

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAYGIN DERİ SİĞİLLERİ OLAN HASTALARDA
HLA SINIF I VE SINIF II ALLELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2019**

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAYGIN DERİ SİĞİLLERİ OLAN HASTALARDA
HLA SINIF I VE SINIF II ALLELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN

**İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN**

ANKARA

2019

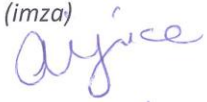
ONAY SAYFASI

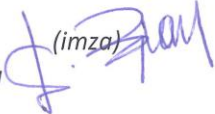
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YAYGIN DERİ SİĞİLLERİ OLAN HASTALARDA HLA SINIF I VE SINIF II ALLELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

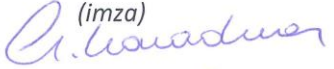
Öğrenci: Duygu Gülseren Büyükdoğan


Danışman: Prof. Dr. Feyzi İlhan Tezcan


Bu tez çalışması 13/09/2019 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Aysel YÜCE (imza) 
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı / Gastroenteroloji Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Feyzi İlhan TEZCAN (imza) 
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı / İmmünoloji Bölümü

Üye: Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN (imza) 
Hacettepe Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE: Prof. Dr. Deniz Çağdaş AYVAZ (imza) 
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı / İmmünoloji Bölümü

Üye: Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU (imza) 
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

17 Eylül 2019


Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- X Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾



17/09/2019

Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN

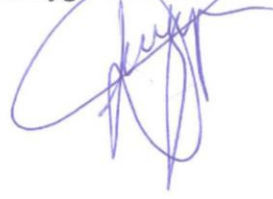
“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir
- * Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. İlhan Tezcan danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN



TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, katkı ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. İlhan TEZCAN'a;

Dermatoloji uzmanlık eğitimim süresince ve sonrasında İmmünolojinin Dermatolojik hastalıklardaki önemini kavramamı sağlayan, bu konudaki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'a;

Uzmanlık Tezimi yazarken bana kattığı bilgi ve tecrübeler sayesinde Yüksek Lisans tezimi yazmamda da büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a

Yüksek Lisans tez çalışmamı tamamlamamda büyük desteğini gördüğüm, kapısını her çaldığımda beni güler yüzle karşılayan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağman TAN'a

Laboratuvar çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Sayın İsmail YAZ ve Begüm ÖZBEK'e

Eğitim hayatım boyunca gösterdiği anlayış, sabır ve destekten dolayı annem Yüksel GÜLSEREN başta olmak üzere aileme sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gülseren B.D., Yaygın Deri Siğilleri Olan Hastalarda HLA Sınıf I ve Sınıf II Allellerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019. Deri siğilleri, insan papilloma virus (HPV) enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan, farklı klinik prezentasyonları olan benign epitelyal proliferasyonlardır. HPV enfeksiyonlarında genetik duyarlılığın ve enfeksiyonu elimine etmeye yönelik fonksiyon gösteren immünolojik mekanizmaların rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HLA antijenlerinin patojenlere karşı konak savunmasında kritik rolleri bulunmaktadır. Çalışmamızda yaygın deri siğilleri olan hastalarda HLA Sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve Sınıf II (HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1) allellerinin sıklığını araştırarak sağlıklı popülasyonla karşılaştırmak ve siğillerin oluşumunda bu allellerin etkisini incelemek amaçlandı. Çalışma kapsamında yaygın deri siğili tanısı alan 100 hasta ve hastanemize kemik iliği donörü olarak başvurmuş 100 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçilerek, periferik venöz kan örnekleri alındı, DNA izolasyonu sonrası HLA tiplendirmeleri yapıldı. Hastaların 61'inde (%61) siğil aile öyküsü tespit edildi. Siğil lokalizasyonları değerlendirildiğinde bazı hastalarda birden fazla lokalizasyonda olmak üzere 29 (%29) hastada genital bölgede, 39 (%39) hastada üst ekstremitelerde, 21(%21) hastada baş-boyun, 31 (%31) hastada ise alt ekstremitelerde yer almaktaydı. Birer (%1) hastada da gövde ve oral mukozadaydı. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında yaygın deri siğilleri olan hasta grubunda B*38, B*40, B*44 ve C*12 alleleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulundu. Sağlıklı kontrollerde B*38, B*40, B*44 ve C*12 alleleri hasta grubuna göre daha yüksek tespit edildi (sırasıyla B*38 için $p=0,025$; OR:0,31; %95 GA, B*40 için $p=0,046$; OR:0,32; %95 GA, B*44 için $p=0,029$; OR:0,41; %95 GA ve C*12 için $p=0,0070$; OR:0,49; %95 GA). Genital siğilli hasta grubunda ise DQA1*0103 alleli sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu ($p=0,049870$; OR:0,28; %95 GA). Çalışmamızda bir risk alleli tespit edilememiş olup HLA-B*38, B*40, B*44 ve C*12 alleleri yaygın deri siğilleri gelişimine karşı, DQA1*0103 alleli de genital siğil gelişimine karşı koruyucu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Siğil, deri, HLA antijenleri

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (THD-2019-18254) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Gülseren B.D., Investigation of HLA class I and class II alleles in patients with common skin warts, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Immunology Program, Master's Thesis, Ankara, 2019. Skin warts which are developed due to human papilloma virus (HPV) infections are benign epithelial proliferations with different clinical presentations. The role of genetic susceptibility and immunological mechanisms to eliminate the virus in HPV infections has not yet been fully elucidated. Human leucocyte antigens (HLAs) antigens have critical roles in host defense against pathogens. In our study, we aimed to investigate the frequency of HLA class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) and class II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1) alleles in patients with extensive skin warts, and to elucidate the role of these alleles on the development of warts. In this study, 100 patients with extensive skin warts and 100 healthy individuals who applied to our hospital as bone marrow donors were selected as the control group, peripheral venous blood samples were taken and HLA typing was performed after DNA isolation. Sixty-one (61%) patients had a family history of warts. When the wart localizations were evaluated, it was found in 29 (29%) patients in the genital area, 39 (39%) patients in the upper extremities, 21 (21%) patients in the head and neck and 31 (31%) patients in the lower extremities. One patient (1%) also had trunk and oral mucosa. A statistically significant difference was found for the B*38, B*40, B*44 and C*12 alleles in patients with extensive skin warts compared with healthy controls. In healthy controls, B*38, B*40, B*44 and C*12 alleles were found to be higher than the patient group (for B*38, $p=0,025$; OR:0,31; 95% CI, for B*40, $p=0,046$; OR:0,32; 95% CI, for B*44, $p=0,029$; OR:0,41; 95% CI and for C*12, $p=0,0070$; OR:0,49; 95% CI). DQA1*0103 allele was lower in the genital wart group compared to healthy controls ($p = 0.049870$; OR: 0.28; 95% CI). In our study, a risk allele could not be detected. However, HLA-B*38, B*40, B*44 and C*12 alleles were found to be protective against extensive skin warts and DQA1 * 0103 allele was found as protective allele against genital wart development.

Key words: Wart, skin, HLA antigens

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (THD-2019-18254).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kütanöz Siğiller	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik Özellikler	11
2.1.5. Tanı Yöntemleri	14
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Korunma	16
2.1.8. Tedavi	16
3. BİREYLER VE YÖNTEM	20
3.1. Bireyler	20
3.2. Yöntemler	20
3.2.1. DNA İzolasyonu	20
3.2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Tiplendirmesi	21
3.3. İstatistiksel Analizler	23
3.4. Etik Kurul İzni	23
4. BULGULAR	24
4.1. Klinik Değerlendirme	24

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA Sınıf I ve Sınıf II Allel Sıklıkları Arasındaki İlişki	25
4.3. Genital Siğiller ile HLA Sınıf I ve Sınıf II Allel Sıklıkları Arasındaki İlişki	36
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	
EK-1 Etik Kurul Onayı	
EK 2 Hasta Değerlendirme Formu	
EK 3. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK 4. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASH	Antijen Sunucu Hücre
DNA	Deoksiribonükleik Asit
HLA	Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HPV	İnsan Papilloma Virüs
kb	Kilobaz
LH	Langerhans hücreleri
NK	Doğal Katil
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SCC	Skvamöz hücreli karsinom
SSO	Sekans Spesifik Oligonükleotit
STL	Sitotoksik T Lenfosit
Th	Yardımcı T hücre
TLR	Toll Benzeri Reseptör
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. HLA Sınıf I ve Sınıf II moleküllerinin şematik gösterimi.	10
4.1. HLA-A allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	26
4.2. HLA-B allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	28
4.3. HLA-C allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	29
4.4. HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	31
4.5. HLA-DQB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	34
4.6. HLA-DQA1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	36
4.7. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	38
4.8. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-B allel dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	40
4.9. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-C allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	42
4.10. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	43
4.11. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği	45
4.12. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.	47

TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.	24
4.2. HLA-A allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.	25
4.3. HLA-B allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.	27
4.4. HLA-C allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.	29
4.5. HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.	30
4.6. HLA-DQB1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.	32
4.7. HLA-DQA1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.	35
4.8. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-A allel dağılımı açısından karşılaştırılması	37
4.9. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-B allel dağılımı açısından karşılaştırılması	39
4.10. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-C allel dağılımı açısından karşılaştırılması	41
4.11. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DRB1 allel dağılımı açısından karşılaştırılması	43
4.12. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DQB1 allel dağılımı açısından karşılaştırılması	44
4.13. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DQA1 allellerinin dağılımı açısından karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri siğilleri, insan papilloma virus (HPV) enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan, farklı klinik prezentasyonları olan epitelyal proliferasyonlardır. Birçok alt tipi bulunan HPV virüsü, deriyi enfekte ederek verruka vulgaris, palmar ve plantar siğiller, mozaik siğiller, düz siğiller ve kasap siğilleri gibi farklı klinik görünümdeki lezyonlara neden olurlar. Kondiloma aküminata veya anogenital siğiller, dış genitelya, perine, perianal bölgede ya da inguinal kıvrım veya mons pubise komşu alanlarda bulunur. Lezyonlar, vajina, üretra veya anal kanala kadar ilerleyebilir. Kondilomlar tipik olarak ayrık, sesil, düz yüzeyle ekzofitik papillomlar veya sivri uçlu siğiller şeklindedir, deri rengi, kahverengi veya beyaz renkli olabilir. Saplı veya geniş tabanlı, birkaç santimetreye ulaşabilen papillomlar veya geniş tabanlı birbiri ile birleşen plaklar şeklinde karşımıza çıkabilir. Kondiloma plana, veya düz servikal siğiller, aseto-beyazlaşma ve kolposkopi olmadan tanınamayabilir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziler genellikle yüksek riskli tiplerle özellikle de HPV-16, -18 ve -31 ile gelişmekteyken, düşük dereceli tipler düşük riskli ve ayrıca yüksek riskli HPV tiplerini de içerebilir (1).

HPV enfeksiyonunun gelişimi için hasarlanmış bölgenin yeri, virus yükü, temas şekli, virüse maruz kalan kişinin spesifik immünolojik durumu gibi faktörler önemlidir. Enfeksiyonun gelişimi ve tedaviye yanıt kişiler arasında farklılık göstermektedir. Bazı olgularda siğiller kendi kendini sınırlarken, bazılarında tedaviden iyi yanıt alınır, bazılarında ise özellikle immün baskılı hastalarda tedaviye direnç gelişebilmektedir.

HPV ile gelişen enfeksiyonlarda genetik duyarlılığın ve enfeksiyonu elimine etmeye yönelik fonksiyon gösteren immünolojik mekanizmaların rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Doğal immünite enfeksiyona karşı dirence katkıda bulunurken siğillerin regrese olmasında özellikle kazanılmış immün yanıtın rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Hücre aracılı immünitelerinde eksiklik olan bireylerin HPV enfeksiyonlarına karşı duyarlı ve tedaviye de dirençli oldukları iyi bilinmektedir. Ayrıca yaş ile birlikte deri siğillerinin sıklığında bir azalma görülmekte, yıllar içinde direnç gelişimini akla getirmekte ve bu da akkiz immünitenin virüsü elimine etmede önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Majör doku uygunluk kompleksi 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiş, Sınıf I (HLA-A, HLA-B ve C), Sınıf II (HLA-DR, DP ve DQ) ve Sınıf III (TNF, HSP 70, kompleman genleri C4A, C4B, C2 ve FB) genleri olmak üzere üç sınıf genden oluşmaktadır. Bu genlerle kodlanan proteinler yabancı antijenlerle kendi antijenlerimizin ayırt edilmesine yönelik immünolojik yanıtın düzenlenmesinden sorumludurlar (2). HLA sisteminin patojenlere karşı konak savunmasında kritik rolleri bulunmaktadır. Oldukça polimorfik olan HLA molekülleri, yabancı peptitleri antijene spesifik T hücre reseptörlerine sunarlar. HLA moleküllerinde görülen polimorfizmler, peptitin bağlandığı çentikte çeşitliliklere neden olarak patojenlere karşı gelişen immün yanıtı modifiye etmektedir (3).

Deri siğillerinin oluşumunda HPV etken olmakla birlikte virüs bulaşı sonrası hastalık herkeste aynı şiddette seyretmemekte ya da gelişmeyebilmektedir. Bu çalışmada deri siğillerinin oluşumunda veya hastalığın elimine edilmesinde immünolojik mekanizmalara yön veren genetik duyarlılığın ve HLA Sınıf I ve Sınıf II gen polimorfizmlerinin rolünü aydınlatmak hedeflenmiştir. Genital siğillerin servikal kanser gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda ayrıca genital siğiller ile HLA Sınıf I ve Sınıf II gen polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilecek veriler ile HPV ilişkili deri enfeksiyonlarının patogenezinin aydınlatılmasına, genetik duyarlılığın ve immünolojik mekanizmaların rolünün belirlenmesine katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kütanöz Siğiller

2.1.1. Giriş

Siğiller, keratinositlerin HPV ile enfeksiyonu sonucu gelişen benign epitelyal proliferasyonlarıdır. HPV oldukça yaygın rastlanan bir virüs olup birçok kişi virüs için asemptomatik taşıyıcı olabilmekte, yıllık olarak genel popülasyonun %2'sinde ise medikal tedavi ihtiyacı doğurmaktadır (4). Birçok HPV türü herhangi bir semptom veya hastalığa neden olmazken bazı türleri benign lezyonlar olan siğillere veya servikal intraepitelyal neoplazi gibi prekanseröz lezyonlara yol açmaktadır (5).

Siğiller, deri veya mukozada görülebilirler. Genellikle, virüs sadece epitelyal tabakayı enfekte eder, sistemik yayılımı oldukça nadirdir. Epitelin üst tabakalarında virüs replike olmakta ancak viral partiküller bazal tabakada da bulunabilmektedir (6).

Tekrarlayan deri ve anogenital siğiller, oldukça kötü görünüşleri ile önemli bir psikolojik sorun haline gelebilmekte, sık doktor başvurularının da bir nedeni olabilmektedir (1). Yüzden fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Siğillerin görünümü virüsün tipi ve buldukları anatomik lokalizasyona göre değişkenlik göstermektedir. Herhangi bir deri alanı virüsle enfekte olabilmekte ancak siğiller en sık el ve ayaklarda görülmektedir (7).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Genel olarak popülasyonun %40'ının HPV ile enfekte olduğu, ancak %7-12'sinde siğil geliştiği tahmin edilmektedir. Risk faktörleri, artmış HPV maruziyeti, epidermal bariyerden penetrasyon artışı ve yetersiz immün yanıt üzerinde yoğunlaşmıştır. HPV insidansı yaş, cinsiyet, ırk ve kişinin sağlık durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Ayrıca coğrafik, mevsimsel, davranışsal ve sosyoekonomik faktörler de siğil insidansı ile ilişkili olabilmektedir. Siğiller, özellikle beyaz ırkta önemli bir tıbbi problemdir. Beyaz ırkta, siyah ırk ve Asyalılara göre iki kat fazla görülmekte, her iki cinsiyeti de eşit olarak etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde popülasyonun sadece % 0.84'ünde plantar siğillerin olduğu tahmin edilirken Rus popülasyonunun %12.9'unda plantar siğiller bildirilmiştir. Ayrıca kuzey

İngiltere popülasyonunda plantar siğil insidansının güney İngiltere popülasyonuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (4). Herhangi bir yaş grubunda görülebilir. İnfant ve erken çocukluk döneminde nadir olsa da okul çağı döneminde prevalansı %10-20 gibi yüksek değerlere ulaşabilmekte ve 12-16 yaşlarında pik yapmaktadır (6).

Aynı evde enfekte birey ile yaşayan kişilerde siğiller daha sık görülmekte ve virüsün kişiden kişiye bulaşımı desteklemektedir. Travmaya maruz kalan özellikle el ve ayak gibi vücut bölgelerinde sık görülmekte, bu durum virüsün minimal olarak hasarlanmış epitelyal alanlardan inokülasyonu ile ilişkili bulunmaktadır (7). Ayaklarda görülen siğiller başka kişilerin de çıplak ayakla dolaştığı alanlardan kazanılabilmektedir. Ortak kullanılan duş, soyunma odaları, yüzme havuzları ve banyolar kaynak oluşturabilmektedir. Hijyen kurallarına uyulmaması, ortak ayakkabı, çorap, terlik kullanımı, çorapların günlük değiştirilmemesi, siğilli bölgeye kullanılan tırnak makası, törpü gibi malzemelerin başka deri alanlarında kullanılması risk faktörleri arasındadır. Çok terleyen, nemli, masere ve çatlak deride siğil daha kolay gelişebilmekte, bu nedenle atletlerde daha sık görülmektedir. Virüsün lezyonlu deriden komşu deriye otoinokülasyonu özellikle parmak siğillerinde ve düz siğillerde sıklıkla görülmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HPV ilişkili lezyonun çevresindeki normal görünümlü derinin ve hatta sağlıklı kişilerin derisinin HPV DNA'sı içerebildiği tespit edilmiştir. Bu tespitler, siğillerde görülen yüksek rekürrens oranlarını ve tedaviye rağmen virüs bulaşımı da açıklayabilmektedir.

Kasaplar ve et ile uğraşanların ellerinde siğil görülebilmektedir. Yapılan kesitsel bir çalışmada mezbaha çalışanlarının %33'ünde, kasapların %34'ünde, teknisyenlerin %20'sinde ve ofis çalışanlarının %15'inde siğile rastlanmıştır (7).

Alt anogenital sistemin HPV ile enfeksiyonu, en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biridir. Prevalansı farklı ülkelerde ve yaşlarda %20-45 arasında değişkenlik göstermekte, özellikle genç kadınlarda daha sık görülmektedir (1).

Anogenital siğiller yetişkinlerde tipik olarak seksüel aktivite ile kazanılsa da pediatrik hastalar anogenital HPV enfeksiyonunu doğum kanalından perinatal transmisyonla, başka bir kütanöz kaynaktan otoinokülasyonla, bakım veren kişiden non-seksüel yolla veya cinsel istismar ile kazanabilirler. Prepubertal çocuklarda görülen anogenital siğiller, aileler ve sağlık personelinde cinsel istismar açısından

endişe yaratıcı olabilmekte ancak bu yolla geçiş vakaların çok az bir kısmında gelişebilmektedir (8).

Siğillerin çoğu kendi kendine bir iki yıl içerisinde gerilemektedir. Aynı HPV tipi ile reenfeksiyon çok nadir olup virüse karşı koruyucu tipte bir spesifik immün yanıtın geliştiğini düşündürmektedir. İmmünsüprese kişilerde siğiller daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada böbrek transplant alıcılarının %90'ında, transplantasyondan sonraki beş yıl içerisinde siğillerin geliştiği bildirilmiştir (7).

