPV-31 (7/18; %38,9) gibi yüksek riskli HPV'lerin tespitine karşılık sağlıklı grupta sadece bir kişide HPV-31 (1/14; %7,1) tespit edilirken, HPV-18 varlığına rastlanmadı ve %92,9 (13/14) oranında düşük riskli HPV-81 tespit edildi. Hayat boyu immünsüpresif tedavi alması gereken psöriazis hastalarında HPV'nin özellikle HR HPV'lerin cilt kanseri gelişmesi için risk oluşturma potansiyeline sahip olduğu görüşündeyiz. Ayrıca bu yüksek riskli HPV tiplerinin otoinokulasyon ile bireyin genital bölgesini enfekte etme potansiyeli oluşturabileceği ya da yakın temas ile bulaşabilen HPV'lerin aile bireyleri için de risk oluşturabileceğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

HPV'lerin psöriazise yatkınlığı bulunan kişilerde hastalığın ortaya çıkması için tetikleyici olması muhtemeldir. Chen ve arkadaşlarının Tayvan ulusal sağlık veritabanı kullanılarak retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmasında HPV ile enfekte olan 66.274 hasta (1997 ve 2013 yılları arasında)'nın psöriazis geliştirme riski araştırılmış ve HPV'li kişilerin genel popülasyonla karşılaştırıldığında psöriazis geliştirme durumunda yaklaşık 2 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, HPV enfeksiyonunun etkilerinin her iki cinsiyette ve her yaştan hastalarda önemli olduğu vurgulanmıştır [3]. Çalışmamızda da kadın/erkek hasta ve kontrol gruplarında HPV DNA saptanma oranları bakımından farklılık olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak psöriazis hastalarında ve kontrol olarak sağlıklı bireylerin deri kazıntı örneklerinde HPV sıklığının ve genotip dağılımının araştırıldığı bu çalışmada hasta grubunda %34 oranında, kontrol grubunda %29,8 oranında HPV DNA tespit edildi. HR HPV tipi olan HPV-18'in %11,1 oranında (2/18) sadece hasta grubunda saptanması ve HPV-31'in hasta grubunda (7/18, %38,9) sağlıklı bireylere (1/14, %7,1) göre daha daha yüksek oranda saptanması, bu tiplerin keratinosit hiperproliferasyonu ve anormal hücre farklılaşması olan psöriazis hastalarında cilt kanseri oluşumu için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Sağlıklı bireylerde HPV-18'in saptanmaması ve saptanan HPV'lerin %92,9'unun HPV-81 olması, virusun bağışıklığı yeterli sağlıklı cilde sahip kişilerde kutanöz lezyon oluşturmada normal cilt flora üyesi olarak da bulunabileceğini göstermektedir. Ülkemizde daha önce benzer bir prevalans çalışması yapılmadığı için bu bulgular bize ön bilgiler sağlamakla beraber duyarlılığı artırmak için beta-HPV'ye özgü primer dizileri ve geniş ölçekli hasta ve kontrol grubu ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- [1]. Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., et al. (2017). Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 377-390.
- [2]. Kamiya, K., Kishimoto, M., Sugai, J., Komine, M., Ohtsuki, M. (2019). Risk factors for the development of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4347.
- [3]. Chen, M. L., Kao, W. M., Huang, J. Y., Hung, Y. M., Wei, J. C. C. (2020). Human papillomavirus infection associated with increased risk of new-onset psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 49(3), 786-797.
- [4]. Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., et al. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), 826-850.
- [5]. Springate, D. A., Parisi, R., Kontopantelis, E., Reeves, D., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M. (2017). Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*, 176(3), 650-658.
- [6]. Akyol, M., Alper, S., Atakan, N., Baskan, E. B., Güner, M. A., Koç, E., ve diğerleri. (2016). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 50, 2.
- [7]. World Health Organization. (2016). World Health Organization global report on psoriasis. Geneva: World Health Association. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (18.06.2022)
- [8]. Hampras, S. S., Rollison, D. E., Giuliano, A. R., McKay-Chopin, S., Minoni, L., Sereday, K., et al. (2017). Prevalence and concordance of cutaneous beta human papillomavirus infection at mucosal and cutaneous sites. *The Journal of infectious diseases*, 216(1), 92-96.
- [9]. Avcı, G. A., Bozdayı, G. (2013). İnsan papilloma virüsü. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 3(3), 136-144.
- [10]. Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 445(1-2), 21-34.
- [11]. Veldhuijzen, N. J., Snijders, P. J., Reiss, P., Meijer, C. J., van de Wijgert, J. H. (2010). Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *The Lancet infectious diseases*, 10(12), 862-874.
- [12]. Yan, D., Issa, N., Afifi, L., Jeon, C., Chang, H. W., Liao, W. (2017). The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease. *Current dermatology reports*, 6(2), 94-103.
- [13]. Mahe, E., Bodemer, C., Descamps, V., Mahe, I., Crickx, B., De Prost, Y., et al. (2003). High frequency of detection of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in children with psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 149(4), 819-825.
- [14]. Prignano, G., Ferraro, C., Mussi, A., Stivali, F., Trento, E., Bordignon, V., et al. (2005). Prevalence of human papilloma virus type 5 DNA in lesional and non-lesional skin scales of Italian plaque-type psoriatic patients: association with disease severity. *Clinical microbiology and infection*, 11(1), 47-51.
- [15]. Astori, G., Lavergne, D., Benton, C., Höckmayr, B., Egawa, K., Garbe, C., et al. (1998). Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *Journal of investigative dermatology*, 110(5), 752-755.