2.1.3. Patogenez

Human Papilloma Virüs

Genel Özellikleri

Papillomavirüs genomu, 8 proteinlik genleri (L1 ve L2 kapsit proteinleri; E1, E2, E4, E5, E6, E7 replikasyon, transkripsiyon ve translasyonda görevli proteinleri) kodlayan ve kodlanmayan düzenleyici uzun kontrol bölgesi bulunduran, çift zincirli, sirküler 8 kilobazlık (kb) DNA'dan oluşmaktadır. Papillomavirüsler, insanların da dahil olduğu omurgalı türlerinin deri ve mukoza keratinositlerini enfekte ederler. HPV ise sadece insanları enfekte eder. HPV, papillomavirüs ailesine ait çift zincirli, sirküler deoksiribonükleik asit (DNA) virüsü olup ikozohedral bir kapsiti bulunmaktadır. DNA replikasyonu, translasyonu, virüsün bir araya gelmesi ve salınımı için gerekli yapısal olmayan proteinlerin ekspresyonunu sağlayan genleri içerirler. L-genleri, L1 ve L2 olarak isimlendirilen viral kapsit proteinlerini kodlarlar. Papillomavirüs kapsiti major basic protein (L1) ve minor basic protein (L2) olmak üzere 2 yapısal proteinden oluşur. Her bir kapsit 72 pentamerik kapsomer bulundurur ve bunların da her biri 5 L1 ve L2 proteininden oluşur. Virüsün bir araya gelmesi hücrelerin nükleusunda olmaktadır. L1 proteinleri virüs benzeri partiküllerin oluşumu ve virüsün bir araya getirilmesinden sorumluyken L2 proteinlerinin rolü daha az bilinmekte ve virion oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. E6 ve E7 proteinlerinin ekspresyonu, viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonu, malign dönüşüm ve sonunda da kanser gelişimi ile ilişkilidir. 3 temel viral onkoprotein (E5, E6 ve E7) kanserin başlatılması ve ilerlemesine; hücre siklusunun düzenlenmesini ve telomerlerin korunmasını etkileyerek, DNA hasarı ve genomik instabiliteyi indükleyerek, tümör baskılayıcı

yolakları ve apoptozu bloke ederek katkıda bulunur. HPV, epitelyal tabakanın yenilenmesinden sorumlu epitelyal bazal tabakaya doğru tropizm gösterir. E6/E7 onkoproteinleri, hücre proliferasyonu ve interferon yanıtını değiştiren sitokin ekspresyonunu hedefleyerek immün yanıtı kaçırmada temel dönüştürücü viral proteinlerdir. E7 proteinleri, histon deasetilazlarla etkileşerek genom boyunca transkripsiyonu düzenler. HPV viral proteinlerinin ekspresyonu ve viral integrasyon, oldukça önemli kromazomal anomalileri ve hücresel immortalizasyonu tetiklemektedir. Şimdiye kadar 200'den fazla HPV tipi tanımlanmış ve α , β , γ , μ ve ν olmak üzere 5 aile içerisinde sınıflandırılmıştır. Yüksek riskli α -mukozal HPV'ler, üzerinde en fazla çalışılan HPV ailesi olup tartışmaların hedefini oluşturmaktadırlar. Kanıtlanmış onkojenik potansiyeli olan, servikal kanser, anogenital sistem ve oral kanserlerin büyük bir nedenini oluşturan HPV tipleri α ailesine aittir. Konak skuamöz epitel hücre genomuna entegre olduğunda yüksek riskli HPV tipleri (16 ve 18), E6 genini eksprese ederek tümör baskılayıcı protein olan p53'ü parçalarlar. E7 de bir onkoprotein olup tümör baskılayıcı retinoblastom proteinine bağlanır ve HPV DNA sentezine izin verir. E1 proteini, viral genom replikasyonunu artırırken E2 de E6 ve E7'nin ekspresyonunu azaltır. E2'nin fonksiyon kaybı, viral E6 ve E7 onkogenlerin regülasyonunda bozulmaya yol açar.

Düşük riskli tipler arasında yer alan onkojenik olmayan HPV'ler, anogenital siğiller, deri siğillerinin bazı tipleri ve rekürren respiratuvar papillamatozis ile ilişkililikten yüksek riskli onkojenik tipler servikal, penil, anal, vajinal, vulvar ve orofaringeal kanserlerle ilişkilidir. Düşük riskli HPV 6 ve 11, dış anogenital siğillerin ve servikal hücrelerde düşük dereceli değişikliklerin %90 nedenidir. Diğer düşük riskli HPV tipleri, HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP6108'dir. Yüksek riskli HPV tipleri, özellikle HPV 16 ve 18, yüksek dereceli servikal ve anal displazi ve invazif karsinom ile ilişkilidir. Diğer onkojenik HPV tipleri içerisinde HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 ve 82 yer almaktadır (9).

Yaşam Siklusu

HPV, deriden deriye veya mukozadan mukozaya temas yoluyla bulaşır ve vücuda kütanöz veya mukozal travma ile girer. HPV, bazal hücrelerde ve epitelyal kök hücrelerde bolca bulunan integrin $\alpha 6$ gibi hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile epitelyal

hücreleri enfekte eder. Enfekte hücrelerde ve premalign lezyonlarda, HPV genomunun büyük kısmı epizomal durumda kalır. HPV deri ve muköz membran keratinositlerini enfekte eder. HPV'nin enfekte keratinositlerde immün sistem tarafından baskılandığı ve sessiz kaldığı düşünülmektedir. Bulaş genellikle asemptomatiktir. Virüs displaziye neden olmaksızın skuamöz hücre içerisinde sessiz kalıp Papa-nicolaou testinde bulgu vermeyebilir. Uyuyan latent virüs, hasta immünsüpresif olmadığı sürece bulaşıcı değildir, ancak enfekte ettiği konağın bazal epitelyal hücrelerinde farklılaşmaya neden olabilir. HPV enfeksiyonlarının büyük kısmı, immün sistem tarafından temizlenerek geçici bir tablo oluşturur ve subklinik seyrederek HPV genellikle kandan ve hücre immün eliminasyondan kaçarak hücre aracılı immün yanıt ile yok edilir. HPV enfeksiyonunun tahmini süresi 8 aydır. Onkojenik tipler için ortanca enfeksiyon süresi 13 ay, nononkojenik tipler için ise 8 ay gibi daha kısa bir süre olarak bildirilmektedir.

HPV'ler kütanöz ve mukozal tipler olarak da sınıflandırılabilir. Mukozal tipler mukoz membranları enfekte ederler, erişkinlerde servikal neoplazilere, çocuk ve erişkinlerde anogenital siğillere neden olabilirler. En sık saptanan yüksek riskli tipler HPV 16, 18, 31, 33, 52 ve 58, en sık düşük riskli tipler ise HPV 6, 11 ve 53'tür. Kütanöz tipler derinin skuamöz epitelini enfekte ederek yaygın siğillere (verruka vulgaris), plantar siğillere (verruka plantaris), filiform veya dijital siğillere (verruka filiformis) ve düz siğillere (verruka plana) neden olurlar. En sık karşılaşılan kütanöz tipler HPV 1, 2, 3, 4, 27 ve 57'dir. Yüksek riskli HPV tipleri (HPV 16, 18) de siğillerden izole edilebilmektedir. Kütanöz HPV tipleri anogenital siğillerde de tespit edilebilmektedir. Aynı lezyonda farklı HPV tiplerini bulunduran miks enfeksiyonlar oldukça sıktır. Düşük dereceli HPV tipleri ile meydana gelen enfeksiyonlarda ya da genç hastalarda oluşan genital enfeksiyonlarda viral klirens ve hastalığın regresyonu daha yüksek oranlardadır. Düşük dereceli, onkojenik olmayan tiplerle gelişen enfeksiyonun yaklaşık %90'ı 2 yıl içerisinde temizlenir, bunların da sadece %1'i invazif kansere dönüşüm gösterir. Tüm HPV tiplerinin yaklaşık %60'ı el ve ayak gibi lokalizasyonlarda benign neoplazilere (siğillere) neden olurken %40'ı genellikle seksüel aktivite sonucu genital, anüs ve orofarinks gibi mukozal yüzeyleri enfekte eder (9).

Konak İmmün Yanıtı

İmmün sistem, doğal ve adaptif immünite olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Doğal immünite, hücre dışı ve hücre içi patojenlere karşı ilk savunma yanıtı olup organizmayı kuşatan patojenleri tespit ederek adaptif immün yanıt hücrelerini aktive eder. Epitel, enfeksiyonlara karşı en dışta yer alan fiziksel ve kimyasal bir bariyer tabakası olup koruyucu doğal immünite elemanıdır. HPV gibi virüslere karşı doğal immün yanıtın esas hücresel elemanları, interferonlar ve kompleman sistemi ile uyum içinde çalışan makrofajlar, langerhans hücreleri (LH'leri) ve doğal katil (NK) hücrelerdir. Makrofajlar ve LH'leri viral nükleik asit gibi viral partikülleri tanıyan Toll-benzeri reseptörleri (TLR) eksprese eder ve nükleer faktör- κ B ve interferon yanıt faktörü-3 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu sonucu sitokin fırtınasını indüklerler. Bu üretilen sitokinlerin (TNF, IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, ve IL-18), dolaşımında ve o bölgede yer alan makrofajları, lenfositleri ve NK hücreleri aktive edici parakrin etkisi ve aynı zamanda virüs replikasyonunu ve tümör hücreleri de dahil olmak üzere hücre büyümesini inhibe eden otokrin engelleyici etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca antijen sunumunda ve immünoisitlerin aktivasyonunda fokal moleküller olan majör doku uygunluk kompleksi Sınıf I ve Sınıf II proteinlerinin ekspresyonunu da düzenlerler. TLR'lere ek olarak hücre içi patojenlere karşı benzer yanıtı aktive eden ve onları tanıtan hücre içi çeşitli stoplazmik reseptörler de bulunmaktadır.

Adaptif immünitinin fonksiyonu, doğal immüniteden çok daha fazla antijen bağımlıdır ve immünolojik hafıza oluşturabilir. Antijen sunucu hücreler (ASH'ler), doğal ve adaptif immün sistem arasında köprü görevi görür. ASH'ler vücudun herhangi bir yerinde yabancı antijeni yakalamaya ve bu antijenleri lenf nodlarındaki T hücrelerine sunmaya özelleşmişlerdir. B hücreleri, aktive olmuş antijene spesifik T hücreleri tarafından uyarılarak farklı antikolar üretirler. Hücrenin dışında yer alan yabancı antijenler, humoral immünite olarak da isimlendirilen adaptif immünitinin bir parçası olan B hücreleri tarafından nötralize ve elimine edilirler. Hücre aracılı immünite ise adaptif immünitinin bir başka komponenti olup ana fonksiyonu hücre içi patojenlere, hücre dışı parazit, bakteri ve mantarlara karşı vücudun savunmasını sağlamaktır. Hücre aracılı immünitede görev alan T hücre alt tipleri, diğer bağışıklık

sistemi hücrelerini aktive edip yardım eden yardımcı T hücreler (Th) ve enfekte hücreleri direkt öldüren sitotoksik T lenfositleri (STL) dir.

Yüksek riskli tiplerle gelişen bir HPV enfeksiyonundan prekanseröz lezyona veya servikal kansere ilerleme, birçok basamağı ve değişikliği gerektiren bir süreçtir. Persistan yüksek riskli tiplerle gelişen HPV enfeksiyonları, immün yanıt ve inflamasyonu düzenleyen birçok hücreyel yolağın gen ekspresyonunu değiştirmektedir. Prekanseröz lezyonlar ve kanser gelişimi, hücre siklusundaki modifikasyonlar, translasyon, östrojen sinyali ve mitokondriyal enerji metabolizmasındaki değişiklikleri içermektedir. Persistan yüksek riskli tiplerle gelişen bir HPV enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıt, tekli nükleotit polimorfizmi ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi özellikle popülasyon ilişkili konak genetik polimorfizmlerine bağlıdır.

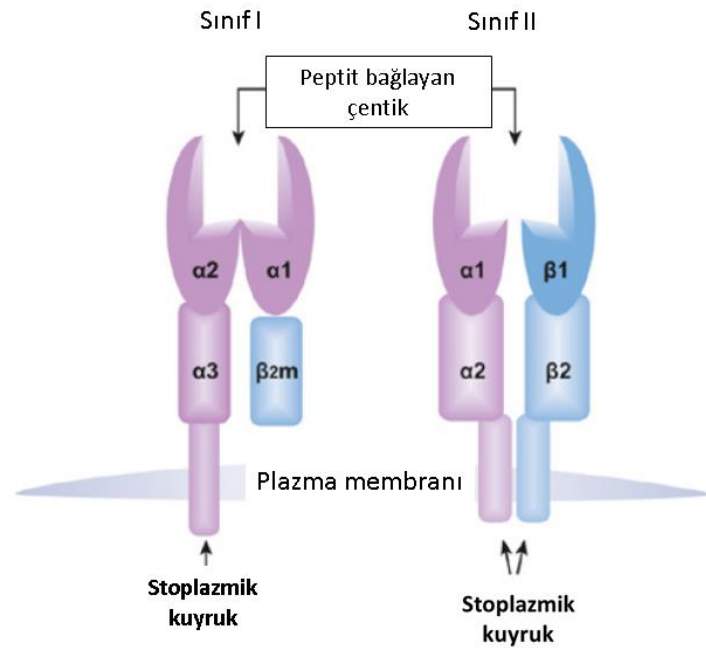
İnsan Lökosit Antijenlerinin (HLA) Rolü

HLA genleri, antijen sunumunu ve hücre aracılı immün yanıtta virüsle enfekte hücrenin tanınım yok edilmesini sağlayan adaptif immün yanıtı ve doğal immün yanıtı etkiler. HLA genleri 6. kromozomun kısa kolunda (6p21,3) MHC içerisinde yer alır ve 3500-4000 kb DNA ve 200'den fazla gen içerir. Farklı HLA genleri, Sınıf Ia (HLA-A, B ve C), Sınıf Ib (HLA-E, F ve G) ve Sınıf II (HLA-DMA, DOA, DPA, DQA, DRA, DMB, DOB, DPB, DRB ve DQB) alleleri olarak sınıflandırılmıştır. Bu HLA sınıfları, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklılıklar göstermektedir.

HLA Sınıf I genleri, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir. Ekspresyon derecesi bazı dokularda değişkenlik gösterebilmektedir. HLA Sınıf I bölgesi yaklaşık 1600 – 2000 kb alanı kaplar ve klasik HLA Sınıf I antijenleri (HLA- A, B ve C) ile nonklasik HLA Sınıf Ib (HLA-E, F ve G) antijenlerini kodlayan genleri içerir. Sınıf I moleküller, 45 kDA büyüklüğünde kompleks glikoproteinlerdir. HLA Sınıf I genleri, Sınıf I molekülünün α -polipeptit zincirini kodlar. α -zincir, insan 15. kromozomunda yer alan bir gen tarafından kodlanan β 2-mikroglobulin ile nonkovalen olarak bağlanmaktadır. α -zincirde 3 ekstraselüler protein bölgesi (peptit-bağlayan α 1, α 2 ve immunoglobulin-benzeri domeyn α 3), bir transmembran bölge ve bir stoplazmik bağlantı segmenti olmak üzere 5 bölge

bulunmaktadır (Şekil 2.1). Peptit bağlayan çentik, endojen antijenlerin sunumunu yaparak STL yanıtını tetikler.

HLA Sınıf II bölgesi 1000 – 2000 kb DNA alanını kapsar. HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM ve HLA-DO Sınıf II genleri, HLA-D bölgesi tarafından kodlanır. Bunlardan klinik ile en fazla ilişkili olanları DR, DQ ve DP heterodimerleri olup DRA, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1 ve DBP1 genleri tarafından kodlanır. Sınıf II genleri, Sınıf II molekülünün hem α - hem de β -polipeptit zincirlerini kodlar. Her bir α - ve β -zincirin 4 domeyni bulunur: Peptit bağlayan domeyn ($\alpha 1$ veya $\beta 1$), immunglobulin-benzeri domeyn ($\alpha 2$ veya $\beta 2$), transmembran bölge ve stoplazmik kuyruk (Şekil 2.1). Kromozom 6 üzerindeki lokusları 3 harften oluşmaktadır. İlki (D) sınıfı, ikincisi (M, O, P, Q veya R) aileyi, üçüncüsü (A veya B) zinciri (α veya β) göstermektedir.



Şekil 2.1. HLA Sınıf I ve Sınıf II moleküllerinin şematik gösterimi (10).

HPV antijenlerine karşı T hücre aracılı immün yanıt, HLA bağımlıdır. HLA Sınıf I ve Sınıf II fenotipi, HPV ilişkili servikal lezyonlarda etkin bir immün yanıt ile ilişkili olabilmektedir. HLA genleri, insan genomunun en polimorfik genleridir. Bu genler içerisinde de en fazla polimorfizmi barındıran Sınıf I HLA-B genidir. Peptit bağlayan çentik domeynini kodlayan ekzonda varyasyonlar olmakta, bu da epitop seçimi ve sunumunu etkilemektedir. Bu varyasyonlar antijenin bağlanma ve T hücrelere sunum spesifitesini belirler.

HLA molekülleri, yabancı antijenlerin immün sisteme sunulmasından sorumlu olduğundan immün tanınma ve virüsle enfekte hücrelerin yok edilmesinde kilit role sahiptirler. HPV antijenlerine karşı yüksek afinite ile bağlanan HLA moleküllerine sahip olmanın kansere dönüşümden koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan, HPV antijenlerini tanımayan ve bağlanamayan HLA molekülleri, servikal prekanseröz durumlar ve kanser için artmış risk ile ilişkilendirilebilmektedir. HPV ile ilişkili servikal kanser gelişiminde HLA antijenlerinin rolünü destekleyen güçlü biyolojik kanıtlar vardır. HLA ekspresyonunun downregülasyonu veya tamamen kaybının servikal intraepitelyal neoplazi ve servikal kanser ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HPV antijenine bağlanma afinitesini belirleyen HLA gen allellerindeki farklılıklar bireylerde servikal kansere karşı artmış risk ile ilişkili olabilmektedir.

T hücre yanıtında herhangi bir bozulma ya da değişiklik, immün mekanizmalardan kaçmaya yardımcı olabilmektedir. Bir bireyin viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtı geliştirebilmesi, HLA molekülleri tarafından T hücrelerine antijenin sunulması ile enfekte olmuş hücrelerin tanınmasına ve ortadan kaldırılmasına bağlıdır. HPV'ye karşı konak immün yanıtı, HPV'nin kazanılmasında ve yüksek dereceli lezyon ve kansere dönüşümünde önemli bir belirleyici olarak düşünülmektedir (10).

2.1.4. Klinik Özellikler

Klinik bulgular, HPV tipi, anatomik lokalizasyon ve konağın immün durumuna göre değişkenlik göstermektedir.

Kütanöz Enfeksiyonlar

Kütanöz HPV tipleri küçük bir virüs grubunu kapsar, deriyi enfekte ederek verruka vulgaris, palmar ve plantar siğiller, mozaik siğiller, düz siğiller ve kasap siğillerine neden olurlar. Genellikle siğillerin sınıflaması morfoloji, histoloji ve anatomik lokalizasyona göre yapılmaktadır.

Verruka vulgaris, hiperkeratotik, ekzofitik, kubbe şekilli, papül ve plaklardan oluşur, tipik olarak HPV-1, -2, -4, -27 veya -57 ile ilişkilidir. Bu siğiller sıklıkla parmaklarda ve elin dorsal yüzünde ya da diz, dirsek gibi travmaya yatkın bölgelerde görülmekle birlikte derinin her yerinde izlenebilirler. Karakteristik özellikleri punktat

siyah noktalar olup bunlar tromboze kapillerler ve hiperkeratotik yüzeyin tıraşlanmasından sonra oluşan kanama odaklarına karşılık gelmektedir. Kaşıma ile gelişen otoinokülasyona bağlı olarak siğiller lineer dizilim gösterebilir. Yüzün özellikle periorifisyel alanlarında ince, ekzofitik, filiform siğiller gelişebilir.

Palmar ve plantar siğiller, avuç içi, ayak tabanlarında, el ve ayakların lateral yüzlerinde kalın, endofitik papüller şeklinde karşımıza çıkar, hafif eğimli kenarları ve merkezindeki çökkünlük ile karınca yuvasına benzer. Plantar siğiller basınç ile ilişkili olarak içe doğru büyüme gösterirler ve yürüme sırasında genellikle ağrı yaparlar. Plantar siğiller büyük plaklar oluşturmak üzere biraraya gelerek mozaik siğilleri oluşturabilirler. Palmoplantar siğillerin büyük çoğunluğunu HPV-1, -2, -27 ve -57 oluşturmaktadır.

Düz siğiller, deri rengi veya pembe-kahverengi, nispeten düz yüzeyli, hafif kabarık, yassı papüller şeklindedir ve genellikle el dorsumlarında, kol veya yüzde genellikle de lineer dizilim gösterirler. Sıklıkla HPV-3 veya -10, daha nadiren de -28 ve -29 etkindir.

Kasap siğilleri, et ile uğraşanlarda görülmesinden dolayı bu şekilde adlandırılır ve yaygın verrüköz papüller veya ellerin dorsal, palmar, periungal bölgelerinde ve parmaklarda karnabahar benzeri lezyonlar oluştururlar. Bu siğiller HPV-7 ile ilişkilidir.

Epidermodisplazi verrüsiformis, nadir bir genetik hastalık olup immünkompetanlarda klinik lezyon oluşturmayan β ailesine ait HPV tipleri ile kütanöz enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Yaklaşık iki düzine kadar HPV tipi epidermosdisplazi verrüsiformisli hastalarda tanımlanmış olup bunların bir kısmı (özellikle HPV-5 ve -8) epidermodisplazi verrüsiformis ilişkili deri kanserlerinde de saptanmıştır. Epidermodisplazi verrüsiformis tipik olarak otozomal resesif olarak kalıtılan ve endoplazmik retikulumda yer alan transmembran proteinleri kodlayan *TMC6 (EVER1)* ve *TMC8 (EVER2)* genlerinde mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Hastalar, düz siğillere benzeyen yaygın, dağınık yerleşimli veya konflue papüller ile prezente olur. Pitriyazis versikolora benzeyen skuamli, pembemsi veya hipopigmente guttat maküller ve ince plaklar da başka bir karakteristik bulgusu olabilir.

WHIM sendromu, nadir, otozomal dominant primer immün yetmezlik hastalığı olup HPV ilişkili siğiller (kütanöz ve genital), hipogamaglobulinemi, rekürren

bakteriyel enfeksiyonlar ve myelokateksiye bağılı gelişen nötropeni ile karakterizedir. Kemokin CXC reseptör 4'ü kodlayan gende mutasyon sonucu gelişmektedir.

WILD sendromu yakın zamanda tanımlanmış bir hastalık olup siğiller, selüler immün yetmezlik, primer lenfödem ve multifokal anogenital displazi ile karakterizedir. Hastalarda kondiloma aküminata ve epidermosdisplazi verrüsiformise benzeyen yaygın siğiller bulunmaktadır.

Mukozal Enfeksiyonlar

Kırıktan fazla HPV tipi anogenital ve üst hava-sindirim yolları mukozasını enfekte edebilmektedir. Subklinik enfeksiyon, görünen siğillerden çok daha fazladır. %5 asetik asit uygulaması sonrası subklinik enfeksiyonlar beyaz renge dönüşerek tanınabilmektedir.

Kondiloma aküminata veya anogenital siğiller, dış genityalya, perine, perianal bölge ya da inguinal kıvrım veya mons pubise komşu alanlarda bulunur. Lezyonlar, vajina, üretra veya anal kanala kadar ilerleyebilir. Kondilomlar tipik olarak ayrık, sesil, düz yüzeyle ekzofitik papillomlar veya sivri uçlu siğiller şeklindedir ve deri rengi, kahverengi veya beyaz renkli olabilir. Saplı veya geniş tabanlı, birkaç santimetreye ulaşabilen papillomlar veya geniş tabanlı birbiri ile birleşen plaklar şeklinde karşımıza çıkabilir. Kondiloma plana, veya düz servikal siğiller, aseto-beyazlaşma ve kolposkopi olmadan tanınamayabilir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziler genellikle yüksek riskli tiplerle özellikle HPV-16, -18 ve -31 ile gelişmekteyken düşük dereceli tipler, hem düşük riskli hem de yüksek riskli HPV tiplerini içerebilir.

Bowenoid papülozis, dış genityalyada, perinede veya perianal bölgede çok sayıda kırmızı-kahverengi papül veya konflue plak şeklinde izlenir. Bu lezyonlar esas olarak genç erişkinlerde görülür ve klinik olarak genital siğillere benzeyebilir ancak histolojik olarak skuamöz intraepitelyal lezyon veya skuamöz hücreli karsinoma (SCC) in situ beklenir.

Queyrat eritroplazisi, farklı bir antite olup klinik olarak penis veya vulvada keskin sınırlı, mor eritemli plak şeklinde görülür, histolojik olarak yüksek dereceli bir intraepitelyal neoplazidir.

Buschke-Löwenstein tümörü (dev kondiloma aküminata), oral florid papillomatozis, ayak tabanının epitelyoma kunikulatumu ve derinin papillomatozis

kutis karsinoidesi bir grup yarı-malign verrüköz karsinomları kapsamakta olup lokal invazif ve destrüktif lezyonlardır ancak nadiren metastaz izlenebilir.

Buschke-Löwenstein, anorektal bölge ve dış genitalyanın nadir bir tümörü olup genellikle kondiloma aküminataya da neden olan düşük riskli HPV-6 veya -11 ile ilişkilidir. Bu iki antite arasındaki biyolojik davranış farklılığının temel nedeni tam olarak ortaya konamamıştır.

Oral siğiller, bukkal, jinjival veya dudak mukozasında, dil veya sert damakta, küçük, yumuşak, pembe veya beyaz, hafif kabarık papüller veya plaklar şeklinde karşımıza çıkar. Oral kondilomlar, HPV-6 ve -11 ile ilişkilidir ve dijital veya oral-genital seksüel yol ile bulaşabilir.

Fokal epitelyal hiperplazi veya diğer adıyla Heck hastalığında, jinjiva, bukkal veya dudak mukozasında düz siğillere veya kondilomaya benzeyen çok sayıda yuvarlak papüller bulunur.

HPV özellikle de tip 16 orofaringeal kanserlerin %25'inden sorumlu ajandır. HPV ilişkili orofaringeal kanserler sigara içmeyenlerde daha siktir ve yüksek riskli seksüel davranışları olan genç hastalarda görülme eğilimindedir.

Oral florid papillomatozis, çok sayıda, konflue, siğilimsi lezyonlarla karakterize olup HPV-6 ve -11 ile ilişkilidir, oral kavite ve nazal sinüslerde bulunur. Sigara, radyasyon ve kronik inflamasyon ile geliştiği düşünülmektedir. Oral papillomatozisli hastalarda gelişebilecek verrüköz karsinom riski nedeni ile sık aralıklarla takip ve tekrarlayan biyopsiler gerekmektedir.

Tekrarlayan respiratuvar papillomatozis, HPV-6 ve -11 ile gelişen benign ekzofitik laringeal papillomlarla seyreder. Hastalarda klasik olarak ses kısıklığı, stridor ve respiratuvar stres triadı bulunur. Uzun süreli hastalığı olan kişilerde laringeal papillomların SCC'ye malign dönüşümü bildirilmiştir. Ayrıca, radyasyon, sigara, kimyasal toksinler ve kemoterapi de karsinojen ajanlar olarak suçlanmaktadır.

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Olguların çoğunda tanı klinik olarak konur. Verruka vulgaris ve plantar siğillerde siyah noktalar şeklinde kapiller hemorajiler gözlenir. Özellikle dermoskopi ile bu noktalar belirgindir. Tedaviye dirençli olgularda histolojik inceleme yapılmalıdır (11).

Verruka vulgarisin histolojik özellikleri arasında akantoz, parmaklı epidermal hiperplazi, papillomatoz, kompakt ortokeratoz, hipergranüloz, dermal papillalar içerisinde tortöz kapillerler, parmaklı çıkıntılar üzerinde kırmızı kan hücreleri ile sıkışık parakeratotik hücreler yer alır. Granüler tabakada HPV ile enfekte hücrelerin kaba keratohyalin granülleri ve vakuolleri vardır. Koilositik hücreler patognomoniktir.

Kasap siğilinde akantoz, hiperkeratoz ve papillomatoz vardır. Küçük vakuolize hücreler görülür. Rete uzantılarındaki granüler tabakada hücreler kümeler halinde dizilmiştir ve merkeze yerleşik büzüşük nükleuslar izlenir.

Filiform siğiller, verruka vulgarise benzer ancak papillomatoz belirgindir.

Fokal epitelyal hiperplazide akantoz, küntleşme, ince parakeratotik bir stratum korneumla birlikte hiperplastik mukoza, rete uzantılarında anastomoz, intraselüler ödeme bağlı epidermal hücrelerde beyazlaşma izlenir, keratohyalin granülleri belirgin olabilir ve vakuolize hücreler görülebilir.

Derin palmoplantar siğiller, verruka vulgarise benzer ancak lezyonlar deri yüzeyinden derine doğru uzanım gösterir. Endofitik epidermal büyümede ayrıca keratin filaman kaynaklı, halka benzeri yapı oluşturan, poligonal, refraksiyon gösteren, eozinofilik, stoplazmik inklüzyonlar vardır. Bazofilik parakeratotik hücreler, virionlar ve bazofilik nükleer inklüzyonlarla doludur ve epidermin üst tabakalarında bulunabilir.

Düz siğiller, ışık mikroskopunda verruka vulgarise benzeyen, granüler tabakada piknotik, bazofilik, merkezde yerleşmiş nükleus çevresinde belirgin perinükleer vakuolizasyonu olan hücreler bulundurulur. Bu hücreler baykuş gözü hücreler olarak da isimlendirilir (6).

Genital siğillerde en sık görülen histolojik özellikler epidermal hiperplazi, parakeratoz, koilositoz ve papillomatozdur. Papillomatoz, yaygın siğillerde görülenden daha düzgün şekilli bir yuvarlak oluşturur. Mukozal yüzey epitelinin üst kısımlarında belli bir dereceye kadar sitoplazmik vakuolizasyon makul olabilir, sivri tabakanın daha derin kısımlarında mevcutsa kondiloma aküminata için spesifiktir (1).

HPV'nin yapısal proteinlerinin immünohistokimyasal olarak saptanması virüsün varlığını kanıtlar ancak sensitivitesi düşüktür. Southern blot hibridizasyon ile viral DNA'nın tanımlanması çok daha sensitif ve spesifiktir. Test amacıyla viral DNA,

PCR ile çoğaltılabilir. HPV erken lezyonlarda saptanabilmekle birlikte geç lezyonlarda her zaman bulunmaz (6).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Yüzdeki siğiller siringom, molluskum veya liken nitidus ile karışabilir, siğillerde tromboze kapillerlerin varlığı karakteristiktir ancak yüzde ve düz siğillerde bunlar bulunmaz. Plantar siğiller nasırlara benzeyebilir ancak nasırlarda tıraşlama sonrası noktasal kanama odakları görülmez ve genellikle deri çizgileri korunmuştur. Verruka vulgaris, hipertrofik aktinik keratoz veya bazal hücreli karsinom ile karışabilir. Düz siğiller, düz seboreik keratozlar veya melanositik lezyonları, büyük hiperkeratotik siğiller, skuamöz hücreli karsinomu taklit edebilir (9). Genital siğiller, penisin incimsi papülleri ya da kadınlarda vestibüler papillomatozisi andırabilir. Sebace bezler, epidermoid kist, steatokistoma ve anjiokeratomlar da genital bölgedeki siğiller ile ayırıcı tanıda yer alır (1).

2.1.7. Korunma

Profilaktik HPV aşılı, HPV ve ilişkili hastalıkların önlenmesinde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Günümüzde güvenlik, immünojenite ve etkinlik konusunda onaylı üç HPV aşısı (2-valanlı Cervarix™, 4-valanlı Gardasil® ve 9-valanlı Gardasil®9) bulunmaktadır. 2 ve 4 valanlı HPV aşılarının dünya çapında 460,000 HPV ilişkili kanseri, 9 valanlı aşının da 570,000 HPV ilişkili kanseri önleyebildiği tahmin edilmektedir. Ayrıca 4-valanlı ve 9-valanlı aşılar genital siğillerin %90'dan fazlasını da önlemektedir (12).

2.1.8. Tedavi

Gözlemsel çalışmalar, viral siğillerin tedavisiz de olsa birkaç yıl içinde kendiliğinden gerileyebildiğini göstermektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada siğillerin üçte ikisinin iki yıl içinde tedavisiz gerilediği bildirilmiştir (13). İmmünkompetan hastalarda kütanöz siğillerden malignansi gelişim riskinde artış bulunmamaktadır. Bu nedenle kozmetik açıdan sorun yaratmayacak bölgelerde yer alan asemptomatik siğillerin tedavi edilmesi tartışmalıdır. Ancak birçok hasta, ağrı,

rahatsızlık, kozmetik nedenler ve lezyonun uzun süreli olması nedeniyle tedavi ihtiyacı duyar.

Topikal tedaviler siğillerin fiziksel veya kimyasal ablasyonuna ya da immün sistemi sitümüle etmeye yöneliktir.

Salisilik asit organik bir asit olup HPV ile enfekte epidermal hücreleri ablate eder ve hiperkeratotik epidermisi yumuşatır. Genellikle iyi tolere edilir ve yüz dışında tüm deri alanları için uygundur. Ancak iritan reaksiyon gelişebileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Kriyoterapi, siğiller için başka sık kullanılan bir tedavi yöntemi olup direkt olarak destrüksiyon yapar ve sekonder inflamasyonu uyarır. Likit nitrojen farklı yöntemlerle uygulanabilir. Erişkinler için genellikle sprey tabanca şeklinde tercih edilirken çocuklarda pamuklu çubukla uygulama yapılabilir. Komplikasyonları arasında ağrı, hipo- ya da hiperpigmentasyon ve bül oluşumu yer alır. Hastalar, bülün şiddetli olabileceği konusunda önceden uyarılmalıdır (13).

Monokloroasetik asit kostik etkisi ile siğillerin tedavisinde kullanılabilir. Şiddetli toksik reaksiyon riskine karşı sadece eğitimli sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. Tedavi başarısı kriyoterapiden daha düşük olsa da tedavi sırasında daha az ağrı nedeni ile kriyoterapiye iyi bir alternatif olabilmektedir. Ancak tedavi sonrası ağrı, her iki yöntemle de benzerdir. Monokloroasetik asit, vücut yüzey alanının %0.3'ünden fazlasına uygulanmadığı sürece güvenli bir yöntemdir. Bu alan kabaca beş siğile karşılık gelmektedir. Koruma amaçlı lezyon çevresine vazelin sürülmelidir. Bu uygulama yapıldığı sürece yan etkiler, bül ve yüzeysel yara oluşumu ile sınırlıdır. Ancak, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının etkilendiği alana uygulanan tedavi, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi etkileyerek ciddi sistemik toksisiteye neden olabilmektedir (11).

İmikimod, TLR agonisti olup doğal immün yanıtı indükleyerek etkinlik gösterir. İmikimod, aktinik keratoz ve yüzeysel yayılan bazal hücreli karsinomların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup genital verrüelerde de etkinliği kanıtlanmıştır. İmikimod ayrıca diğer tedavi yöntemlerinin sınırlı olduğu yüzdeki siğillerde de etkili bulunmuştur. Ancak imikimodun bu tanıda onayı bulunmayıp hastalarda şiddetli inflamatuvar reaksiyon geliştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bleomisin, antimitotik etkili bir kemoterapi ajanı olup tedaviye dirençli siğillerde intralezyonel uygulanabilir. Tedavi yoğun inflamasyona neden olarak virüsü ablate eder ve HPV'ye karşı immün yanıtı uyarır. Yan etkiler arasında yoğun inflamasyon, ağrı ve pigmentasyon değişiklikleri, ek olarak doku nekrozu yer alır (13).

5-Florourasil, yapısal olarak timine benzeyen bir antimetabolittir. Nükleik asit sentezini engellediğinden hem hücrenin kendi DNA'sı hem de viral DNA replike olamaz. 5-Florourasil'in salisilik asit ile kombinasyonu hem verruka vulgaris hem de plantar siğiller için etkili ve yararlı bir tedavi yöntemidir (11).

Kantaridin, arı bitlerinin oral sekresyonlarında bulunan bül oluşturucu bir ajan olup keratinositler tarafından absorbe edilir. Nötral serin proteazları aktive ederek epitelyal hücreler arasındaki desmozomal bağlantıları hasarlar ve akantoliz oluşturur. Kantaridin, plantar siğillerin tedavisinde özellikle de salisilik asit ve podofilotoksin ile kombine edildiğinde çok etkilidir. Oluşan büller, genellikle skar oluşturmadan iyileşir. Ancak bu ajan, evde kullanım için uygun değildir (11).

A vitamini türevleri, keratinosit büyümesi ve keratinizasyon üzerinde etkilidir. Siğillerin topikal ve sistemik tedavisinde kullanılabilirler. Tretinoin %0.05'lik krem, yüzdeki siğillerin ağrısız tedavisinde oldukça uygundur (11).

Nükleotit analogu olan sidofovirin direkt antiviral etkisi bulunmaktadır. Endositoz sonrası viral DNA ile biraraya gelerek replikasyonu engeller. İmmünsüprese hastalarda gelişen sitomegalovirüs enfeksiyonlarının intravenöz tedavisinde kullanılır. %1 topikal sidofovir solüsyonunun topikal uygulaması, siğillerin tedavisinde de etkilidir. Solüsyon genellikle 12 hafta boyunca geceleri uygulanır.

Difensipron, duyarlandırıcı bir ajan olup tip 4 hipersensitivite reaksiyonunu indükleyen bir lokal immünoterapi uygulamasıdır. Hastalar öncelikle ön kol iç yüzden %2 difensipron ile duyarlandırılır. Sonraki uygulamalarda difensipronun artan konsantrasyonları siğillere uygulanarak kontakt reaksiyon oluşturulur. Bu tedavi genellikle tedaviye dirençli siğillere saklanır ve bir yıla kadar aylık düzenli uygulama gerektirdiğinden hasta uyumu şarttır. Difensipron oldukça güçlü bir duyarlandırıcı ajan olup uygulama yapılan alanda şiddetli bül ya da jeneralize ekzema gelişebilir. Aile bireyleri ve sağlık çalışanları da duyarlanma riski altındadır.