- [16]. Şendur N., Tüm Yönleriyle Psoriasis: Hastalığın Tarihsel Süreci ve Tanımlanması (2020). In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, Editors. Galenos Yayınevi, İstanbul, pp. 3-6. <https://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/psoriasis-kitap-kucuk.pdf> (18.06.2022)
- [17]. Burg, G., Geiges, M. (2014). Lepra vulgaris. History of psoriasis. Journal of the Turkish Academy of Dermatology, 8(3), 1483r1.
- [18]. Stokar, E., Goldenberg, G. (2014). The history of psoriasis. In Psoriasis Forum Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications. Vol. 20(4), pp. 152-156.
- [19]. Prinz, J. C. (2020). The Woronoff ring in psoriasis and the mechanisms of postinflammatory hypopigmentation. Acta Dermato-Venereologica, 100(3), 65-68.
- [20]. Ellis, C. N., Krueger, G. G. (2001). Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. New England Journal of Medicine, 345(4), 248-255.
- [21]. Enamandram, M., Kimball, A. B. (2013). Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. Journal of Investigative Dermatology, 133(2), 287-289.
- [22]. Gupta, R., Debbaneh, M. G., Liao, W. (2014). Genetic epidemiology of psoriasis. Current dermatology reports, 3(1), 61-78.
- [23]. Parisi, R., Iskandar, I. Y., Kontopantelis, E., Augustin, M., Griffiths, C. E., Ashcroft, D. M. (2020). National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. Bmj, 369.
- [24]. Eczacı Dergisi, Türkiye Psoriasis Raporu açıklandı: Sedef hastalığının toplam ekonomik yükü 46 milyar TL'nin üzerinde. 2020. <https://www.eczacidergisi.com.tr/turkiye-psoriasis-raporu-aciklandi-sedef-hastaliginin-toplam-ekonomik-yuku-46-milyar-tlnin-uzerinde/erişim> 18.05.2022
- [25]. Global Psoriasis Atlas. 2021. <https://www.globalpsoriasisatlas.org/en/statistics/prevalence-data>
- [26]. Mahil, S. K., Capon, F., Barker, J. N. (2015). Genetics of psoriasis. Dermatologic clinics, 33(1), 1-11.
- [27]. Huerta, C., Rivero, E., Rodríguez, L. A. G. (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Archives of dermatology, 143(12), 1559-1565.
- [28]. Boehncke, W. H. (2015). Etiology and pathogenesis of psoriasis. Rheumatic Disease Clinics, 41(4), 665-675.
- [29]. Ergun, T. (2008). Psoriasisın Etiyopatogenezi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 42.
- [30]. Benhadou, F., Mintoff, D., Del Marmol, V. (2019). Psoriasis: keratinocytes or immune cells—which is the trigger? Dermatology, 235(2), 91-100.
- [31]. Generali, E., Ceribelli, A., Stazi, M. A., Selmi, C. (2017). Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. Journal of autoimmunity, 83, 51-61.
- [32]. Capon, F. (2017). The genetic basis of psoriasis. International journal of molecular sciences, 18(12), 2526.
- [33]. Schleicher, S. M. (2016). Psoriasis: pathogenesis, assessment, and therapeutic update. Clinics in podiatric medicine and surgery, 33(3), 355-366.
- [34]. Lee, E. B., Wu, K. K., Lee, M. P., Bhutani, T., Wu, J. J. (2018). Psoriasis risk factors and triggers. Cutis, 102(5S), 18-20.

- [35]. Singh, S., Pradhan, D., Puri, P., Ramesh, V., Aggarwal, S., Nayek, A., et al. (2019). Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*, 683, 61-71.
- [36]. Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S., Reich, K., et al. (2012). Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10(Suppl 2), S1-S95.
- [37]. Tarnanidis, K. (2015). RAGE as a regulatory molecule in cutaneous chronic inflammation (Doctoral dissertation). Combined Faculties for the Natural Sciences and for Mathematics of Ruperto-Carola University of Heidelberg, Germany.
- [38]. Gisondi, P., Fostini, A. C., Fossà, I., Girolomoni, G., Targher, G. (2018). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*, 36(1), 21-28.
- [39]. Setty, A. R., Curhan, G., Choi, H. K. (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*, 167(15), 1670-1675.
- [40]. Richards, H. L., Fortune, D. G., Griffiths, C. E., Main, C. J. (2001). The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *Journal of psychosomatic research*, 50(1), 11-15.
- [41]. Hayes, J., Koo, J. (2010). Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatologic therapy*, 23(2), 174-180.
- [42]. Cheng, Z., Liang, X., Liang, S., Yin, N., Faiola, F. (2020). A human embryonic stem cell-based in vitro model revealed that ultrafine carbon particles may cause skin inflammation and psoriasis. *Journal of Environmental Sciences*, 87, 194-204.
- [43]. Balak, D. M., Hajdarbegovic, E. (2017). Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*, 7, 87.
- [44]. Mrowietz, U., Domm, S. (2013). Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(8), 1022-1025.
- [45]. Rademaker, M., Agnew, K., Anagnostou, N., Andrews, M., Armour, K., Baker, C., et al. (2019). Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australasian Journal of Dermatology*, 60(2), 91-98.
- [46]. Teng, Y., Xie, W., Tao, X., Liu, N., Yu, Y., Huang, Y., et al. (2021). Infection-provoked psoriasis: Induced or aggravated. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(6), 1-9.
- [47]. Sticherling, M. (2016). Psoriasis and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 15(12), 1167-1170.
- [48]. Imafuku, S., Nakayama, J. (2013). Profile of patients with psoriasis associated with hepatitis C virus infection. *The Journal of Dermatology*, 40(6), 428-433.
- [49]. Bellaud, G., Gheit, T., Pugin, A., Pretet, J. L., Tommasino, M., Mougin, C., et al. (2014). Prevalence of human Papillomavirus DNA in eyebrow hairs plucked from patients with psoriasis treated with TNF inhibitors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(12), 1816-1820.
- [50]. Jain, S. P., Gulhane, S., Pandey, N., Bisne, E. (2015). Human papilloma virus infection and psoriasis: Did human papilloma virus infection trigger psoriasis? *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 36(2), 201.