Küretaj ve koter, siğil tedavisinde kullanılan en eski metotlardan biri olup tedavi yanıtlarını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Küretaj ve koter bugün

için lokal anestezi enjeksiyonu gereksinimi, skar riski ve yüksek rekürrens oranları nedeni ile daha az tercih edilmektedir. Ancak tanıdan emin olunamadığı durumlarda histopatolojik inceleme için doku örneği temini gibi avantajları bulunmaktadır.

Karbondioksit lazer ve vurulu boyalı lazer, kütanöz siğillerin ablasyonunda kullanılan iki temel lazer yöntemidir. Karbondioksit lazer, su vaporizasyonu ile doku destrüksiyonu yapar. Vurulu boyalı lazer, kan damarlarını hedeflerken hızlı büyüyen siğillerde daha etkilidir.

Fotosensitize ajan olan aminolövilinik asit, ultraviyole ışık ile aktive olduğunda fototoksik ürün açığa çıkar. Aminolövilinik asit, bazal hücreli karsinom ve geniş prekanseröz değişikliklerin izlendiği epidermal alanların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Siğillere fototerapiden saatler önce uygulanır. Siğiller üzerinde fotodinamik tedavinin etkinliğine dair az sayıda kontrollü çalışma mevcut olup sonuçları değişkenlik göstermektedir.

HPV ile enfekte olmuş epidermal hücrelerin ortadan kaldırılamaması hücre aracılı immünitinin yetersizliğini göstermekte olup hücre aracılı imünitinin uyarılması gerektiğini göstermektedir. Bunla ilişkili birçok yöntem uygulanmıştır. Kandida, kabakulak ve trikofiton deri antijenlerini içeren ticari ürünler mevcuttur. Bunlar HPV'ye karşı immün yanıtı uyarmak üzere intralezyonel olarak uygulanırlar (13).

Siğillerin tedavisinde birçok sistemik ajan gündeme gelmiştir ancak bunların etkinliğinin değerlendirilebilmesi siğillerin kendi kendine de gerileyebilmesi nedeni ile sınırlıdır. Asitretinin yaygın ve dirençli siğillerde etkili olduğu gösterilmiştir (11).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmamız Nisan 2019 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine üç ve daha fazla sayıda deri siğili nedeniyle başvurup ilk defa tanı alan, kontrole gelen, tedavi uygulanan ya da özgeçmişinde üç veya daha fazla sayıda siğil hikayesi olmuş, tanımlanmış immün yetmezliği olmayan, immünsupresan ilaç kullanmayan, 8 yaş üstü 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği prospektif vaka-kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi. Kontroller, hastanemize kemik iliği vericisi olarak başvurmuş, aynı aileden tek bir birey olmak üzere, siğili olmayan, sağlıklı gönüllülerden seçildi. Tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı olarak onamları alındı.

3.2. Yöntemler

DNA izolasyonu, aydınlatılmış onam alınan hastaların kan örneklerinden üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin HLA Sınıf I (A, B ve C) ve Sınıf II (DRB1, DQB1 ve DQA1) allelleri, düşük çözünürlükte DNA tabanlı-Sekans Spesifik Oligonükleotid (SSO) yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarında çalışılmıştır.

3.2.1. DNA İzolasyonu

Tüm hastalardan EDTA'lı tüpler içerisinde 5 cc kan örneği alınmıştır. DNA izolasyonu QIAGEN EZ1 DNA Blood 200µL KİT kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kit protokolüne göre, 2 ml'lik örnek tüpleri içine 200 µL kan pipetlenir. Kan örnekleri, pipetlemeden önce iyice süspansedilmelidir. Uygun EZ1 DNA Kan Kartuşları, DNA izolasyon kart yuvasına yerleştirilir. 1,5 ml'lik DNA elüsyon tüpleri kapakları açılarak cihazda bulunan uygun yerlerine konur. Filtre uçlarını içeren uç tutucular yerleştirilir. EZ1 cihazı çalıştırılarak "Protocols" menüsünden uygun protokol seçilerek "START" tuşuna basılır. DNA izolasyonu yaklaşık 18 dakika

sürmektedir. Saflaştırılmış DNA'yı içeren elüsyon tüpleri, HLA çalışması yapılana kadar -20° C derecede saklanmıştır.

3.2.2. HLA Sınıf I ve Sınıf II Tiplendirmesi

HLA tiplendirmesi DNA tabanlı-SSO yöntemi ile The LIFECODES HLA Typing Kiti (US/IMMUCOR) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SSO yöntemi, spesifik oligonükleotid probalar kullanılarak PCR'da çoğaltılmış DNA'nın hibridizasyonu ile HLA allellerinin saptandığı moleküler bir yöntemdir. Çalışmada, HLA Sınıf I (A,B,C) ve HLA Sınıf II grubundan DRB1 SSO yöntemiyle düşük çözünürlükte çalışılırken, HLA Sınıf II grubundan DQB1 ve DQA1 allelleri SSO yöntemi ile yüksek çözünürlük kullanılarak çalışılmıştır. SSO yöntemiyle hazırlanan örnekler Luminex cihazında okutularak analiz gerçekleştirilmiştir.

A.SSO Yöntemi

SSO yöntemi, hedeflenen gen bölgesinin dizisine özgü oligonükleotid problemlerin yardımı ile PCR da çoğaltılan DNA'nın hibridizasyonuna dayanmaktadır.

1. Hasta DNA'sından 4 µL alınıp PCR tüplerine aktarılır.
2. Protokole göre her örnek üzerine The LIFECODES HLA Typing Kitinden çıkan Master Mix'den 6 µL Taq polimerazdan 0.2 µL eklenir.
3. Son hacmi 20 µL'ye tamamlamak için örneklere 10 µL steril distile su eklenir.
4. Örnekler uygun PCR protokolüne konur.
5. PCR'dan çıkan örnekler 0,5 µL'lik ependorf tüplerine aktarılır.
6. The LIFECODES HLA Typing Kitinden çıkan manyetik bead'ler ısı bloğunda 56°C 5 dk bekletilir.
7. Isı bloğundan alınan bead'ler 1-2 dk süreyle sonikatöre konur.
8. PCR'dan çıkan örnekler üzerine sonikatörden alınan manyetik bead'lerden 15 µL eklenir.
9. Örnekler ikinci kez uygun PCR protokolüne konur.
10. Streptavidin hazırlanır (her örnek için 170 µL steril distile su üzerine 0,85 streptavidin/ karanlıkta hazırlanmalıdır).

11. PCR'dan çıkan örnekler üzerine 170 µL hazırlamış olduğumuz Streptavidin eklenir.

12. Örnekler HLA protokolüne göre Luminex cihazına yüklenir.

13. Cihazda bulunan analiz programı ile sonuçlar elde edilir.

B.Amplifikasyon (PCR Yöntemi)

PCR belirli bir DNA sekansının milyonlarca kopyasını üretmek için kullanılan bilimsel bir tekniktir. PCR tekniğinde yer alan üç ana adım vardır: Denatürasyon, annealing ve uzama. Birinci adımda; DNA yüksek sıcaklıklarda denatüre edilir (90 - 97° C). İkinci adımda, primerler, uzamayı başlatmak için kalıp (template) DNA ipliklerine bağlanır. Üçüncü adımda, template DNA'dan tamamlayıcı (komplementer) bir kopya dizisi oluşturmak için primerlerin ucunda uzama meydana gelir.

Amplifikasyon: Hedef DNA, belirli HLA gen dizilerine (HLA-A,-B,-C,-DRB1 ve DQA1/DQB1) oldukça spesifik olan 5' -biotin etiketli primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılır.

C.Hibridizasyon

Hibridizasyon: PCR ürünü, 95°C'de denatüre edildikten sonra, çoğaltılmış DNA'nın mikrobocuklara bağlanmış komplementer DNA problemlerine hibridize olması sağlanır.

SA-PE reaksiyonu: Oligobead' ler üzerindeki hibridize PCR ürünü SA-PE ile etiketlenir.

D.Luminex Teknolojisi

Luminex cihazında 2 farklı lazer kullanılmaktadır. Bunlar farklı boncuk seti ayrımını sağlayan kırmızı lazer ve bir floresan raportör molekülünü ölçmek için kullanılan yeşil lazerdir. Luminex teknolojisi, farklı yoğunluklardaki kırmızı ve kızıl ötesi floroforlar ile boyanmış polistiren veya paramanyetik mikrokürelere veya boncuklara dayanmaktadır. Bir boncuğun diğerinden ayırt edilebilmesi için, boyanmış olan her bir boncuğa benzersiz bir sayı veya boncuk bölgesi verilir. Bireysel boncuk setleri daha sonra spesifik analitler için yakalama antikoru ile kaplanır. Çoklu analit spesifik boncuklar aynı anda birden fazla hedefi tespit etmek ve ölçmek için 96 kuyucuklu bir mikropate'te birleştirilir. Luminex cihazında analiz gerçekleştirilir.

Sonuçların değerlendirilmesi için ek bir yazılım gereklidir. Her örnek için uygun prob değerleri minimum medyan floresan yoğunluğunu (MFI) aşmalıdır. Her bir prob için, kitlelerle birlikte verilen eşik değerleri ile normalize değer karşılaştırılır. Yazılım bu görevi otomatik olarak yapar.

3.3. İstatistiksel Analizler

Her bir hasta için farklı HLA lokuslarındaki bütün alleller Excel tablosu halinde kaydedildi. Hasta ve kontrol örneklemi HLA -A, -B, -C, -DRB1, DQB1 ve -DQA1 allelleri için gruplandırıldı. Her bir allel için hasta ve kontrol örneklerinde yer alan bireylerin sayısı belirlendi. Sonrasında bu sonuçlar üzerinden bütün allellerin ayrı ayrı sıklıkları hesaplandı. Gruplandırılmış ve allellere göre sınıflandırılmış olan veriler SPSS 23.0 yazılımına aktarıldı. Odds oranları hesaplanırken her bir allel için veri ağırlıklandırılması gerçekleştirildi. Odds oranlarının hesaplanması için oluşturulan dörtlü tablolar, ilgili allelin hasta ve kontrol gruplarında bulunma sayısına (sıklığına) göre belirlendi. “0” değeri içeren dörtlü tablolarındaki bütün gözlemlere Odds oranlarının hesaplanabilmesi için “1” değeri eklendi. “1” değerinin üzerindeki Odds oranları için p değeri anlamlı olan alleller belirlendi. “p” değeri anlamlı olan “1” değerinin altındaki Odds oranları için hasta ve kontrol gruplarının yerleri değiştirilerek “koruyucu allellerin” gösterilmesine yönelik yeni Odds oranları hesaplandı. Bütün allel sıklığı hesaplamalarında güven aralığı %95, p anlamlılık değeri 0,05 olarak belirlendi.

3.4. Etik Kurul İzni

“Yaygın Deri Siğilleri Olan Hastalarda HLA Sınıf I ve Sınıf II Allellerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2019/12-02 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim dalı polikliniklerine üç ve daha fazla sayıda deri siğili nedeniyle başvurup ilk defa tanı alan, kontrole gelen, tedavi uygulanan ya da özgeçmişinde üç veya daha fazla sayıda siğil hikayesi olmuş, immün yetmezliği olmayan, immüsupresan ilaç kullanmayan, 8 yaş üstü 100 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 51'i (%51) erkek, 49'u (%49) kadındı. Ortalama yaş 27.94 ± 13.44 yıl (aralık: 9-68 yıl) idi. Deri siğillerin bulunduğu anatomik lokalizasyonlar genital bölge, baş-boyun, üst ekstremité, alt ekstremité, gövde ve oral mukoza olarak gruplandırıldı. Bazı hastalarda siğillerin birden fazla lokalizasyonda bulunduğu tespit edildi. Üst ekstremité lokalizasyonu 39 (%39), alt ekstremité 31 (%31), genital bölge 29 (%29), baş-boyun 21 (%21), gövde ve oral mukoza lokalizasyonları ise birer (%1) hastada saptandı. Hastaların 61 (%61)'inde siğil aile öyküsü bulunmaktaydı, bunların 48 (%48)'inde birinci derece, 9 (%9)'unda ikinci derece, 4 (%4)'ünde de üçüncü derece akrabalarda da siğil oluşup geçmiş veya hala mevcuttu. Hastalardaki ortanca siğil süresi 2.00 yıl (aralık: 0.08-35 yıl) idi. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler	Sonuçlar
Hasta sayısı	100
Yaş, yıl	
Ortalama±SS	27.94 ± 13.44
Aralık	9-68
Cinsiyet	
Kadın	49 (%49)
Erkek	51 (%51)
Aile öyküsü	
Birinci derece akraba	48 (%48)
İkinci derece akraba	9 (%9)
Üçüncü derece akraba	4 (%4)
Siğil lokalizasyonu	
Üst ekstremité	39 (%39)
Alt ekstremité	31 (%31)
Genital bölge	29 (%29)
Baş-boyun	21 (%21)
Gövde	1 (%1)
Oral mukoza	1 (%1)
Siğil süresi, yıl	
Medyan	2.00
Aralık	0.08-35

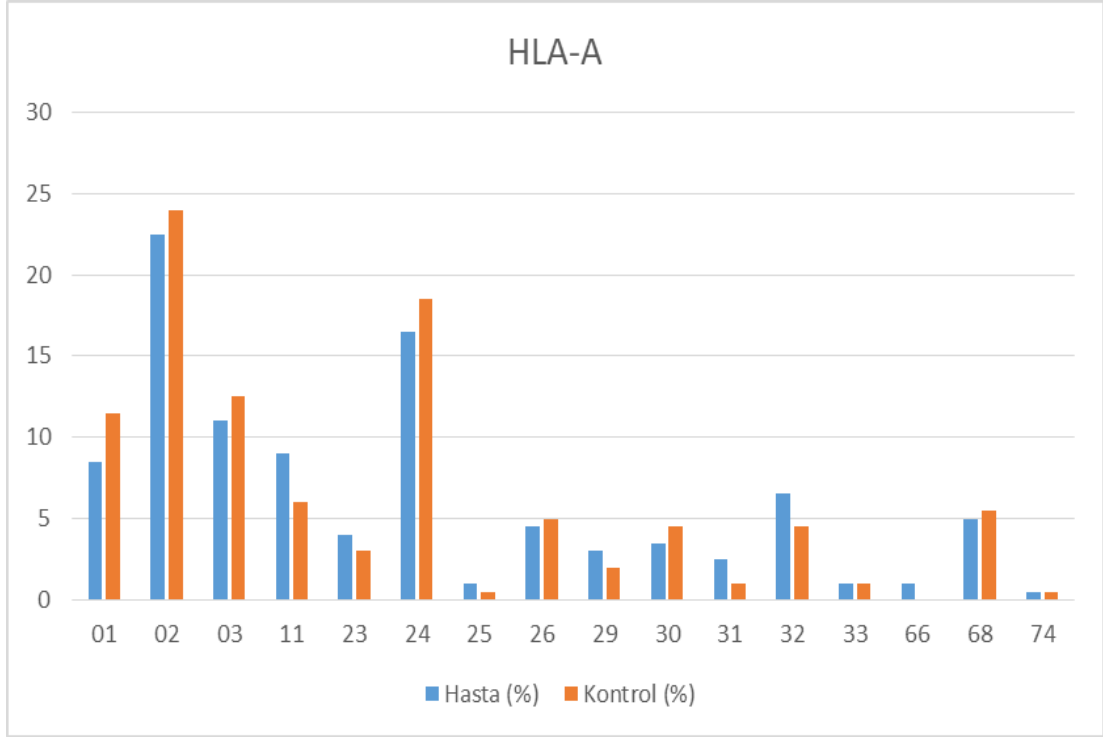
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunda HLA Sınıf I ve Sınıf II Allel Sıklıkları Arasındaki İlişki

Yaygın deri siğilleri olan 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 lokuslarının allel dağılımları detaylandırılarak tablo ve şekillerle gösterilmiştir. Tablolarda $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı veriler kalın yazılar ile belirtilmiştir. Çalışmamızda hastalığa yatkınlık allelleri tespit edilmemiş olup yıldız (*) işareti koruyucu allelleri göstermektedir.

HLA-A lokusuna ait allel dağılımları Tablo 4.2’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda HLA-A allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.2. HLA-A allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.

HLA-A allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	17	8,5	23	11,5	0,7148	0,1594
02	45	22,5	48	24,0	0,9193	0,3612
03	22	11,0	25	12,5	0,8651	0,3207
11	18	9,0	12	6,0	1,5494	0,8711
23	8	4,0	6	3,0	1,3472	0,7062
24	33	16,5	37	18,5	0,8705	0,2994
25	2	1,0	1	0,5	2,0101	0,7150
26	9	4,5	10	5,0	0,8952	0,4071
29	6	3,0	4	2,0	1,5154	0,7376
30	7	3,5	9	4,5	0,7697	0,3053
31	5	2,5	2	1,0	2,5384	0,8655
32	13	6,5	9	4,5	1,4753	0,8085
33	2	1,0	2	1,0	1,000	0,5000
66	2	1,0	0	0,0	2,0101	0,7150
68	10	5,0	11	5,5	0,9043	0,4113
74	1	0,5	1	0,5	1,000	0,5000

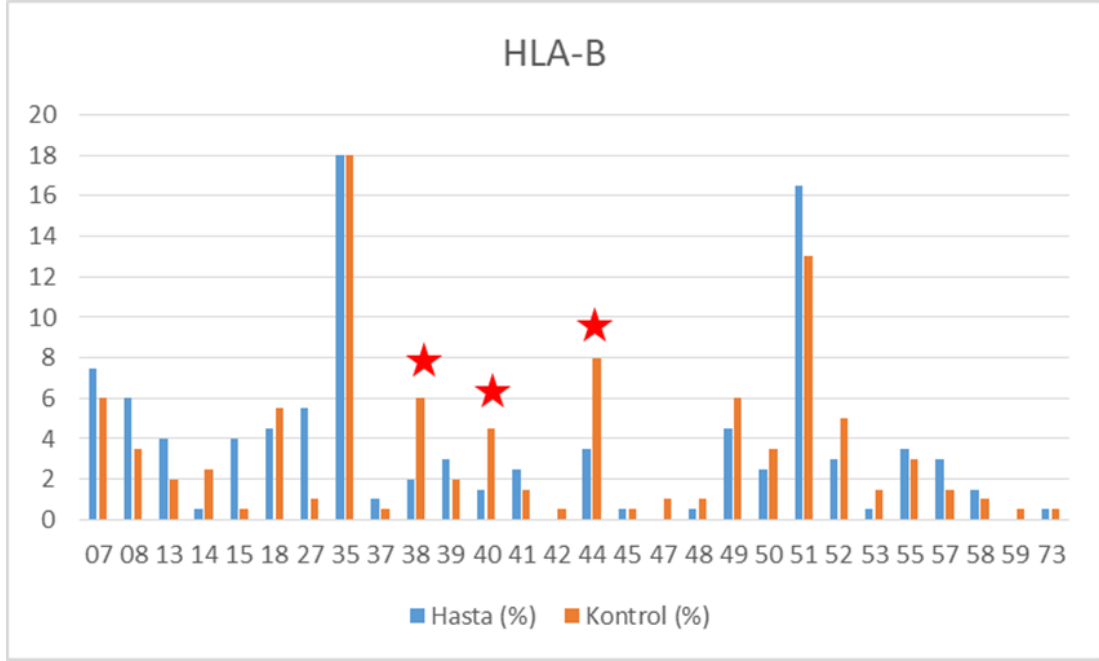


Şekil 4.1. HLA-A allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Yaygın deri siğilleri olan hasta ve kontrol grubu için HLA-B allel dağılımları Tablo 4.3’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda B*38, B*40 ve B*44 alleleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde B*38, B*40 ve B*44 allellerinin hasta grubuna göre daha yüksek gözlenmesi, yaygın siğiller için bu allellerin koruyuculuğuna işaret etmektedir (sırasıyla B*38 için $p=0,025$; OR:0,31; %95 GA, B*40 için $p=0,046$; OR:0,32; %95 GA, ve B*44 için $p=0,029$; OR:0,41; %95 GA).

Tablo 4.3. HLA-B allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.

HLA-B allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
07	15	7,5	12	6,0	1,2702	0,7246
08	12	6,0	7	3,5	1,7598	0,8773
13	8	4,0	4	2,0	2,0416	0,8749
14	1	0,5	5	2,5	0,1959	0,0692
15	8	4,0	1	0,5	8,2916	0,9764
18	9	4,5	11	5,5	0,8096	0,3234
27	11	5,5	2	1,0	5,7619	0,9880
35	36	18,0	36	18,0	1,000	0,5
37	2	1,0	1	0,5	2,0101	0,7150
38	4	2,0	12	6,0	0,3197	0,0258*
39	6	3,0	4	2,0	1,5154	0,7376
40	3	1,5	9	4,5	0,3231	0,0469*
41	5	2,5	3	1,5	1,6837	0,7601
42	0	0,0	1	0,5	1,000	0,5
44	7	3,5	16	8,0	0,4170	0,0299*
45	1	,5	1	0,5	1,000	0,5
47	0	0,0	2	1,0	0,4974	0,2849
48	1	0,5	2	1,0	0,4974	0,2849
49	9	4,5	12	6,0	0,7382	0,2513
50	5	2,5	7	3,5	0,7069	0,2797
51	33	16,5	26	13,0	1,3224	0,8376
52	6	3,0	10	5,0	0,5876	0,1562
53	1	0,5	3	1,5	0,3299	0,1693
55	7	3,5	6	3,0	1,1727	0,6109
57	6	3,0	3	1,5	2,0309	0,8393
58	3	1,5	2	1,0	1,5076	0,6725
59	0	0,0	1	0,5	1,000	0,5
73	1	0,5	1	0,5	1,000	0,5

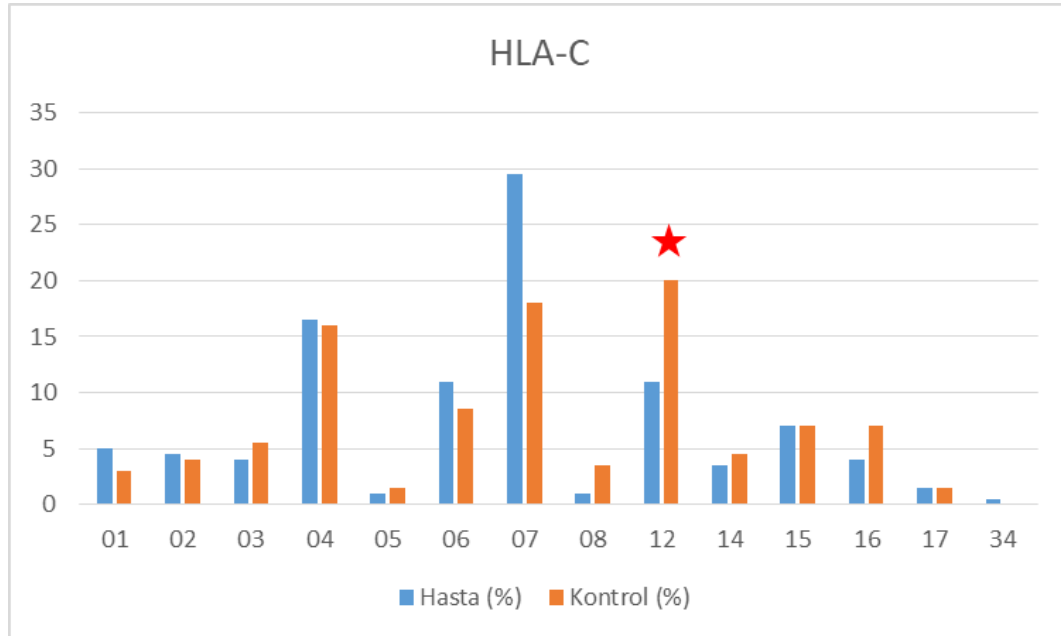


Şekil 4.2. HLA-B allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Yaygın deri siğilleri olan hasta grubu ve kontroller için HLA-C lokusunun allel dağılımları Tablo 4.4’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.3’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, C*12 alleli için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde C*12 allelinin hasta grubuna göre daha yüksek gözlenmesi, yaygın siğil gelişimi açısından bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,0070$; OR:0,49; %95 GA).

Tablo 4.4. HLA-C allellerinin hasta ve kontrol gruplarında sayıca dağılımı.

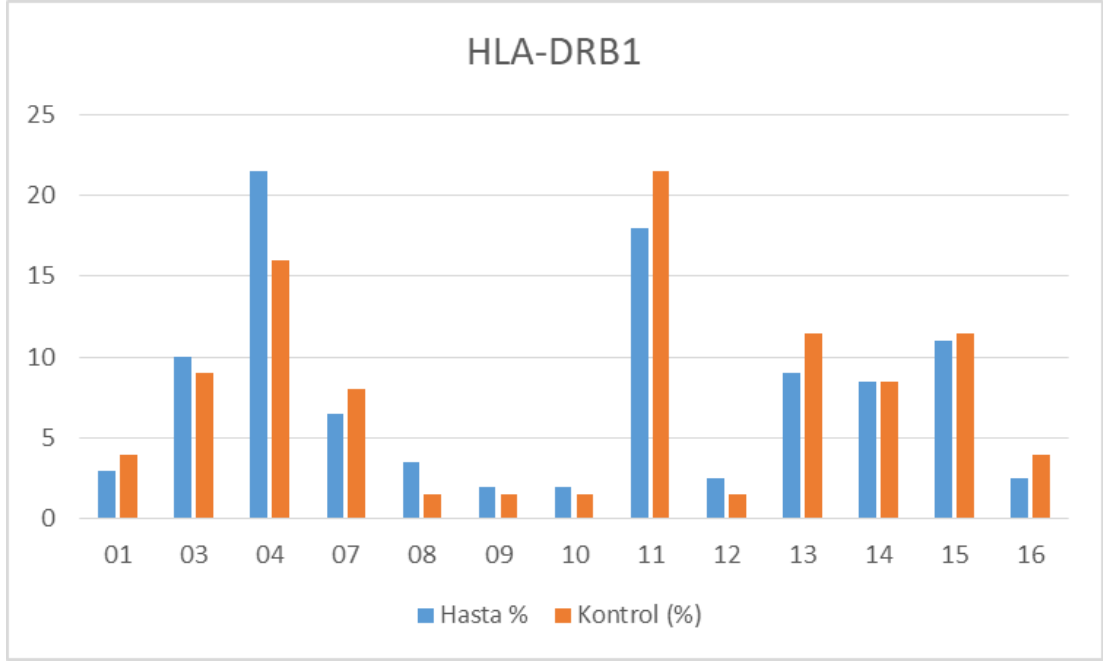
HLA-C allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	10	5,0	6	3,0	1,7017	0,8437
02	9	4,5	8	4,0	1,1308	0,5978
03	8	4,0	11	5,5	0,7159	0,2412
04	33	16,5	32	16,0	1,0374	0,5539
05	2	1,0	3	1,5	0,6632	0,3274
06	22	11,0	17	8,5	1,3304	0,7997
07	59	29,5	36	18,0	1,9062	0,9963
08	2	1,0	7	3,5	0,2784	0,0568
12	22	11,0	40	20,0	0,4943	0,0070*
14	7	3,5	9	4,5	0,7697	0,3053
15	14	7,0	14	7,0	1,000	0,5000
16	8	4,0	14	7,0	0,5535	0,0968
17	3	1,5	3	1,5	1,000	0,5000
34	1	0,5	0	0,0	1,000	0,5000

**Şekil 4.3.** HLA-C allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Yaygın deri siğili olan hasta grubu ve kontroller için HLA-DRB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.5’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda HLA-DRB1 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.5. HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.

HLA-DRB1 allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	6	3,0	8	4,0	0,7422	0,2937
03	20	10,0	18	9,0	1,1234	0,6334
04	43	21,5	32	16,0	1,4378	0,9199
07	13	6,5	16	8,0	0,7994	0,2818
08	7	3,5	3	1,5	2,3816	0,8932
09	4	2,0	3	1,5	1,3401	0,6480
10	4	2,0	3	1,5	1,3401	0,6480
11	36	18,0	43	21,5	0,8014	0,1899
12	5	2,5	3	1,5	1,6837	0,7601
13	18	9,0	23	11,5	0,7611	0,2054
14	17	8,5	17	8,5	1	0,5000
15	22	11,0	23	11,5	0,9511	0,4371
16	5	2,5	8	4,0	0,6153	0,2009



Şekil 4.4. HLA-DRB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

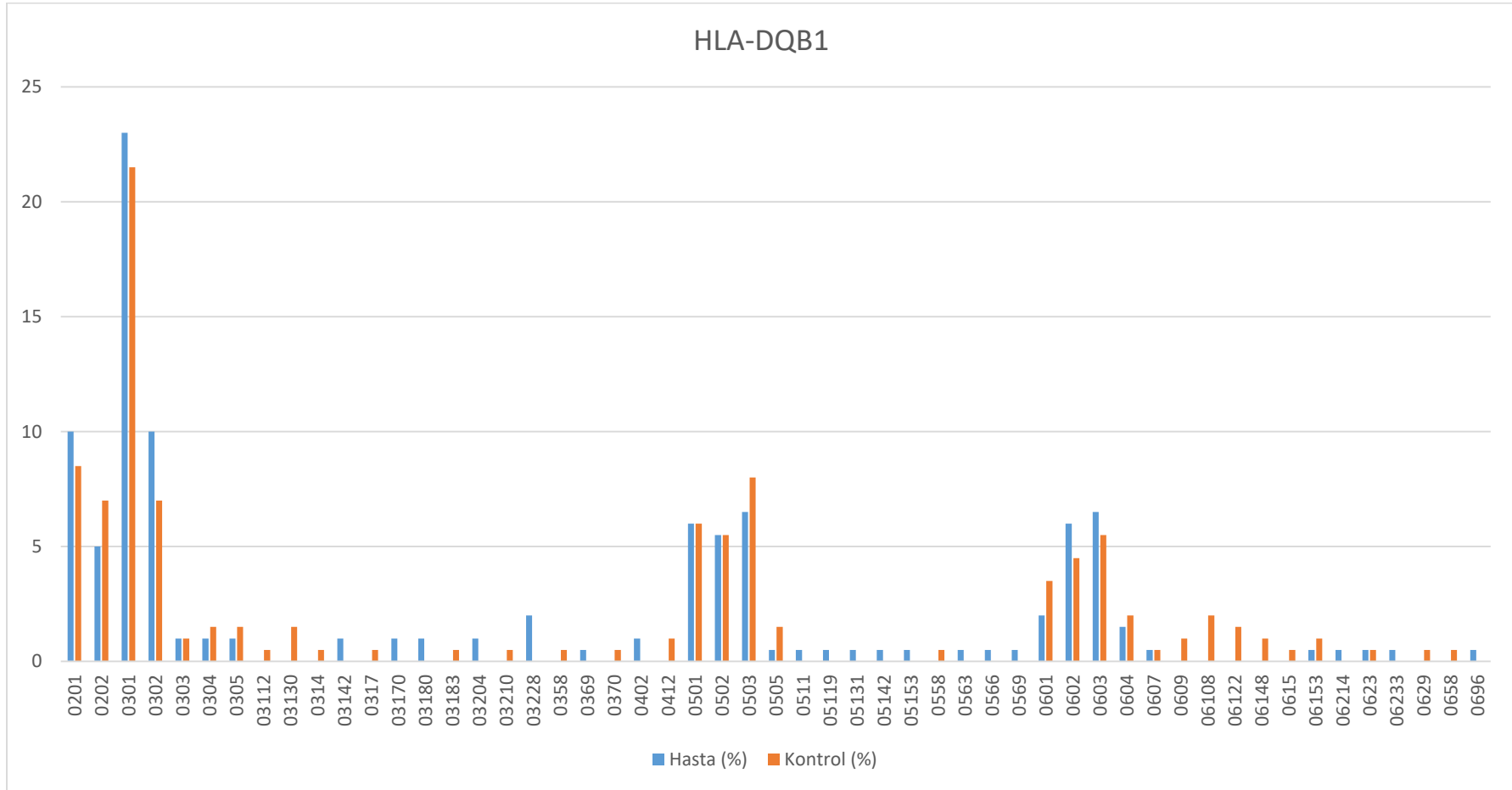
Yaygın deri siğili olan hasta grubu ve kontroller için HLA Sınıf II grubundan HLA- DQB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.6’da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil.4.5’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda HLA- DQB1 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.6. HLA-DQB1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.

HLA-DQB1 allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
0201	20	10,0	17	8,5	1,1961	0,6975
0202	10	5,0	14	7,0	0,6992	0,2009
0301	46	23,0	43	21,5	1,0906	0,6408
0302	20	10,0	14	7,0	1,4762	0,8578
0303	2	1,0	2	1,0	1,0000	0,5000
0304	2	1,0	3	1,5	0,6633	0,3274
0305	2	1,0	3	1,5	0,6633	0,3274
03112	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
03130	0	0,0	3	1,5	0,3300	0,1694
0314	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
03142	2	1,0	0	8,5	2,0101	0,7150
0317	0	0,0	1	7,0	1,0000	0,5000
03170	2	1,0	0	21,5	2,0101	0,7150
03180	2	1,0	0	7,0	2,0101	0,7150
03183	0	0,0	1	1,0	1,0000	0,5000
03204	2	1,0	0	1,5	2,0101	0,7150
03210	0	0,0	1	1,5	1,0000	0,5000
03228	4	2,0	0	0,5	4,0612	0,8941
0358	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0369	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0370	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0402	2	1,0	0	0,0	2,0101	0,7150
0412	0	0,0	2	1,0	0,4975	0,2850
0501	12	6,0	12	6,0	1,0000	0,5000
0502	11	5,5	11	5,5	1,0000	0,5000
0503	13	6,5	16	8	0,7995	0,2818
0505	1	0,5	3	1,5	0,3300	0,1694

Tablo 4.6. (Devam) HLA-DQB1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.

HLA-DQB1 allelleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
0511	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
05119	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
05131	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
05142	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
05153	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0558	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0563	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0566	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0569	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0601	4	2,0	7	3,5	0,5627	0,1826
0602	12	6,0	9	4,5	1,3546	0,7487
0603	13	6,5	11	5,5	1,1945	0,6630
0604	3	1,5	4	2,0	0,7462	0,3520
0607	1	0,5	1	0,5	1,0000	0,5000
0609	0	0,0	2	1,0	0,4975	0,2850
06108	0	0,0	4	2,0	0,2462	0,1059
06122	0	0,0	3	1,5	0,3300	0,1694
06148	0	0,0	2	1,0	0,4975	0,2850
0615	0	0,0	1	0,5	1,000	0,5000
06153	1	0,5	2	1,0	0,4975	0,2850
06214	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0623	1	0,5	1	0,5	1,0000	0,5000
06233	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000
0629	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0658	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0696	1	0,5	0	0,0	1,0000	0,5000

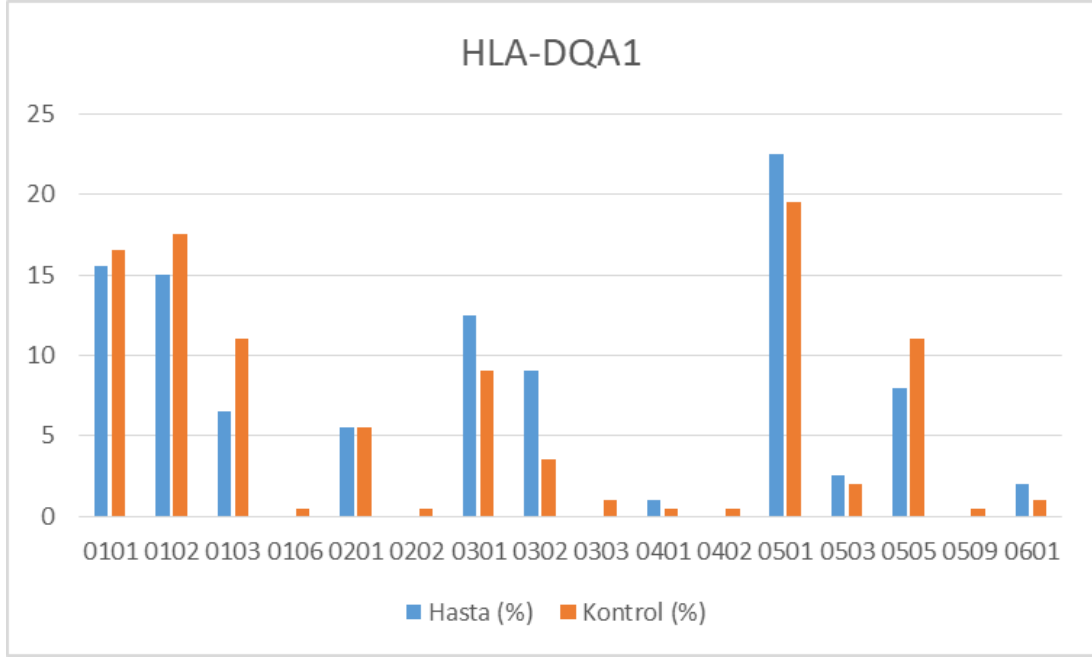


Şekil 4.5. HLA-DQB1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Yaygın deri siğilleri olan hasta grubu ve kontroller için HLA Sınıf II grubundan HLA-DQA1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.7’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.6’da gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hasta grubunda, DQA1 alleleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.7. HLA-DQA1 allellerinin hasta ve kontrol grubunda sayıca dağılımı.