- [51]. Zeng, J., Luo, S., Huang, Y., Lu, Q. (2017). Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of dermatology*, 44(8), 863-872.
- [52]. Ergun T., Tüm Yönleriyle Psoriasis: Psoriasis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. 2020).In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, Editors. Galenos Yayınevi, İstanbul, pp. 19-28. <https://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/psoriasis-kitap-kucuk.pdf> (18.06.2022)
- [53]. Ayala-Fontánez, N., Soler, D. C., McCormick, T. S. (2016). Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckland, NZ)*, 6, 7.
- [54]. Rendon, A., Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1475.
- [55]. Hajishengallis, G., Darveau, R. P., Curtis, M. A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*, 10(10), 717-725.
- [56]. Visser, M. J., Kell, D. B., Pretorius, E. (2019). Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 7.
- [57]. Fahlén, A., Engstrand, L., Baker, B. S., Powles, A., Fry, L. (2012). Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Archives of dermatological research*, 304(1), 15-22.
- [58]. Alekseyenko, A. V., Perez-Perez, G. I., De Souza, A., Strober, B., Gao, Z., Bihan, M., et al., (2013). Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 1(1), 1-17.
- [59]. Pietrzak, A., Grywalska, E., Socha, M., Roliński, J., Franciszkieicz-Pietrzak, K., Rudnicka, L., et al. (2018). Prevalence and possible role of *Candida* species in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Mediators of inflammation*, 2018.
- [60]. Foulongne, V., Sauvage, V., Hebert, C., Dereure, O., Cheval, J., Gouilh, M. A., et al. (2012). Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PloS one*, 7(6), e38499.
- [61]. Sarac, G., Koca, T. T., Baglan, T. (2016). A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*, 3(1), 79-82.
- [62]. <https://www.psoriasisdernegi.org/DATA/Uploads/files/sedef-6.pdf> erişim 18.06.2022
- [63]. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous dermatoses: Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Edinburg: Mosby; 2003. pp. 125-49.
- [64]. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. (2008). In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 7th ed (Eds K Wolff, LA Goldsmith, SI Katz, BA Gilchrest, AS Paller, DJ Leffell). New York, McGraw Hill, 169-94.
- [65]. Mirza HA, Badri T, Kwan E. Generalized Pustular Psoriasis. 2020 Sep 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29630241.
- [66]. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30725687.
- [67]. Armstrong, A. W., Read, C. (2020). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*, 323(19), 1945-1960.
- [68]. Polat, A. (2015). Psöriatik tırnağın dermoskopik bulguları ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, İnönü Üniveristesi, Dermatoloji Anabilim Dalı.
- [69]. Martins, A. M., Ascenso, A., Ribeiro, H. M., Marto, J. (2020). Current and future therapies for psoriasis with a focus on serotonergic drugs. *Molecular neurobiology*, 57(5), 2391-2419.

- [70]. Lebowhl M. [2018]. Psoriasis. *Ann Intern Med.* 168(7):ITC49-ITC64.
- [71]. National Psoriasis foundation. <https://www.psoriasis.org/topical-treatments> erişim 18.06.2022.
- [72]. Akyol, M., Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. [https://www.psoriasisderneği.org/DATA/Uploads/files/Turkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021.pdf](https://www.psoriasisderneği.org/DATA/Uploads/files/Turkiye_Psoriasis_Tedavi_Kilavuzu_2021.pdf) erişim 18.06.2022
- [73]. Kaushik, S. B., Lebowhl, M. G. (2019). Psoriasis: which therapy for which patient: focus on special populations and chronic infections. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 43-53.
- [74]. Prof. Dr. Süleyman Engin Akhan.
<https://HPV.com.tr/tarihce-HPV-virusu-ve-neden-oldugu-hastaliklar> erişim 18.06.2022
- [75]. Leto, M. D. G. P., Santos Júnior, G. F. D., Porro, A. M., Tomimori, J. (2011). Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86, 306-317.
- [76]. Burd, E. M., Dean, C. L. (2016). Human papillomavirus. *Microbiology spectrum*, 4(4), 4-4.
- [77]. Lei, J. (2020). Prevention and prognosis of cervical cancer: the interplay of human papillomavirus, vaccination and screening (Doctoral dissertation, Karolinska Institutet (Sweden)).
- [78]. Brianti, P., De Flammineis, E., Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*, 40(2), 80-85.
- [79]. Shanmugasundaram, S., You, J. (2017). Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses*, 9(8), 229.
- [80]. De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., Zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.
- [81]. Gheit, T. (2019). Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Frontiers in Oncology*, 9, 355.
- [82]. Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H. U., Chan, P. K., DeSalle, R., Dillner, J., et al. (2018). ICTV virus taxonomy profile: Papillomaviridae. *Journal of General Virology*, 99(8), 989-990.
- [83]. Tommasino, M. (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 26, pp. 13-21). Academic Press.
- [84]. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV.
<https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv-online-report/dsdna-viruses/w/papillomaviridae/897/genus-alphapapillomavirus> (erişim 18.06.2022)
- [85]. Mühr, L. S. A., Eklund, C., Dillner, J. (2018). Towards quality and order in human papillomavirus research. *Virology*, 519, 74-76.
- [86]. Arnold, A. W., Hofbauer, G. F. (2012). Human papillomavirus and squamous cell cancer of the skin–epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus revisited. In *Transplantation Dermatology* (Vol. 43, pp. 49-56). Karger Publishers.
- [87]. Viariso, D., Gissmann, L., Tommasino, M. (2017). Human papillomaviruses and carcinogenesis: well-established and novel models. *Current opinion in virology*, 26, 56-62.

- [88]. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., et al. (2009). WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10(4):321-322.
- [89]. Tampa, M., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Nicolae, I., Dumitru, A., Matei, C., et al. (2020). The role of beta HPV types and HPV-associated inflammatory processes in cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Immunology Research*, 2020.
- [90]. Agalliu, I., Gapstur, S., Chen, Z., Wang, T., Anderson, R. L., Teras, L., et al. (2016). Associations of oral α -, β -, and γ -human papillomavirus types with risk of incident head and neck cancer. *JAMA oncology*, 2(5), 599-606.
- [91]. Rollison, D. E., Viarisio, D., Amorrtortu, R. P., Gheit, T., Tommasino, M. (2019). An emerging issue in oncogenic virology: the role of beta human papillomavirus types in the development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of virology*, 93(7), e01003-18.
- [92]. Egawa, N., Egawa, K., Griffin, H., Doorbar, J. (2015). Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*, 7(7), 3863-3890.
- [93]. Burd, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 1-17.
- [94]. Sias, C., Salichos, L., Lapa, D., Del Nonno, F., Baiocchi, A., Capobianchi, M. R., et al. (2019). Alpha, Beta, gamma human PapillomaViruses (HPV) detection with a different sets of primers in oropharyngeal swabs, anal and cervical samples. *Virology journal*, 16(1), 1-10.
- [95]. Sabatini, M. E., Chiocca, S. (2020). Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *British journal of cancer*, 122(3), 306-314.
- [96]. Harden, M. E., Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 3-12.
- [97]. Lazarczyk, M., Cassonnet, P., Pons, C., Jacob, Y., Favre, M. (2009). The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 73(2), 348-370.
- [98]. De Sanjose, S., Brotons, M., Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 47, 2-13.
- [99]. Gutierrez-Xicotencatl, L., Salazar-Piña, D. A., Pedroza-Saavedra, A., Chihu-Amparan, L., Rodriguez-Ocampo, A. N., Maldonado-Gama, M., et al. (2016). Humoral immune response against human papillomavirus as source of biomarkers for the prediction and detection of cervical cancer. *Viral immunology*, 29(2), 83-94.
- [100]. Pr  tet, J. L., Charlot, J. F., Mougin, C. (2007). Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains HPV. *Bulletin de l'Acad  mie nationale de m  decine*, 191(3), 611-623.
- [101]. Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical science*, 131(17), 2201-2221.
- [102]. Kombe Kombe, A. J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., et al. (2021). Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in public health*, 8, 552028.
- [103]. McBride, A. A. (2017). Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biological chemistry*, 398(8), 919-927.
- [104]. Kelly, H. A. (2017). The epidemiology of Human Papillomavirus (HPV) infection and epigenetic factors associated with the development of cervical cancer precursor lesions in

women living with HIV in Africa (Doctoral dissertation, London School of Hygiene & Tropical Medicine).

[105]. Asiaf, A., Ahmad, S. T., Mohammad, S. O., Zargar, M. A. (2014). Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *European Journal of Cancer Prevention*, 23(3), 206-224.

[106]. Stanley, M. A. (2012). Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical microbiology reviews*, 25(2), 215-222.

[107]. Castro-Muñoz, L. J., Manzo-Merino, J., Muñoz-Bello, J. O., Olmedo-Nieva, L., Cedro-Tanda, A., Alfaro-Ruiz, L. A., et al. (2019). The Human Papillomavirus (HPV) E1 protein regulates the expression of cellular genes involved in immune response. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.

[108]. Ramael, M., Gudleviciene, Z., Didziapetriene, J. (2004). Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. *ACTA Med Lituanica*, 11(3), 1-7.

[109]. McBride, A. A. (2013). The papillomavirus E2 proteins. *Virology*, 445(1-2), 57-79.

[110]. Jiang, P., Yue, Y. (2014). Human papillomavirus oncoproteins and apoptosis. *Experimental and therapeutic medicine*, 7(1), 3-7.

[111]. Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., Zervoudis, S., Koukouli, Z., Bothou, A., et al. (2016). Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica*, 11(1), 48.

[112]. Yajid, A. I., Zakariah, M. A., Zin, A. A. M., Othman, N. H. (2017). Potential role of E4 protein in human papillomavirus screening: A review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(2), 315.

[113]. Cai, Q., Lv, L., Shao, Q., Li, X., Dian, A. (2013). Human papillomavirus early proteins and apoptosis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 287(3), 541-548.

[114]. Bandolin, L., Borsetto, D., Fussey, J., Da Mosto, M. C., Nicolai, P., Menegaldo, A., et al. (2020). Beta human papillomaviruses infection and skin carcinogenesis. *Reviews in Medical Virology*, 30(4), e2104.

[115]. Horvath, C. A., Boulet, G. A., Renoux, V. M., Delvenne, P. O., Bogers, J. P. J. (2010). Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology journal*, 7(1), 1-7.

[116]. Day, P. M., Thompson, C. D., Schowalter, R. M., Lowy, D. R., Schiller, J. T. (2013). Identification of a role for the trans-Golgi network in human papillomavirus 16 pseudovirus infection. *Journal of virology*, 87(7), 3862-3870.

[117]. Wang, J. W., Roden, R. B. (2013). L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*, 445(1-2), 175-186.

[118]. Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/HPV/public/index.html> (erişim 18.06.2022)

[119]. Kawana, K., Adachi, K., Kojima, S., Kozuma, S., Fujii, T. (2012). Therapeutic human papillomavirus (HPV) vaccines: a novel approach. *The open virology journal*, 6, 264-9.

[120]. De Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 141(4), 664-670.

[121]. Lehtinen, M., Paavonen, J., Wheeler, C. M., Jaisamrarn, U., Garland, S. M., Castellsagué, X., et al. (2012). Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater

cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The lancet oncology*, 13(1), 89-99.

[122]. Vinzón, S. E., Rösl, F. (2015). HPV vaccination for prevention of skin cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 11(2), 353-357.

[123]. Riedel, S., Morse, S. A., Mietzener, T., Miller, S., Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology, 28th ed.; McGraw Hill Professional: USA, 2019, p 411

[124]. Koutsky, L. A., Ault, K. A., Wheeler, C. M., Brown, D. R., Barr, E., Alvarez, F. B., et al. (2002). A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 347(21), 1645-1651.

[125]. Senkomago, V., Henley, S. J., Thomas, C. C., Mix, J. M., Markowitz, L. E., Saraiya, M. (2019). Human papillomavirus-attributable cancers—United States, 2012–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(33), 724-728.

[126]. Ma, B., Maraj, B., Tran, N. P., Knoff, J., Chen, A., Alvarez, R. D., et al. (2012). Emerging human papillomavirus vaccines. *Expert opinion on emerging drugs*, 17(4), 469-492.

[127]. Yang, A., Farmer, E., Wu, T. C., Hung, C. F. (2016). Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *Journal of biomedical science*, 23(1), 1-19.

[128]. Yang, A., Jeang, J., Cheng, K., Cheng, T., Yang, B., Wu, T. C., et al. (2016). Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert review of vaccines*, 15(8), 989-1007.