HLA-DQA1 alleleri	Hasta n=200	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
0101	31	15,5	33	16,5	0,9282	0,3925
0102	30	15,0	35	17,5	0,8319	0,2491
0103	13	6,5	22	11,0	0,5624	0,0575
0106	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0201	11	5,5	11	5,5	1,0000	0,5000
0202	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0301	25	12,5	18	9,0	1,4444	0,8697
0302	18	9,0	7	3,5	2,7268	0,9858
0303	0	0,0	2	1,0	0,4974	0,2849
0401	2	1,0	1	0,5	2,0101	0,7150
0402	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0501	45	22,5	39	19,5	1,1985	0,7691
0503	5	2,5	4	2,0	1,2564	0,6317
0505	16	8,0	22	11,0	0,7035	0,1540
0509	0	0,0	1	0,5	1,0000	0,5000
0601	4	2,0	2	1,0	2,0204	0,7900



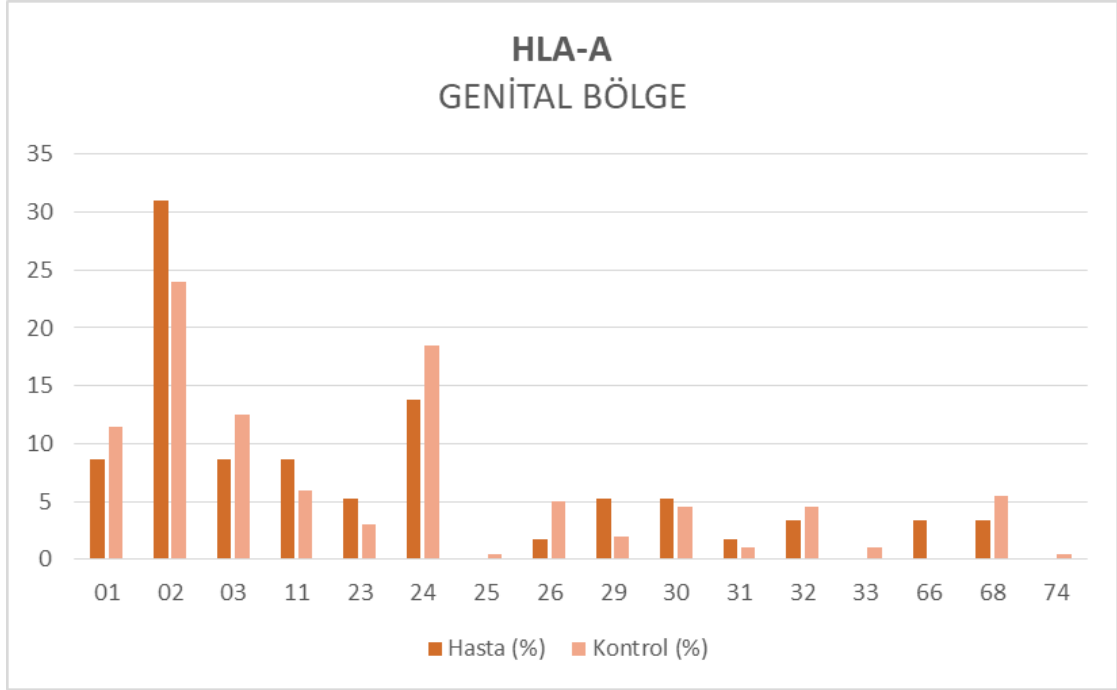
Şekil 4.6. HLA-DQA1 allellerinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

4.3. Genital Siğiller ile HLA Sınıf I ve Sınıf II Allel Sıklıkları Arasındaki İlişki

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan toplam 29 hasta tespit edilmiş olup izole genital siğiller dışında bazı hastalarda ek vücut lokalizasyonlarında da siğiller bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu için HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 lokuslarının allel dağılımları incelenmiştir. HLA-A lokusunun allel dağılımları Tablo 4.8’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital bölgede yaygın siğilli olan hasta grubunda HLA-A allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.8. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-A allel dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-A allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	5	8,6	23	11,5	0,7260	0,2681
02	18	31	48	24,0	1,4250	0,8595
03	5	8,6	25	12,5	0,6604	0,2099
11	5	8,6	12	6,0	1,4780	0,7594
23	3	5,2	6	3,0	1,7636	0,7836
24	8	13,8	37	18,5	0,7049	0,2037
25	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
26	1	1,7	10	5,0	0,3333	0,1499
29	3	5,2	4	2,0	2,6727	0,8966
30	3	5,2	9	4,5	0,7260	0,5847
31	1	1,7	2	1,0	1,4250	0,6727
32	2	3,4	9	4,5	0,6604	0,3639
33	0	0	2	1,0	1,4780	0,6727
66	2	3,4	0	0,0	1,7636	0,9440
68	2	3,4	11	5,5	0,7049	0,2666
74	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103

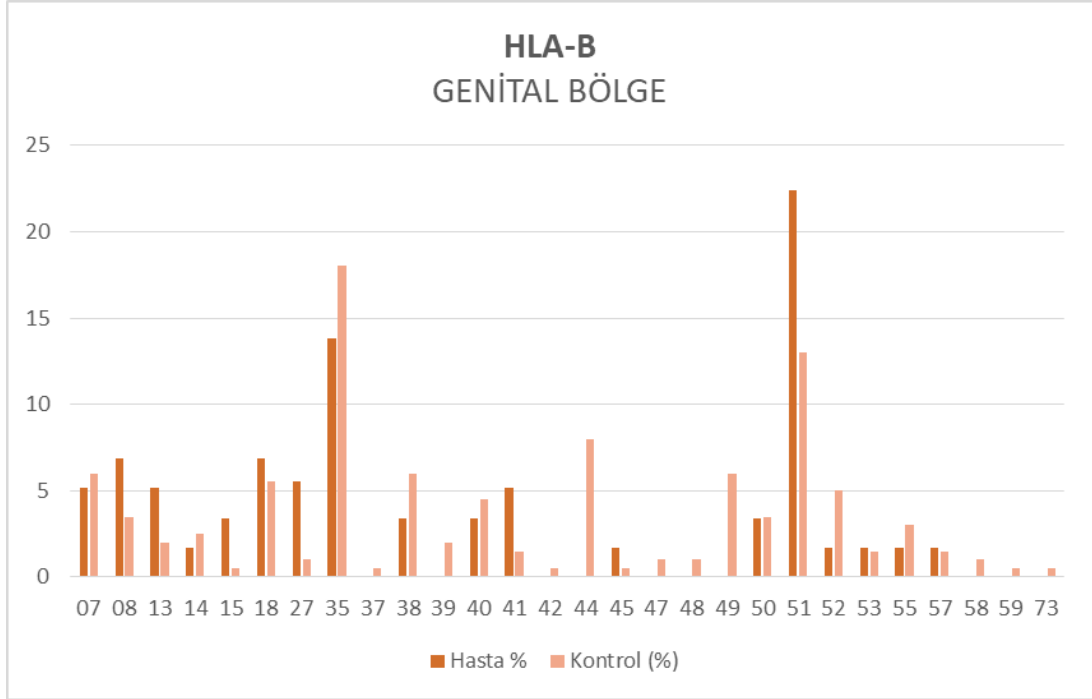


Şekil 4.7. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-A allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan 29 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-B lokusunun allel dağılımları Tablo 4.9’da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital bölgede yaygın siğili olan hasta grubunda HLA-B allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.9. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-B allel dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-B allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
07	3	5,2	12	6,0	0,8545	0,4064
08	4	6,9	7	3,5	2,0423	0,8657
13	3	5,2	4	2,0	2,6727	0,8966
14	1	1,7	5	2,5	0,6842	0,3657
15	2	3,4	1	0,5	7,1071	0,9440
18	4	6,9	11	5,5	1,2727	0,6552
27	2	5,5	2	1,0	3,5357	0,8941
35	8	13,8	36	18,0	0,7289	0,2273
37	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
38	2	3,4	12	6,0	0,5595	0,2280
39	0	0,0	4	2,0	0,8596	0,4467
40	2	3,4	9	4,5	0,7579	0,3639
41	3	5,2	3	1,5	3,5818	0,9377
42	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
44	0	0,0	16	8,0	0,2018	0,0622
45	1	1,7	1	0,5	3,4912	0,8103
47	0	0,0	2	1,0	1,7368	0,6727
48	0	0,0	2	1,0	1,7368	0,6727
49	0	0,0	12	6,0	0,8545	0,4064
50	2	3,4	7	3,5	0,9847	0,4925
51	13	22,4	26	13,0	1,9333	0,9592
52	1	1,7	10	5,0	0,3333	0,1499
53	1	1,7	3	1,5	1,1520	0,5484
55	1	1,7	6	3,0	0,5673	0,3016
57	1	1,7	3	1,5	1,1520	0,5484
58	0	0,0	2	1,0	1,7368	0,6727
59	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
73	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103

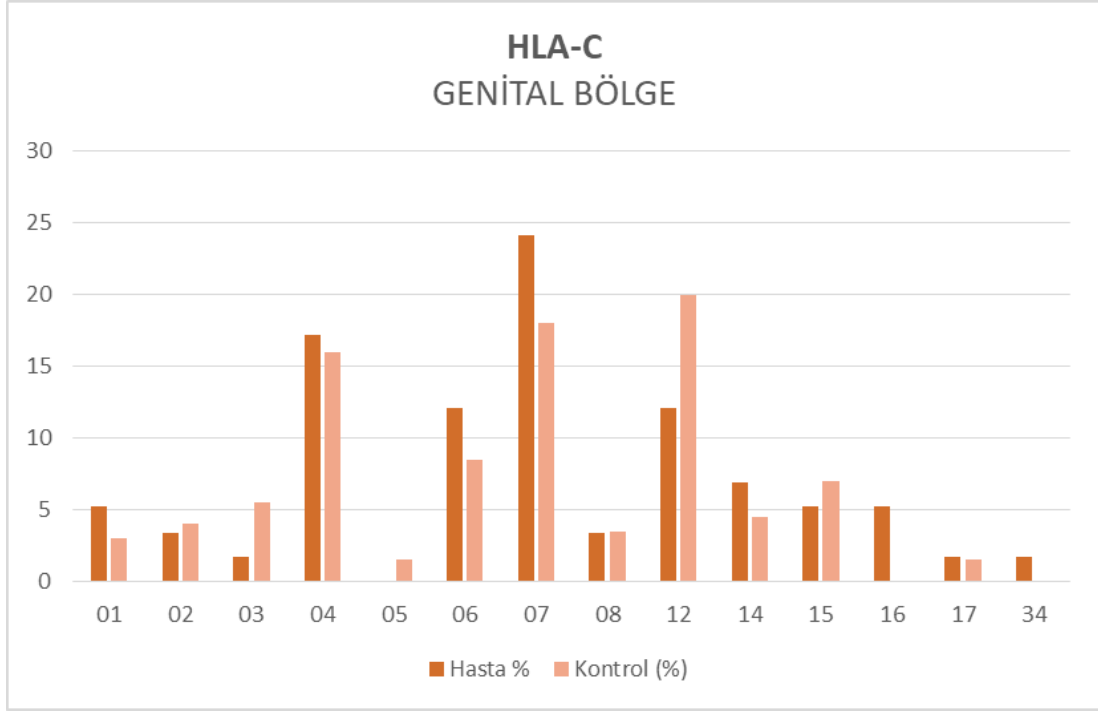


Şekil 4.8. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-B allel dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan 29 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-C lokusunun allel dağılımları Tablo 4.10’da detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital bölgede yaygın siğili olan hasta grubunda HLA-C allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.10. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-C allel dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-C allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	3	5,2	6	3,0	1,7636	0,7836
02	2	3,4	8	4,0	0,8571	0,4241
03	1	1,7	11	5,5	0,3014	0,1279
04	10	17,2	32	16,0	1,0938	0,5892
05	0	0,0	3	1,5	1,1520	0,5484
06	7	12,1	17	8,5	1,4775	0,7938
07	14	24,1	36	18,0	1,4495	0,8502
08	2	3,4	7	3,5	0,9847	0,4925
12	7	12,1	40	20,0	0,5490	0,0865
14	4	6,9	9	4,5	1,5720	0,7671
15	3	5,2	14	7,0	0,7247	0,3113
16	3	5,2	14	7,0	0,7247	0,3113
17	1	1,7	3	1,5	1,1520	0,5484
34	1	1,7	0	0,0	3,4912	0,8103

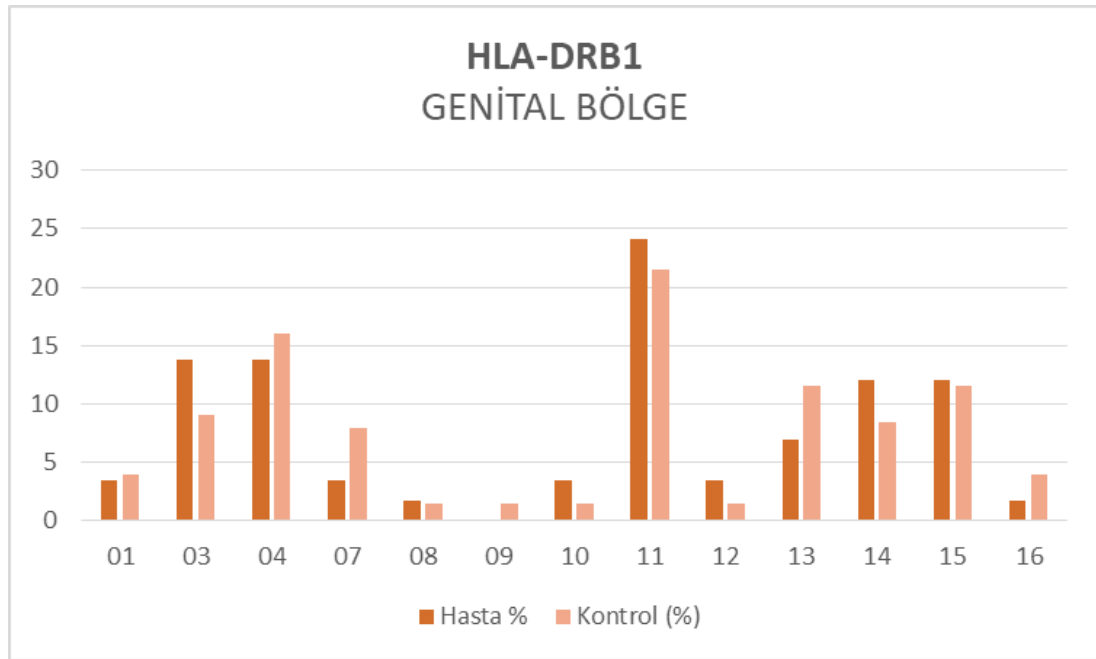


Şekil 4.9. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-C allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan 29 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-DRB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.11’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.10’da gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital bölgede yaygın siğili olan hasta grubunda HLA-DRB1 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.11. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DRB1 allel dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-DRB1 allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
01	2	3,4	8	4,0	0,8571	0,4241
03	8	13,8	18	9,0	1,6178	0,8554
04	8	13,8	32	16,0	0,8400	0,3415
07	2	3,4	16	8,0	0,4107	0,1225
08	1	1,7	3	1,5	1,1520	0,5484
09	0	0,0	3	1,5	1,1520	0,5484
10	2	3,4	3	1,5	2,3452	0,8215
11	14	24,1	43	21,5	1,1617	0,6650
12	2	3,4	3	1,5	2,3452	0,8215
13	4	6,9	23	11,5	0,5700	0,1593
14	7	12,1	17	8,5	1,4775	0,7938
15	7	12,1	23	11,5	1,0563	0,5474
16	1	1,7	8	4,0	0,4211	0,2097

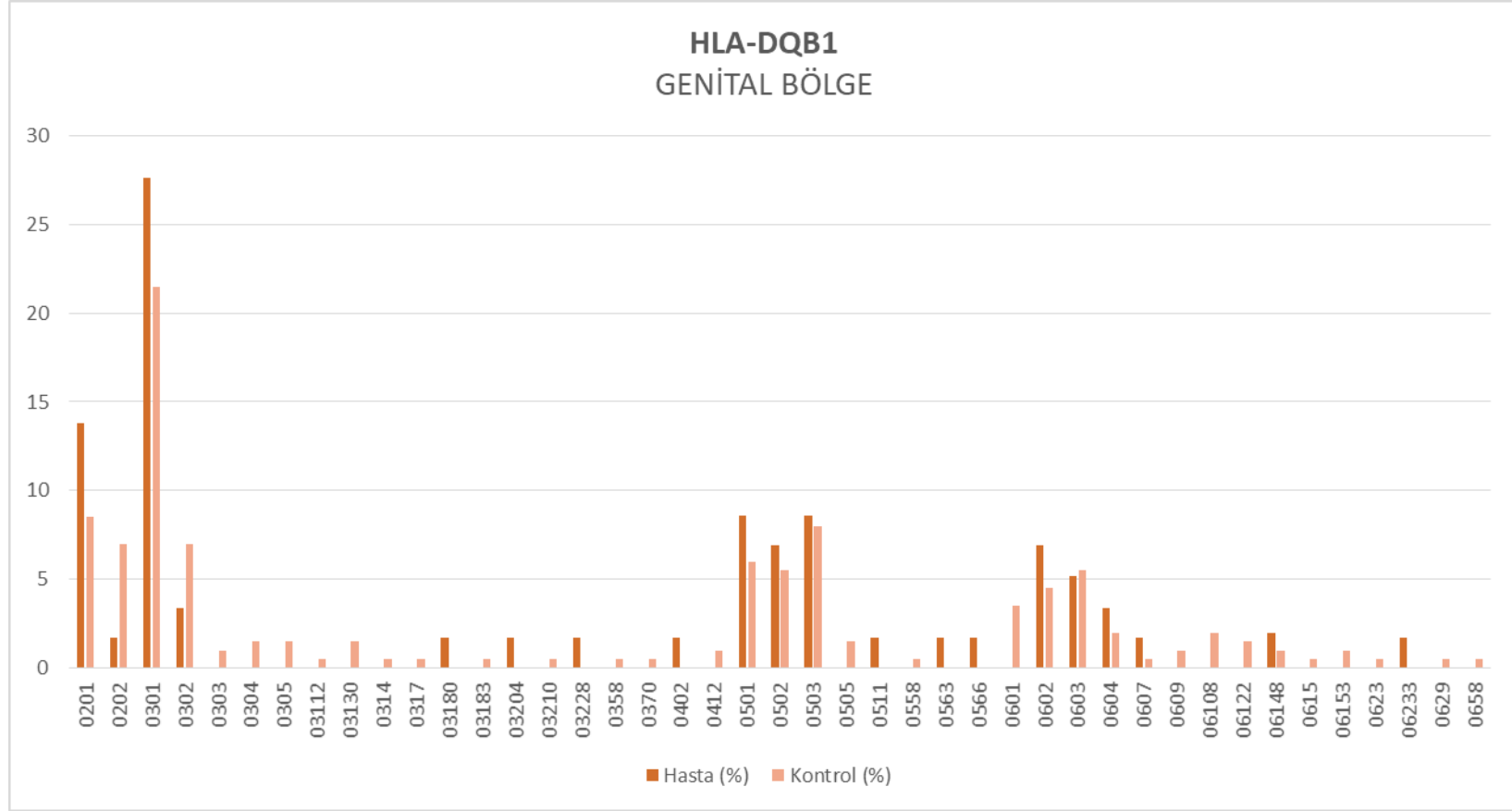


Şekil 4.10. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DRB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan 29 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-DQB1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.12’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital bölgede yaygın siğili olan hasta grubunda HLA-DQB1 allelleri için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Tablo 4.12. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DQB1 allel dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-DQB1 allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
0201	8	13,8	17	8,5	1,7223	0,8826
0202	1	1,7	14	7,0	0,2330	0,0819
0301	16	27,6	43	21,5	1,3909	0,8337
0302	2	3,4	14	7,0	0,4744	0,1668
0303	0	0	2	1,0	1,7368	0,6727
0304	0	0	3	1,5	1,1520	0,5483
0305	0	0	3	1,5	1,1520	0,5483
03112	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
03130	0	0	3	1,5	1,1520	0,5483
0314	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
0317	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
03180	1	1,7	0	0	3,4912	0,8103
03183	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
03204	1	1,7	0	0	3,4912	0,8103
03210	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
03228	1	1,7	0	0,0	3,4912	0,8103
0358	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
0370	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
0402	1	1,7	0	0,0	3,4912	0,8103
0412	0	0	2	1,0	1,7368	0,6727
0501	5	8,6	12	6,0	1,4779	0,7594
0502	4	6,9	11	5,5	0,6039	0,6551
0503	5	8,6	16	8	0,5355	0,5604
0505	0	0	3	1,5	1,1644	0,5483
0511	1	1,7	0	0,0	1,4221	0,8103
0558	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
0563	1	1,7	0	0,0	3,4912	0,8103
0566	1	1,7	0	0,0	3,4912	0,8103
0601	0	0	7	3,5	0,4837	0,2506
0602	4	6,9	9	4,5	1,5720	0,7671
0603	3	5,2	11	5,5	0,9372	0,4614
0604	3	3,4	4	2,0	1,7500	0,7378
0607	0	1,7	1	0,5	3,4912	0,8103
0609	0	0	2	1,0	1,7368	0,6727
06108	0	0	4	2,0	0,8596	0,4467
06122	0	0	3	1,5	1,1520	0,5484
06148	0	2	2	1,0	1,7368	0,6727
0615	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
06153	0	0	2	1,0	1,7368	0,6727
0623	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
06233	1	1,7	0	0,0	1,4222	0,8103
0629	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103
0658	0	0	1	0,5	3,4912	0,8103