[129]. Vinzón, S. E., Braspenning-Wesch, I., Müller, M., Geissler, E. K., Nindl, I., Gröne, H. J., et al. (2014). Protective vaccination against papillomavirus-induced skin tumors under immunocompetent and immunosuppressive conditions: a preclinical study using a natural outbred animal model. *PLoS pathogens*, 10(2), e1003924.

[130]. Handisurya, A., Gambhira, R., Schellenbacher, C., Shafti-Keramat, S., Forslund, O., Favre, M., et al. (2009). Serological relationship between cutaneous human papillomavirus types 5, 8 and 92. *The Journal of general virology*, 90(0 1), 136-143.

[131]. De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., et al. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 7(7), 453-459.

[132]. Harvey, R. A., Cornelissen, C. N., Fisher B. D., Anđ Ö., Lippincott'un Şekillerle Açıklamalı Derleme Ders Kitapları: Mikrobiyoloji. 3. Baskı; Nobel Tıp Kitabevi, 2017; syf 245-248

[133]. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A., Medical Microbiology. 9th ed.; Elsevier press: USA, 2021, p 411

[134]. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.

[135]. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. (2021). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. [Date Accessed] <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

[136]. Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 47, 14-26.

[137]. Kobayashi, K., Hisamatsu, K., Suzui, N., Hara, A., Tomita, H., Miyazaki, T. (2018). A review of HPV-related head and neck cancer. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 241.

- [138]. Ma, Y., Madupu, R., Karaoz, U., Nossa, C. W., Yang, L., Yooseph, S., et al. (2014). Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *Journal of virology*, 88(9), 4786-4797.
- [139]. Bzhalava, D., Mühr, L. S. A., Lagheden, C., Ekström, J., Forslund, O., Dillner, J., et al. (2014). Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Scientific reports*, 4(1), 1-7.
- [140]. Handisurya, A., Schellenbacher, C., Kirnbauer, R. (2009). Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 7(5), 453-466.
- [141]. Hasche, D., Vinzón, S. E., Rösl, F. (2018). Cutaneous papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: causal agents or innocent bystanders?. *Frontiers in microbiology*, 9, 874.
- [142]. Akgül, B., Cooke, J. C., Storey, A. (2006). HPV-associated skin disease. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 208(2), 165-175.
- [143]. Grulich, A. E., Van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, 370(9581), 59-67.
- [144]. Tommasino, M. (2017). The biology of beta human papillomaviruses. *Virus research*, 231, 128-138.
- [145]. Wong, M. C., Vlantis, A. C., Liang, M., Wong, P. Y., Ho, W. C., Boon, S. S., et al. (2018). Prevalence and epidemiologic profile of oral infection with alpha, beta, and gamma papillomaviruses in an Asian Chinese population. *The Journal of infectious diseases*, 218(3), 388-397.
- [146]. Nunes, E. M., López, R. V., Sudenga, S. L., Gheit, T., Tommasino, M., Baggio, M. L., et al. (2017). Concordance of Beta-papillomavirus across anogenital and oral anatomic sites of men: The HIM Study. *Virology*, 510, 55-59.
- [147]. Sabol, I., Smahelova, J., Klozar, J., Mravak-Stipetic, M., Gheit, T., Tommasino, M., et al. (2016). Beta-HPV types in patients with head and neck pathology and in healthy subjects. *Journal of Clinical Virology*, 82, 159-165.
- [148]. Pytynia, K. B., Dahlstrom, K. R., Sturgis, E. M. (2014). Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 50(5), 380-386.
- [149]. Dixit, R., Bhavsar, C., Marfatia, Y. S. (2011). Laboratory diagnosis of human papillomavirus virus infection in female genital tract. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*, 32(1), 50.
- [150]. Abreu, A. L., Souza, R. P., Gimenes, F., Consolaro, M. E. (2012). A review of methods for detect human Papillomavirusinfection. *Virology journal*, 9(1), 1-9.
- [151]. Poljak, M., Kocjan, B. J., Oštrbenk, A., Seme, K. (2016). Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*, 76, p:3-13.
- [152]. Tschandl, P., Rosendahl, C., Kittler, H. (2014). Cutaneous human papillomavirus infection: manifestations and diagnosis. *Human Papillomavirus*, 45, 92-97.
- [153]. Piccolo, V. (2020). Update on dermoscopy and infectious skin diseases. *Dermatology Practical & Conceptual*, 10(1).
- [154]. Martin, C. K., Richardson, L. C., Berkman, N. D., Kuo, T. M., Yuen, A. N., Benard, V. B. (2011). Impact of the 2002 American society for Colposcopy and Cervical Pathology guidelines on cervical cancer diagnosis in a geographically diverse population of commercially insured women, 1999-2004. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 15(1), 25-32.

- [155]. Arbyn, M., Snijders, P. J., Meijer, C. J., Berkhof, J., Cuschieri, K., Kocjan, B. J., et al. (2015). Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(9), 817-826.
- [156]. Acquaviva, G., Visani, M., Sanza, V., De Leo, A., Maloberti, T., Pierotti, P., et al. (2021). Different Methods in HPV Genotyping of Anogenital and Oropharyngeal Lesions: Comparison between Vision Array® Technology, Next Generation Sequencing, and Hybrid Capture Assay. *Journal of Molecular Pathology*, 2(1), 29-41.
- [157]. Korecka, K., Wiśniewska-Szymańska, A., Mikiel, D. (2022). The impact of systemic psoriasis treatments on human papillomavirus activation and propagation. *Australasian Journal of Dermatology*. 1-10.
- [158]. Favre, M., Orth, G., Majewski, S., Pura, A., Jablonska, S., Baloul, S. (1998). Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *Journal of investigative dermatology*, 110(4), 311-317.
- [159]. Nunes, E. M., Talpe-Nunes, V., Sichero, L. (2018). Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics*, 73.
- [160]. Ljubojevic, S., Skerlev, M. (2014). HPV-associated diseases. *Clinics in dermatology*, 32(2), 227-234.
- [161]. Schneider, I., Lehmann, M. D., Kogosov, V., Stockfleth, E., Nindl, I. (2013). Eyebrow hairs from actinic keratosis patients harbor the highest number of cutaneous human papillomaviruses. *BMC infectious diseases*, 13(1), 1-7.]
- [162]. Escutia, B., Ledesma, E., Serra-Guillen, C., Gimeno, C., Vilata, J. J., Guillen, C., et al. (2011). Detection of human papilloma virus in normal skin and in superficial and nodular basal cell carcinomas in immunocompetent subjects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(7), 832-838.
- [163]. Antonsson, A., Erfurt, C., Hazard, K., Holmgren, V., Simon, M., Kataoka, A., et al. (2003). Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *Journal of General Virology*, 84(7), 1881-1886.
- [164]. Hampras, S. S., Giuliano, A. R., Lin, H. Y., Fisher, K. J., Abrahamsen, M. E., Sirak, B. A., et al. (2014). Natural history of cutaneous human papillomavirus (HPV) infection in men: the HIM study. *PLoS One*, 9(9), e104843.
- [165]. Cronin, J. G., Mesher, D., Purdie, K., Evans, H., Breuer, J., Harwood, C. A., et al. (2008). β -Papillomaviruses and psoriasis: an intra-patient comparison of human papillomavirus carriage in skin and hair. *British Journal of Dermatology*, 159(1), 113-119.
- [166]. Salem, S. A. M., Fakkar, N. M. Z., Fathi, G., El-Reheem, S. M. A., El-Tabakh, A. A. E. M., Ragab, D. M. (2010). Comparative study of human papilloma virus in untreated and ultraviolet-treated psoriatic patients. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 26(2), 78-82.
- [167]. Weissenborn, S. J., Pfister, H. J., Fuchs, P. G., Höpfl, R., Weber, F., & Smola, H. (1999). High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA. *Journal of investigative dermatology*, 113(1), 122-126.
- [168]. Simeone, P., Teson, M., Latini, A., Carducci, M., Venuti, A. (2005). Human papillomavirus type 5 in primary keratinocytes from psoriatic skin. *Experimental dermatology*, 14(11), 824-829

- [169]. Wolf, P., Seidl, H., Bäck, B., Binder, B., Höfler, G., Quehenberger, F., et al. P. G. (2004). Increased Prevalence of Human Papillomavirus in Hairs Plucked From Patients With Psoriasis Treated With Psoralen–UV-A. *Archives of dermatology*, 140(3), 317-324.
- [170]. Von Krogh, G., Dahlman-Ghozlan, K., Syrjänen, S. (2002). Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 16(2), 130-133.
- [171]. Harwood, C. A., Spink, P. J., Suretheran, T., Leigh, I. M., Hawke, J. L., Proby, C. M., et al. (1998). Detection of human papillomavirus DNA in PUVA-associated non-melanoma skin cancers. *Journal of investigative dermatology*, 111(1), 123-127.
- [172]. Zumtobel, U., Schwarze, H. P., Favre, M., Taïeb, A., Delaunay, M. (2001). Widespread cutaneous carcinomas associated with human papillomaviruses 5, 14 and 20 after introduction of methotrexate in two long-term PUVA-treated patients. *Dermatology*, 202(2), 127-130.
- [173]. Payal, R., Aggarwal, S. G. R., Handa, S., Radotra, B. D., Arora, S. K. (2006). Detection of high-risk human papillomavirus type 16/18 in cutaneous warts in immunocompetent patients, using polymerase chain reaction. *Dermatology Online Journal*, 12(6).

EKLER

Ek-1

T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
25/11/2020	24	768

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Psöriazisli Olgularda Deri Kazıntı Örneklerinde Human Papillomavirus (HPV) ve Genotiplerinin Araştırılması" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 12/11/2020 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığınca yayınlanan "COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler" kapsamında gönüllüler ve araştırmacıların güvenliği açısından alınması gereken önlemler (sürekli olarak bir risk değerlendirmesi yapılması, COVID-19 kavnağı öncelikler ve aciliyetin göz önünde bulundurulması, araştırma merkezinin yükünün azaltılması, sosyal izolasyon kurallarına uyulmasının sağlanması, araştırma ekibinin iş yükünün azaltılması vb.) doğrultusunda ve araştırmanın yapılabilmesi için izin alınması durumunda gereken izin yazısının başvuru dosyasına eklenmesi, araştırmanın yürürlükte olan yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

İmza
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan

İmza
Prof. Dr. Selma ÜNAL
Başkan Yardımcısı

İmza
Prof. Dr. F. Özlem KANDEMİR
Üye

İmza
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU
KILINÇ
Üye

İmza
Prof. Dr. Murat BOZLU
Üye

İmza
Prof. Dr. M. Sami SERİN
Üye

İmza
Prof. Dr. İsmail ÜN
Üye

İmza
Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE
Üye

İmza
Doç. Dr. Ataman KÖSE
Üye

İmza
Doç. Dr. Gülhan TEMEL
Üye

İmza
Dr. Öğr. Üyesi M. Türkan IŞIK
Üye

İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AZİZOĞLU
Üye

İmza
Dr. Öğr. Üyesi Özge KURMUŞ
Üye

(Katılmadı)
H. Betül LEVENT ERDAL
Üye

(Katılmadı)
Lale DAĞLI
Üye

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN
Başkan
ASLI GİBİDİR

Ek-2

Araştırmanın Açık Adı = Psöriyazisli Olgularda Deri Kazıntı Örneklerinde Human Papillomavirus (HPV) ve Genotiplerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacı = Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER
Merkezin Adı = Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ERİŞKİN HASTA GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Bu çalışmada, sedef hastalığı durumunda önemli etkilere sebep olabilen insan siğil virüsünün varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma toplam 10-12 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka en az 26 erişkin hasta kişi daha katılacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanızı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Size öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen **hersevi** anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağınıza karar vermeniz gerekir.