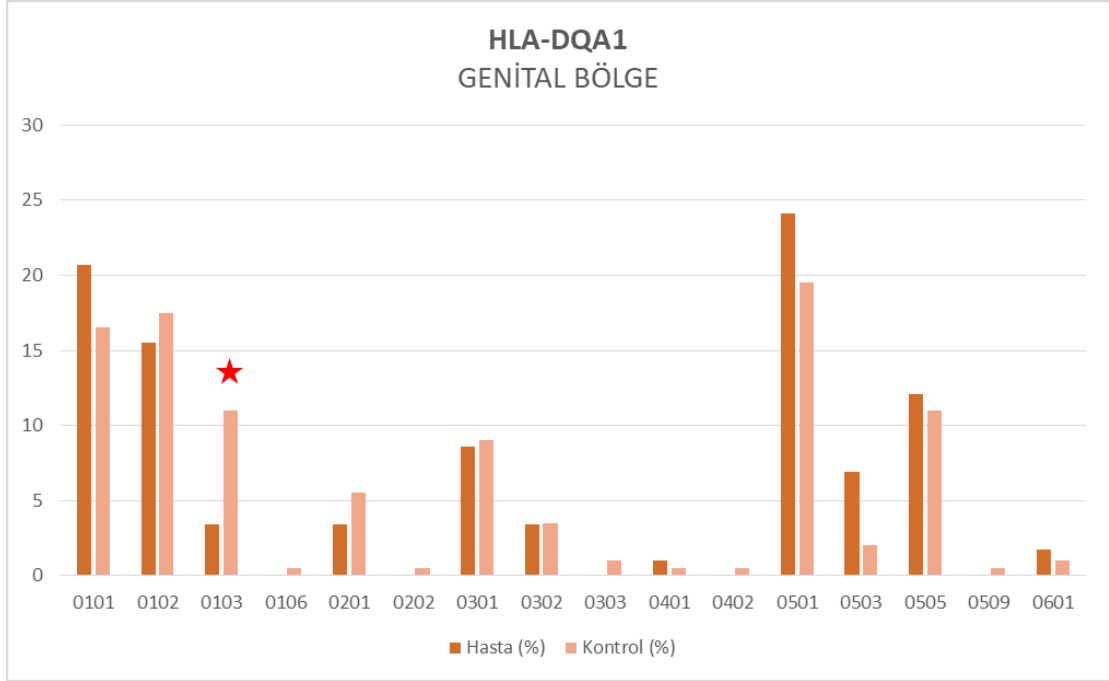


Şekil 4.11. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DQB1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği

Genital bölgede yaygın deri siğilleri olan 29 hasta ve 100 sağlıklı kontrol için HLA-DQA1 lokusunun allel dağılımları Tablo 4.13’de detaylandırılarak, bu allellerin yüzde oranları Şekil 4.12’de gösterilmiştir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında genital siğilli hasta grubunda, DQA1*0103 alleli için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde fark bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerde DQA1*0103 allelinin hasta grubuna göre daha yaygın gözlenmesi, genital siğil gelişimi açısından bu allelin koruyuculuğuna işaret etmektedir ($p=0,049870$; OR:0,28; %95 GA).

Tablo 4.13. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunun HLA-DQA1 allellerinin dağılımı açısından karşılaştırılması

HLA-DQA1 allelleri	Hasta n=58	Hasta (%)	Kontrol n=200	Kontrol (%)	Odds Oranı (%95 GA)	p değeri
0101	12	20,7	33	16,5	1,3202	0,7699
0102	9	15,5	35	17,5	0,8659	0,3619
0103	2	3,4	22	11,0	0,2890	0,0498*
0106	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
0201	2	3,4	11	5,5	0,6136	0,2665
0202	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
0301	5	8,6	18	9,0	0,9539	0,4644
0302	2	3,4	7	3,5	0,9847	0,4924
0303	0	0,0	2	1,0	1,7368	0,6727
0401	0	1,0	1	0,5	3,4912	0,8103
0402	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
0501	14	24,1	39	19,5	1,3135	0,7788
0503	4	6,9	4	2,0	3,6296	0,9625
0505	7	12,1	22	11,0	1,1105	0,5897
0509	0	0,0	1	0,5	3,4912	0,8103
0601	1	1,7	2	1,0	1,7368	0,6727



Şekil 4.12. Genital siğili olan hasta grubu ile kontrol grubunda HLA-DQA1 allellerinin dağılımını gösteren yüzde oran grafiği.

5. TARTIŞMA

Deri siğilleri, insan papilloma virus (HPV) enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan, farklı klinik prezentasyonları olan epitelyal proliferasyonlardır. Genel popülasyondaki insidansı oldukça yüksek olmasına karşın bulaşıcılığı sınırlıdır (1). HPV enfeksiyonunun gelişiminden birçok faktör sorumlu tutulmakla birlikte genetik ve immünolojik mekanizmaların rolü olduğu bilinmektedir.

HPV enfeksiyonu sırasında, skuamöz epitelin parabazal ve alt suprabazal tabakalarında bulunan, Langerhans hücreleri olarak da adlandırılan dendritik hücreler, HPV antijenini alıp işler, sinyal kaskatlarının indüklenmesi ve kostimulatör moleküllerin düzenlenmesi ile aktive olarak proinflamatuvar sitokinleri salgılar. HPV genellikle litik olmayan hücre döngüsü ve az miktarda viral protein üretimi nedeni ile TLR'ler için zayıf bir antijen kaynağıdır. Bu sayede HPV, inflamasyon ve sitokin salınımını bloke edip latent kalabilir (10).

Literatürde HPV ile gelişen enfeksiyonlarda genetik bir faktör olarak HLA gen polimorfizmlerinin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu ilişkiyi araştıran çalışmalar özellikle HPV ilişkili servikal kanserlerin patogenezi aydınlatmak üzerine yoğunlaşmıştır. 1991 yılında Wank ve ark. (14) yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada HPV ilişkili servikal kanserler ile HLA-DQw3 arasındaki ilişkiyi göstermiş ve sonraki yıllarda farklı çalışmalarda farklı HLA allelleri bildirilmiştir. HPV ilişkili servikal kanserlerle HLA arasındaki benzer ilişkiye ek olarak serviks dışı skuamöz hücreli kanserler ve enfeksiyöz tablolarda da HLA allellerinin rolü incelenmiş, farklı popülasyonlardan farklı sonuçlar elde edilmiştir (15-20).

HLA ile derinin HPV enfeksiyonları arasındaki ilişkiye yönelik ilk çalışmalardan biri tavşanlar üzerinde olmuştur. Han ve ark. (21) bu çalışmalarında siğil regresyonunda fonksiyon gören MHC Sınıf II aracılı bir genetik kontrol mekanizmasının varlığından söz etmişlerdir. Deri siğilleri ile HLA arasındaki bir başka ilişki de 2010 yılında Garcia-Corona ve ark. (2) tarafından Meksika popülasyonundan bildirilmiş, HLA-DR3 ve DR9'un HPV enfeksiyonuna yatkınlığa neden olabileceği, HLA-DR6'nın ise enfeksiyondan koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Spelten ve ark. (3) da HPV 2/27/57'ye bağlı uzun süreli deri siğilleri olan hastalarda DQA1*0301, DQB1*0301, DRB1*07 ve DRB1*09 allel frekanslarını artmış, DQA1*0501,

DQB1*0603, DRB1*01 ve DRB1*03 allel frekanslarını ise azalmış olarak bulmuşlardır.

Hücre içine alınarak asidik endozomal kompartmanda parçalanan ekzojen ekstraselüler proteinler, Sınıf II molekül-peptit kompleksi aracılığıyla hücre yüzeyine taşınıp lenf nodlarına göç ederek hücre aracılı immün yanıtı aktive eden naif CD4+ T hücrelerine sunulur (22-23). HLA Sınıf II ile aktive edilmiş hücre aracılı immünitede, regülatuar T hücreler (Treg) immün homeostazın sağlanması ve immünolojik toleransta önemli hücrelerdir (24). Treg'ler HPV ilişkili servikal lezyonlar ve kanserlerden ve onları direne eden lenf nodlarından izole edilmiştir (25). Literatürde HPV ilişkili lezyonlar ve servikal kanserlerle Sınıf II allelleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda özellikle HLA-DQB1*0301 konusunda tek bir çalışma haricinde servikal kanser riskini arttırdığına dair uyumlu sonuçlar bulunmaktadır (26-28). HLA-DRB1*1501 için de kümülatif risk artışına dair uyumlu sonuçlar tespit edilmiştir (29-30). Risk artışı ile ilişkili diğer Sınıf II allelleri arasında DQB1*0402 ve DQB1*05 (31), DQB1*0601 (32), DQB1*0602 (33), DRB1*04, DRB1*0401 ve DRB1*15 (29), DRB1*11 (32), DRB1*1101 (27), ve DQA1*0102, *03, *0301, ve DQB1*0602 (29) bildirilmiştir. Sınıf II allellerinin HPV ilişkili lezyonlardan ve servikal kanserlerden koruyuculuğuna yönelik de yine birçok çalışma yayınlanmıştır. HLA-DQB1*02, DQB1*0603, DRB1*1302 (27, 30-36) DQB1*0501 (33), DRB1*0901 (34), ve DQA1*0103 ve DQB1*0603 (29) koruyucu alleller olarak saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda özellikle HPV ile HLA Sınıf II allelleri arasındaki ilişki incelenmiş olup Sınıf I allellerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda persistan HPV enfeksiyonu ve servikal kanser gelişimi açısından HLA-B*07 başta olmak üzere HLA-A*02 ve HLA-A*0201 (37), HLA-A*0301 (28), HLA-A*3101 ve HLA-A*3303 (38), HLA-B*3501, HLA-B*37, ve B*3701 (37), HLA-B*3901 (38), HLA-B*4402 (28), HLA-B*58 ve B*5801 (37), HLA-Cw*0501 (28), HLA-C*0702 (29), HLA-Cw*0704 (28), ve HLA-G*010102, G*010103, G*010105, G*010108, ve G*0103 (39) allelleri, risk grubu olarak değerlendirilmiştir. HLA-B*3503 ve HLA-C*0303 için ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Koruyucu allel olarak da HLA-B*15 ve B*1501, HLA-B*14 (40), B*2705 (38), HLA-B*3503, B*40, B*4006, B*52 (37), HLA-Cw*0202 ve HLA-Cw*0401 (38), HLA-C*03 (29), HLA-

G*0103 (41), HLA-C*01 (42) ve HLA-C*08 (40), HLA-G*010401 (39) allelleri bildirilmiştir.

Çalışmamız yaygın deri siğilleri olan hastalarda hem HLA Sınıf I hem de Sınıf II allelleri değerlendiren ilk olgu-kontrol çalışmasıdır. Ayrıca Türk popülasyonunda HPV ilişkili hastalıklara yönelik genetik yatkınlığı destekleyebilecek ilk çalışmadır. Sınıf I allellerinden HLA-A, HLA-B, HLA-C ve Sınıf II allellerinden HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 lokuslarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda yaygın deri siğillerinin gelişimi açısından yatkınlık allelleri tespit edilememiş olup koruyucu alleller saptanmıştır. HLA-B*38, B*40, B*44'ün, ayrıca HLA-C*12'nin Sınıf I allelleri içerisinde koruyucu olduğu, bu allellerin kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yabancı antijenler, HLA Sınıf I molekülleri aracılığıyla CD8+ sitotoksik hücrelere sunulurken, HLA Sınıf I antijenlerinin down-regülasyonu viral enfeksiyonlara yönelik immün dengeyi bozarak enfekte hücrelerin etkin bir biçimde eliminasyonunu zorlaştırmaktadır. HLA moleküllerinde görülen polimorfizmler, peptidin bağlandığı çentikte çeşitliliğe neden olarak, patojenlere karşı gelişen immün yanıtı modifiye etmekte, prekanseröz lezyon veya kanser gelişimine de zemin hazırlayabilmektedir (10). HPV, HLA Sınıf I moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonlarını azaltmaya yönelik birçok strateji geliştirmiş olup; adaptif immün sistemin HPV ile enfekte hücreyi elimine etmesini de zorlaştırmaktadır. E5, E6 ve E7 onkoproteinleri, hücre yüzeyinde yer alan HLA Sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu azaltabilmekte, E7 ayrıca HLA I ağır zincir promotörü ile birlikte antijen işlenmesi ile ilişkili transporter (TAP-1) ve düşük moleküler ağırlıklı protein 2 (LMP-2)'yi de downregüle edebilmektedir (43). Bu immünolojik mekanizmalara dayanarak HLA Sınıf I allellerinde saptadığımız polimorfizmlerin HPV enfeksiyonlarına yatkınlık ya da koruyuculukta rolü olabileceği düşünülebilir.

Yaygın siğillerde koruyucu allel olarak tespit ettiğimiz B*38, B*40, B*44 ve C*12 allellerinin HPV ile ilişkisine dair literatür verilerini incelediğimizde B*38 ve C*12 ile ilişkili anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşılamamıştır. B*40 alleli için ise farklı popülasyonlardan elde edilen çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. Hindistan popülasyonuna ait bir çalışmada (37) bu allelin HPV ilişkili servikal kanser riskini azalttığı, yine Hindistan (44) ve Amerikan (27) popülasyonuna ait iki başka çalışmada

ise arttırdığına yönelik sonuçlar elde edilmiştir. B*44 alleli konusunda ise çalışmamız ile çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. Bontkes ve ark (45)'nin HLA-B*44 alleli ile HPV-16 ilişkili servikal displazi arasında tespit ettiği pozitif ilişkiye ek olarak Meys ve ark. (46) da HIV'li hastalarda persistan siğil gelişimini bu alleli taşıyanlarda daha sık olarak bildirmişlerdir. Yapılan çalışmaların farklı popülasyonlara ve farklı hastalık gruplarına ait olması, ayrıca çalışmalarda HPV alt tiplerine yönelik bir değerlendirme yapılmamış olması, çelişkili sonuçlar için bir neden olarak düşünülebilir. Majör doku uygunluk kompleksi HLA Sınıf I ve Sınıf II genleri dışında polimorfik olan TAP1, TAP2 ve TNF- α genlerini de içermektedir. Literatür verileri HPV ilişkili servikal kanser riskinin TNF gen polimorfizmi veya TAP1, TAP2 polimorfizmi ile de ilişkili olabildiğini göstermektedir (47). MHC kompleksi, timusta matür T hücre repertuarının gelişimi, pozitif ve negatif seleksiyon için de önemli moleküller olup immünolojik mekanizmalarda doğrudan viral antijen sunumu dışında da rol oynamaktadır. Saptadığımız literatür ile çelişen HLA sonuçları, HPV enfeksiyonlarına yatkınlığın TNF- α , TAP1 ve TAP2 polimorfizmleri ve bilinmeyen immün sistem bileşenlerine ait ek faktörlerle ilişkisini düşündürülebilir.

HLA genleri insan genomunun en polimorfik bölgesidir. Literatürde coğrafi bölge ve etnik popülasyonla ilişkili çelişkili sonuçlar HLA-B*07 ve HLA-DRB1*15 için de gözlenmiştir. Örneğin, HLA-B*07, Doğu Hindistan, Çin ve Japon popülasyonunda HPV-16 ile pozitif ilişkili bulunmuşken Minnesota ve Meksika popülasyonunda negatif ilişki gösterilmiştir (48-52). Benzer olarak HLA-DRB1*15 de Hindistan, Çin ve Kanada popülasyonundan pozitif ilişkili olarak bildirilmişken; Amerika, Fransız ve Hollanda popülasyonunda desteklenememiştir (30,45,53-56). Çalışmamız ve farklı popülasyonlara ait farklı sonuçlar, HPV enfeksiyonlarının gelişiminde bilinmeyen başka mekanizmaları da düşündürmektedir.

Koruyucu allel olarak saptadığımız Sınıf I allellerinin diğer viral hastalıklar ile ilişkisini literatürde araştırdığımızda, kendi coğrafyamız ve etnik yapımızla benzer olabileceğini düşündüğümüz Azeri popülasyonunda HLA-B*38 allel sıklığının Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda azalmış olduğunu (57), Hindistan popülasyonuna ait başka bir çalışmada (58) da HLA-B*40 allelinin insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonundan koruyucu olabildiğine dair veriler mevcuttur. C*12 alleli için de HIV ve Herpes simpleks virüs enfeksiyonları ile negatif ilişkili olabileceğine dair

veriler mevcuttu (59-60). Ayrıca Hepatit C virüsünün spontan rezolüsyonu için B*44 ve C*12 allelleri prediktif faktör olarak bildirilmişti (61). Bu allellerin diğer viral enfeksiyon tablolarındaki koruyucu rolünü de göz önünde bulundurduğumuzda, HLA allellerinin Türk popülasyonunda HPV ilişkili hastalıklardaki önemine dair ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda genital bölge, baş-boyun, üst ekstremitte, alt ekstremitte, gövde ve oral mukoza olmak üzere tüm vücut lokalizasyonları incelenmiştir. Servikal kanser gelişimi açısından riskli bölge olan ve HPV-16, -18, -31, -33, -45, -52 ve -58 olmak üzere servikal kanserlerin ~%90'ından sorumlu HPV tiplerini barındıran genital bölge lokalizasyonunu değerlendirdiğimizde bu bölgede yerleşen siğiller için HLA-DQA1*0103 allelini koruyucu allel olarak tespit ettik. Literatürde Sastre-Garau ve ark. (56)'nın Fransız popülasyonuna ait çalışmalarında da bu alleli taşıyanlarda HPV ilişkili servikal kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda genital bölge lokalizasyonlu siğillerde DQA1*0103 allelini koruyucu allel olarak saptayıp diğer vücut lokalizasyonlarına ait analizlerde bu ilişkiyi gösteremedik. Genital siğillerin etiolojisinde yer alan HPV tiplerinin diğer vücut lokalizasyonlarındaki siğillerden farklılık gösterebilmesi benzer ilişkinin tespit edilememesinde bir neden olarak düşünülebilir. Koruyucu allel olarak genital siğilli hastalarda tespit ettiğimiz HLA-DQA1*0103 allelinin Türk popülasyonunda HPV ilişkili servikal kanser gelişimindeki rolüne dair ileri çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızda yaygın deri siğilleri ile HLA Sınıf I ve Sınıf II allelleri arasındaki ilişkiyi incelerken siğillere ait HPV tiplendirmesi yapılamamıştır. Farklı HPV tiplerine ait antijenlerin farklı HLA allelleri ile sunulduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (3,32,45). HPV tiplerinin değerlendirilememiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışmamızda siğillerin klinik alt tiplerine göre bir sınıflama yapılmamıştır. Farklı klinik alt tipler ile HLA allelleri arasındaki ilişkinin değerlendirilebileceği çalışmalar planlanabilir.