Doktorunuz Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI ya da yardımcı araştırmacı, Öğr. Gör. Leyla ERSOY size bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Eğer anlamadığınız bir şey olursa doktorunuza istediğiniz kadar soru sorabilirsiniz.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersanız ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsiniz. İstemediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Çalışmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, ayrıca eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde sorumlu araştırmacıya çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Sizde, Sedef hastalığı (**psöriyazis**) mevcuttur. İnsan siğil virüsünün sedef hastalarının derisinde kolonize olabileceği düşünüldüğü için bu virüsün varlığının araştırılmasında sizi de çalışmaya hasta grubu üyesi olarak dahil etmeyi uygun buluyoruz. Bu hastalığın olası nedenlerinin araştırılması ancak sizden ve sizin gibi **psöriyazis** tanısı konulmuş hastalardan alınacak örneklerin çalışılması ile mümkündür. Bu nedenle bu çalışmaya katılmanız arzu edilmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın yararları nelerdir?

Psöriyazis cilt lezyonlarında Human Papilloma Virüs kolonizasyonunun tespit edilmesi ile hasta grubunun tedavisinin ileride daha etkili olması sağlanabilecektir. Bu çalışmaya katılmanız durumunda Elde edilen bilgiler sadece size değil sizin gibi birçok hastaya da yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, kontrol için doktora gittiğinizde doktorunuz **psöriyazis** cilt lezyonundan, içinde 1 ml steril serum fizyolojik bulunan plastik **ependrof** tüpü içine deri kazıntı örnekleri alınmasını isteyecektir. Alınan deri kazıntı örneğinden kolonize olasılığı olan İnsan Siğil Virüsü (Human papilloma virüsü) araştırılacaktır. Deri kazıntı örneğinizden, sizin DNA'nıza yönelik herhangi bir işlem yapılmayacak, sadece Human papilloma virüsüne ait DNA araştırılacaktır. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak isteğinize bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmaya katıldığınız için size para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" dersanız **de**, istediğiniz zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca sorumlu araştırmacıya söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Sizin dışınızda yalnızca tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığınızı bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu form sizin tarafınızdan imzalandığında sizinle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığınızı kendi özel doktorunuza söyleyebilirsiniz.

Ne yapmak zorundayım?

Size yapılacak **hersevi** anladıysanız, şimdi sizden bu araştırmaya katılmak istediğinize ilişkin imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığınızı gösterecektir. İmzaladığınız bu formun bir kopyası da sizde kalacaktır.

Araştırmanın Açık Adı : Psöriyazisli Olgularda Deri Kazıntı Örneklerinde Human Papillomavirus (HPV) ve Genotiplerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacı : Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER
Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde [REDACTED] numaralı telefondan | Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI'ya arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 2 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bu çalışmada benden alınan biyolojik materyalin/verinin:

- ☐ Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : [REDACTED]

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Öğr. Gör. Leyla ERSOY
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : [REDACTED]

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası : [REDACTED]

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı : Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi 1. Kat Etik Kurullar Odası 33343, Yenişehir, Mersin
Telefon numarası : [REDACTED]

Araştırmanın Açık Adı : Beslenme Olgularında Deri Kazıntı Örneklerinde Human Papillomavirus (HPV) ve
Genotiplerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacı : Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER
Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ERİŞKİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)

Bu çalışmada, sedef hastalığı durumunda önemli etkilere sebep olabilen insan siğil virüsünün varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma toplam 10-12 ay sürecektir. Ayrıca, bu çalışmaya sizden başka 26 erişkin hasta kişi daha katılacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanızı istiyoruz, ancak katılmaya karar vermeden önce bazı şeyleri bilmeniz ve anlamanız gerekiyor. Size öncelikle çalışma sırasında neler olacağı açıklanacaktır. Size söylenen herşeyi anladıktan sonra bu çalışmaya katılıp katılmayacağınıza karar vermelisiniz.

Doktorunuz Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI ya da yardımcı araştırmacı, Öğr. Gör. Leyla ERSOY size bilgileri dikkatli bir şekilde okuyacaktır. Eğer anlamadığınız bir şey olursa doktorunuza istediğiniz kadar soru sorabilirsiniz.

Çalışmaya katılmaya "evet" dersiniz ve isterseniz bu formu imzalayabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı ya da katılmamayı seçebilirsiniz. İstemediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Çalışmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında, ayrıca eğer çalışma sırasında farklı bir durum gelişirse size hemen haber verilecektir. O zaman da istediğinizde sorumlu araştırmacıya çalışmadan ayrılmak istediğinizi söyleyebilirsiniz. Kimse sizi zorlayamaz.

Bu çalışmaya neden ben seçildim?

Sizden sağlıklı kontrol grubuna dahil olmanız için bu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın yararları nelerdir?

Bu çalışmaya katılmanız durumunda sedef hastalığı olan kişilerin ve sizin gibi sağlıklı kişilerin ciltlerinde insan siğil virüsünün bulunma durumunu araştıracağız ve iki grubun karşılaştırılması ileriki dönemlerde tedavinin belirlenmesinde yardımcı olacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada bana ne olacak?

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, doktorunuz sizden kol, bacak, boyun gibi bölgelerden içinde 1 ml steril serum fizyolojik bulunan plastik ependorf tüpü içine deri kazıntı örnekleri alınmasını isteyecektir. Alınan deri kazıntı örneğinden kolonize olasılığı olan Human papilloma virüsü araştırılacaktır. Deri kazıntı örneğinizden, sizin DNA'nıza yönelik herhangi bir işlem yapılmayacak, sadece Human papilloma virüsüne ait DNA araştırılacaktır. Anlamadığınız bir şey olursa tekrar tekrar doktorunuza sorabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılıp katılmamak isteğinize bağlıdır. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmaya katıldığınız için size para veya hediye verilmeyeceğini bilmeniz gerekir. Şimdi "evet" dersiniz de, istediğiniz zaman "istemiyorum" diyerek bu araştırmadan çıkabilirsiniz. Bunu yalnızca sorumlu araştırmacıya söylemeniz yeterlidir.

Bu çalışmaya katıldığımı başkaları da bilecek mi?

Sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Sizin dışınızda yalnızca tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecek olan kişiler (araştırma ekibindeki kişiler dışında araştırmanın yapılmasına onay ve izin verecek olan Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı gibi) bu çalışmaya katıldığınızı bilecektir. Ancak, çalışmanın her aşamasında olduğu gibi çalışmanın sonuçları yayınlanırken bile bütün bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu form sizin tarafınızdan imzaladığınızda sizinle ilgili bütün bilgilere ulaşabileceksiniz. Bu çalışmadan sorumlu araştırmacıya sorduktan sonra, eğer o izin verirse, bu araştırmaya katıldığınızı kendi özel doktorunuza söyleyebilirsiniz.

Ne yapmak zorundayım?

Size yapılacak herşeyi anladıysanız, şimdi sizden bu araştırmaya katılmak istediğinize ilişkin imza atmanız istenecektir. Bu size açıklandığı haliyle çalışmaya özgürce katıldığınızı gösterecektir. İmzaladığınız bu formun bir kopyası da sizde kalacaktır.

Canınızı sıkan veya merak ettiğiniz bir şey olursa mesai saatleri içinde 0532 444 11 11 numaralı telefondan Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI'ya arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Olur verme beyanı

Toplam 3 sayfa olan bu formdaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI adlı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu araştırmanın amacını ve ne yapılacağını anladım. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, kimlik bilgilerimin gizli tutulacağını ve imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmanın Açık Adı : Psöriyazisli Olgularda Deri Kazıntı Örneklerinde Human Papillomavirus (HPV) ve Genotiplerinin Araştırılması
Sorumlu Araştırmacı : Doç. Dr. Seda TEZCAN ÜLGER
Merkezin Adı : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Gönüllünün

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

Bağımsız tanığın [gönüllü okur-yazar olmadığı için imzalı onay veremiyorsa vb. durumlarda]

Adı Soyadı :
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :

- ☐ Yalnızca yukarıda adı geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
☐ İleride yapılması planlanan araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
☐ İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası :

Formdaki bilgileri vererek gerekli açıklamaları yapan ve olur alan araştırmacının

Adı Soyadı : Öğr. Gör. Leyla ERSOY
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası :

Acil tıbbi durumlarda iletişime geçilecek kişinin

Adı Soyadı : Prof. Dr. Ayça CORDAN YAZICI
İmzası :
Tarih (Gün/Ay/Yıl) :
Adresi : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı
Telefon numarası :

Araştırmaya onay veren Etik Kurulun

Adı : Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adresi : Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi 1. Kat Etik Kurullar Odası 33343, Yenışehir, Mersin
Telefon numarası :

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :

Doğum Tarihi :

E-mail

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Hacettepe Üniversitesi	2004
Yüksek Lisans	Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2019
Yüksek Lisans	Tıbbi Mikrobiyoloji	Mersin Üniversitesi	2019-devam ediyor

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayınız)

Görevi	Kurum	Yıl
Öğr. Gör.	Mersin Üniversitesi	2009-devam ediyor

YAYINLAR (Makaleler)

1. **Ersoy, L.**, Tezcan Ülger, S., Gülbudak, H., Yaşar, N., Yapıcı, G., et al. (2022). SARS-CoV-2 RT-PCR Pozitif Sağlık Çalışanlarında Serokonversiyon Durumunun Boylamsal İzlenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 56(1), 114-123.
2. **Ersoy, L.**, Özçimen, A. A., Ülger, M., Çalıkoğlu, M., Aslan, G. (2021). Aktif Tüberkülozlu Türk Hastalarda Sitokin Sinyali Baskılayıcı Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi. *Türk J Immunol*, 9(3), 114-9.
3. Kesim, B., Ülger, S. T., Cudal, H., Aslan, G., **Ersoy, L.**, et al. (2021). Molecular detection of E. faecalis in oral samples of a population associated with secondary endodontic infection. *International Dental Research*, 11(3), 180-184.

(Bildiriler)

1. **Ersoy, L.**, Tezcan Ülger S., Aslan, G., COVID-19 Pandemisi Döneminde Tüberküloz. 5. Ulusal Sağlık Hizmet Meslek Yüksek Okulları Sempozyumu 2022, Toros Üniversitesi, 7-8 Nisan 2022, Mersin, 2022.
2. **Ersoy, L.**, Obezite ve Enfeksiyon İlişkisi. Sağlıklı Yaşam ve Obezitede Farkındalık Kongresi, Toros Üniversitesi, 18 Nisan 2022, Mersin 2022.
3. **Ersoy L.**, Özçimen A. A., Ülger M., Çalıkoğlu M., Aslan G., Tüberküloz Hastalarında SOCS-1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması. Uluslararası Mikobakteri Sempozyumu, 2019-11-28, 2019-11-30, Mersin, Türkiye, 2019.
4. Kurnaz, N.; **Ersoy, L.**; Elçi, K.; Yaltır, A.; Delialioğlu, N.; Ülger, S.; Aslan, G., Bir Üniversite Hastanesinde Beş Yıllık Süreçte İzole Edilen Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Retrospektif Olarak İncelenmesi. Uluslararası Mikobakteri Sempozyumu, 2019-11-28, 2019-11-30, mersin, Türkiye, 2019.

5. Kurnaz, N.; **Ersay, L.**; Gültekin, E.; Delialioğlu, N.; Aslan, G., Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Mikobakteri Laboratuvarı'nda İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks Suşları ve Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi (Beş yıllık analiz). Uluslararası Mikobakteri Sempozyumu, 2019-11-28, 2019-11-30, Mersin, Türkiye, 2019.
6. Özgür, D.; Ülger, M.; Kayar, B.; Tezcan Ülger, S.; **Ersay, L.**; Aslan, G.; Köksal, F., Investigation of Pyrazinamide Resistance in Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis complex in Turkey. 38th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 2017-06-25, 2017-06-28, Sibenik, Hırvatistan, 2017.
7. Ülger, M.; Direkel, Ş.; Çorabatır Dirim, C.; **Ersay, L.**; Tezcan, S.; Aslan, G., Derin Dondurucuda Bir, İki ve Üç Yıl Saklanan Örneklerde MTBC Canlı Kalma Oranları. 7. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu, 2015-05-08, 2015-05-10, Mersin, Türkiye, 2015.