Hastalarımızın aile öykülerini değerlendirdiğimizde, %61'inde ailede bir veya birden fazla kişide siğil öyküsü olmuş veya hala bulunmaktaydı, % 48 hastada aile öyküsü birinci derece akrabalara aitti. HPV enfeksiyonunun aile bireyleri arasında kolaylıkla bulaşabileceği düşünülebilir, ancak saptadığımız bu yüksek oranlar hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında genetik faktörler ve HLA

polimorfizmlerinin ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerektiğini desteklemektedir. Çalışmamızda aile öyküsü saptadığımız bireylerin akrabalarına HLA analizi yapılmamıştır. Siğilli akrabalarda yapılacak bu analizler, HLA polimorfizmlerinin rolünü destekleyebilir.

Yaygın deri siğilleri olan hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamasak da hasta grubunda HLA-B*13, B*15, B*27, C*07 ve HLA-DRB1*04 allellerini daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca genital siğilli hastalarda da HLA-A*02, B*08, B*13, B*41, B*51, C*07, DQB1*0201, DQB1*0301, DQB1*0501, DQB1*0602, DQA1*0101 ve DQA1*0501 allelleri kontrol grubuna göre daha yüksek yüzdelerde tespit edilmiştir. Bu allellerin yatkınlık alleli olarak rolüne dair daha geniş hasta serili çalışmalar planlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda Türk popülasyonunda yaygın deri siğillerinin gelişimi için bir risk alleli tespit edilmemiş olup; Sınıf I allellerinden HLA-B*38, B*40, B*44 ve C*12 allelleri koruyucu olarak bulunmuştur. Ayrıca genital siğiller açısından da HLA-DQA1*0103 Sınıf II alleli koruyucu olarak tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler, HPV enfeksiyonunun oluşumunda HLA allellerinin rolünü desteklemekle birlikte, immün sistem bileşenlerine ait diğer genetik ve edinilmiş faktörlerin de rol aldığını düşündürebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Türk popülasyonunda yaygın deri siğillerinin gelişimi için bir risk alleli tespit edilmemiş olup, Sınıf I allellerinden HLA-B*38, B*40, B*44 ve C*12 allelleri koruyucu olarak saptanmıştır.
2. Genital siğilli hastalarda da bir risk alleli saptanmamış olup HLA-DQA1*0103 Sınıf II alleli koruyucu allel olarak tespit edilmiştir.
3. Hastalarda yüksek oranda saptadığımız aile öyküsü, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında genetik faktörler ve HLA polimorfizmlerinin ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerektiğini destekleyebilir.
4. Saptadığımız koruyucu allellerin HIV, Hepatit C ve Herpes enfeksiyonları gibi diğer viral enfeksiyöz tablolardaki koruyucu rolü de göz önünde bulundurulduğunda bu allellerin HPV ilişkili diğer hastalıklardaki önemine dair ileri çalışmalar gerekmektedir.
5. Çalışmamızda genital bölge lokalizasyonlu siğillerde DQA1*0103 allelini koruyucu allel olarak saptayıp tüm vücut lokalizasyonlarına ait analizlerde bu ilişkiyi gösterememizin nedeni, farklı HPV alt tiplerinin etiyolojide yer alması olarak düşünülebilir. HPV alt tipleri ile HLA polimorfizmleri arasındaki ilişkiye yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir.
6. Genital siğilli hastalarda koruyucu allel olarak tespit ettiğimiz HLA-DQA1*0103 allelinin Türk popülasyonunda HPV ilişkili servikal kanser gelişimindeki rolüne dair ileri çalışmalar planlanabilir.
7. Çalışmamızda siğillerin klinik alt tiplerine göre bir sınıflama yapılmamıştır. Farklı klinik alt tipler ile HLA allelleri arasındaki ilişkinin değerlendirilebileceği çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kirnbauer R, Lenz P. MHuman Papillomaviruses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology* 4th ed. London: Saunders, 2018: 1383-1399.
2. García-Corona C, Vega-Memije E, Barquera R, Granados J. HLA-DR alleles associated with skin warts induced by human papillomavirus infection. *Int J Dermatol*. 2010;49:1376-9.
3. Spelten B, Grussendorf-Conen EI, Rübber A. Human leukocyte antigen class II alleles and natural history of HPV 2/27/57-induced common warts. *Arch Dermatol Res*. 2004;296:105-11.
4. Witchev DJ, Witchev NB, Roth-Kauffman MM, Kauffman MK. Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118:92-105.
5. Graham SV. Keratinocyte Differentiation-Dependent Human Papillomavirus Gene Regulation. *Viruses*. 2017 Aug 30;9.pii: E245.
6. Al About AM, Nigam PK. Wart (Plantar, Verruca Vulgaris, Verrucae). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 May 13.
7. Loo SK, Tang WY. Warts (non-genital). *BMJ Clin Evid*. 2014;2014.
8. Fuller C, Hudgins E, Finelt N. Human-papillomavirus-related disease in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:169-174.
9. Brianti P, De Flammis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40:80-85.
10. Paaso A, Jaakola A, Syrjänen S, Louvanto K. From HPV Infection to Lesion Progression: The Role of HLA Alleles and Host Immunity. *Acta Cytol*. 2019;63:148-158.
11. Abeck D, Tetsch L, Lüftl M, Biedermann T. Extragenital cutaneous warts - clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:613-634.
12. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14-26.
13. Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R. Management of cutaneous viral warts. *BMJ*. 2014 May 27;348:g3339.
14. Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature*. 1991;352:723-5.
15. Ou D, Adam J, Garberis I, Blanchard P, Nguyen F, Levy A, Casiraghi O, Gorphe P, Breuskin I, Janot F, Temam S, Scoazec JY, Deutsch E, Tao Y. Influence of tumor-associated macrophages and HLA class I expression according to HPV status in head and neck cancer patients receiving chemo/bioradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;130:89-96.
16. Zhao J, Wang G, Wang G, Wang H, Wang S, Tai J, Tang L, Gui J, Zhang J, Ni X. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;102:119-122.

17. Näsman A, Andersson E, Marklund L, Tertipis N, Hammarstedt-Nordenvall L, Attner P, Nyberg T, Masucci GV, Munck-Wikland E, Ramqvist T, Dalianis T. HLA class I and II expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma in relation to tumor HPV status and clinical outcome. *PLoS One*. 2013;8:e77025.
18. Djajadiningrat RS, Horenblas S, Heideman DA, Sanders J, de Jong J, Jordanova ES. Classic and nonclassic HLA class I expression in penile cancer and relation to HPV status and clinical outcome. *J Urol*. 2015;193:1245-51.
19. Näsman A, Andersson E, Nordfors C, Grün N, Johansson H, Munck-Wikland E, Massucci G, Dalianis T, Ramqvist T. MHC class I expression in HPV positive and negative tonsillar squamous cell carcinoma in correlation to clinical outcome. *Int J Cancer*. 2013;132:72-81.
20. Yesantharao P, Wang W, Ioannidis NM, Demehri S, Whittemore AS, Asgari MM. Cutaneous squamous cell cancer (cSCC) risk and the human leukocyte antigen (HLA) system. *Hum Immunol*. 2017;78:327-335.
21. Han R, Breitburd F, Marche PN, Orth G. Linkage of regression and malignant conversion of rabbit viral papillomas to MHC class II genes. *Nature*. 1992;356:66-8.
22. Malissen B, Tamoutounour S, Henri S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. *Nat Rev Immunol*. 2014;14: 417–28.
23. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:58–74.
24. Mills KH, McGuirk P. Antigen-specific regulatory T cells—their induction and role in infection. *Semin Immunol*. 2004;16:107–17.
25. Jaafar F, Righi E, Lindstrom V, Linton C, Nohadani M, Van Noorden S, Lloyd T, Poznansky J, Stamp G, Dina R, Coleman DV, Poznansky MC. Correlation of CXCL12 expression and FoxP3+ cell infiltration with human papillomavirus infection and clinicopathological progression of cervical cancer. *Am J Pathol*. 2009;175:1525–35.
26. Bahls L, Yamakawa R, Zanão K, Alfieri D, Flauzino T, Delongui F, de Abreu A, Souza R, Gimenes F, Reiche E, Borelli S, Consolaro M. Human Leukocyte Antigen Class I and Class II Polymorphisms and Serum Cytokine Profiles in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 18:E1478.
27. Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, Hansen JA, Nisperos BB, Li S, Zhao LP, Daling JR, Schwartz SM, Galloway DA. Comprehensive analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer Res*. 2008;68:3532-9.
28. Madeleine MM, Brumback B, Cushing-Haugen KL, Schwartz SM, Daling JR, Smith AG, Nelson JL, Porter P, Shera KA, McDougall JK, Galloway DA. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study. *J Infect Dis*. 2002;186:1565–74.
29. Leo PJ, Madeleine MM, Wang S, Schwartz SM, Newell F, Pettersson-Kymmer U, Hemminki K, Hallmans G, Tiews S, Steinberg W, Rader JS, Castro F, Safaeian M, Franco EL, Coutlée F, Ohlsson C, Cortes A, Marshall M,

- Mukhopadhyay P, Cremin K, Johnson LG, Trimble CL, Garland S, Tabrizi SN, Wentzensen N, Sitas F, Little J, Cruickshank M, Frazer IH, Hildesheim A, Brown MA. Defining the genetic susceptibility to cervical neoplasia-A genome-wide association study. *PLoS Genet.* 2017; 13:e1006866.
30. Mahmud S, Robinson K, Richardson H, Tellier P, Ferenczy A, Roger M, Coutlee F, Franco E: HLA polymorphisms and cervical human Papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. *J Infect Dis.* 2007;196: 82–90.
 31. Zhang X, Lv Z, Yu H, Wang F, Zhu J. The HLA-DQB1 gene polymorphisms associated with cervical cancer risk: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2015;73:58–64.
 32. Hu Y, Wu JZ, Zhu H, Zhang SH, Zhu YY, Wu YY, Shuai CX. Association of HLA-DRB1, HLA- DQB1 Polymorphisms with HPV 16 E6 Variants among Young Cervical Cancer Patients in China. *J Cancer.* 2017;8:2401–9.
 33. Ivansson EL, Magnusson JJ, Magnusson PK, Erlich HA, Gyllensten UB. MHC loci affecting cervical cancer risk: distinguishing the effects of HLA-DQB1 and non-HLA genes TNF, LTA, TAP1 and TAP2. *Genes Immun.* 2008;9:613–23.
 34. Wang SS, Wheeler CM, Hildesheim A, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME, Alfaro M, Hutchinson ML, Morales J, Lorincz A, Burk RD, Carrington M, Erlich HA, Apple RJ. Human leukocyte antigen class I and II alleles and risk of cervical neoplasia: results from a population-based study in Costa Rica. *J Infect Dis.* 2001;184:1310–4.
 35. Safaeian M, Johnson LG, Yu K, Wang SS, Gravitt PE, Hansen JA, Carrington M, Schwartz SM, Gao X, Hildesheim A, Madeleine MM. Human leukocyte antigen class I and II alleles and cervical adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2014; 4: 119.
 36. Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Kawana K, Fujii T, Iwata T, Hirai Y, Yokoyama M, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Yoshikawa H; Japan HPV and Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Japan HPV and Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis? *Cancer Sci.* 2015;106:1448–54.
 37. Gokhale P, Mania-Pramanik J, Sonawani A, Idicula-Thomas S, Kerkar S, Tongaonkar H, Chaudhari H, Warke H, Salvi V. Cervical cancer in Indian women reveals contrasting association among common subfamily of HLA class I alleles. *Immunogenetics.* 2014; 66: 683–91.
 38. Wang SS, Hildesheim A, Gao X, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME, Barnes WA, Greenberg MD, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Zaino RJ, Glass AG, Burk RD, Karacki P, Carrington M. Comprehensive analysis of human leukocyte antigen class I alleles and cervical neoplasia in 3 epidemiologic studies. *J Infect Dis.* 2002; 186: 598– 605.
 39. Ferguson R, Ramanakumar AV, Richardson H, Tellier PP, Coutlée F, Franco EL, Roger M. Human leukocyte antigen (HLA)-E and HLA-G polymorphisms in human papillomavirus infection susceptibility and persistence. *Hum Immunol.* 2011; 72: 337–41.

40. Bahls L, Yamakawa R, Zanão K, Alfieri D, Flauzino T, Delongui F, de Abreu A, Souza R, Gimenes F, Reiche E, Borelli S, Consolaro M. Human Leukocyte Antigen Class I and Class II Polymorphisms and Serum Cytokine Profiles in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:E1478.
41. Simões RT, Gonçalves MA, Castelli EC, Júnior CM, Bettini JS, Discorde ML, Duarte G, Quintana SM, Simões AL, Moreau P, Carosella ED, Soares EG, Donadi EA. HLA-G polymorphisms in women with squamous intraepithelial lesions harboring human papillomavirus. *Mod Pathol.* 2009; 22: 1075–82.
42. Song MJ, Lee CW, Kim JH, Lee SJ, Kim CJ, Hur SY, Park TC, Kim TG, Park JS. Association of KIR genes and HLA-C alleles with HPV-related uterine cervical disease in Korean women. *Tissue Antigens.* 2013;81:164–70.
43. Georgopoulos NT, Proffitt JL, Blair GE. Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins. *Oncogene.* 2000;19:4930–5.
44. Das Ghosh D, Mukhopadhyay I, Bhattacharya A, Roy Chowdhury R, Mandal NR, Roy S, Sengupta S. Impact of genetic variations and transcriptional alterations of HLA class I genes on cervical cancer pathogenesis. *Int J Cancer.* 2017;140:2498-2508.
45. Bontkes HJ, van Duin M, de Gruijl TD, Duggan-Keen MF, Walboomers JM, Stukart MJ, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Scheper RJ, Stevens FR, Dyer PA, Sinnott P, Stern PL. HPV 16 infection and progression of cervical intraepithelial neoplasia: analysis of HLA polymorphism and HPV 16 E6 sequence variants. *Int J Cancer.* 1998;78:166-71.
46. Meys R, Purdie KJ, de Koning MN, Quint KD, Little AM, Baker F, Francis N, Asboe D, Hawkins D, Marsh SG, Harwood CA, Gotch FM, Bunker CB. HLA Immunogenotype Determines Persistent Human Papillomavirus Virus Infection in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis.* 2016;213:1717-24.
47. Keating PJ, Cromme FV, Duggan-Keen M, Snijders PJ, Walboomers JM, Hunter RD, Dyer PA, Stern PL. Frequency of down-regulation of individual HLA-A and -B alleles in cervical carcinomas in relation to TAP-1 expression. *Br J Cancer.* 1995;72:405-11.
48. Bhattacharya P, Sengupta S. Predisposition to HPV16/18-related cervical cancer because of proline homozygosity at codon 72 of p53 among Indian women is influenced by HLA-B*07 and homozygosity of HLA-DQB1*03. *Tissue Antigens.* 2007;70:283-93.
49. Chan PK, Cheung JL, Cheung TH, Lin CK, Tam AO, Chan DP, Zhou DX, Lo KW, Yim SF, Siu SS. HLA-B alleles, high-risk HPV infection and risk for cervical neoplasia in southern Chinese women. *Int J Cancer.* 2006;118:1430-5.
50. Hernández-Hernández DM, Cerda-Flores RM, Juárez-Cedillo T, Granados-Arriola J, Vargas-Alarcón G, Apresa-García T, Alvarado-Cabrero I, García-Carrancá A, Salcedo-Vargas M, Mohar-Betancourt A. Human leukocyte antigens

- I and II haplotypes associated with human papillomavirus 16-positive invasive cervical cancer in Mexican women. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1099-106.
51. Saito M, Okubo M, Hirata R, Takeda S, Maeda H. Association of human leukocyte antigen and T cell message with human papillomavirus 16-positive cervical neoplasia in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1314-21.
 52. Zehbe I, Mytilineos J, Wikström I, Henriksen R, Edler L, Tommasino M. Association between human papillomavirus 16 E6 variants and human leukocyte antigen class I polymorphism in cervical cancer of Swedish women. *Hum Immunol*. 2003;64:538-42.
 53. Chan PK, Cheung JL, Cheung TH, Lin CK, Siu SS, Yu MM, Tang JW, Lo KW, Yim SF, Wong YF, To KF, Ng HK, Chung TK. HLA-DQB1 polymorphisms and risk for cervical cancer: a case-control study in a southern Chinese population. *Gynecol Oncol*. 2007;105:736-41.
 54. Hildesheim A, Schiffman M, Scott DR, Marti D, Kissner T, Sherman ME, Glass AG, Manos MM, Lorincz AT, Kurman RJ, Buckland J, Rush BB, Carrington M. Human leukocyte antigen class I/II alleles and development of human papillomavirus-related cervical neoplasia: results from a case-control study conducted in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:1035-41.
 55. Kohaar I, Hussain S, Thakur N, Tiwari P, Nasare V, Batra S, Singh V, Bhambani S, Das BC, Sarkar DP, Bharadwaj M. Association between human leukocyte antigen class II alleles and human papillomavirus-mediated cervical cancer in Indian women. *Hum Immunol*. 2009;70:222-9.
 56. Sastre-Garau X, Loste MN, Vincent-Salomon A, Favre M, Mouret E, de la Rochefordiere A, Durand JC, Tartour E, Lepage V, Charron D. Decreased frequency of HLA-DRB1 13 alleles in Frenchwomen with HPV-positive carcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 1996;69:159-64.
 57. Pourhassan A. Association between Human Leukocyte Antigen class-I and hepatitis C: the first report in Azeri patients. *Pak J Biol Sci*. 2014;17:872-5.
 58. Chaudhari DV, Chavan VR, Ahir SP, Kerkar SC, Mehta PR, Mania-Pramanik J. Human leukocyte antigen B distribution in HIV discordant cohort from India. *Immunol Lett*. 2013;156:1-6.
 59. Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol*. 2019;93.pii: e00634-19.
 60. Magaret A, Dong L, John M, Mallal SA, James I, Warren T, Gaudieri S, Koelle DM, Wald A. HLA Class I and II alleles, heterozygosity and HLA-KIR interactions are associated with rates of genital HSV shedding and lesions. *Genes Immun*. 2016;17:412-418.
 61. Frias M, Rivero-Juárez A, Rodríguez-Cano D, Camacho Á, López-López P, Risalde MÁ, Manzanares-Martín B, Brieva T, Machuca I, Rivero A. HLA-B,

HLA-C and KIR improve the predictive value of IFNL3 for Hepatitis C spontaneous clearance. *Sci Rep.* 2018;8:659.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-954

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 07 MAYIS 2019 SALI
Toplantı No : 2019/12
Proje No : GO 19/412 (Değerlendirme Tarihi: 16.04.2019)
Karar No : 2019/12-02

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Duygu Gülseren BÜYÜKDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN, Dr. Öğr. Üyesi Çağman TAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Öğr. Üyesi Duygu Gülseren BÜYÜKDOĞAN'ın yüksek lisans tezi olan, GO 19/412 kayıt numaralı, "**Yaygın Deri Sigilleri Olan Hastalarda Hla Sınıf I ve Sınıf II Allellerinin Araştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 08 Mayıs 2019-08 Mayıs 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- | | | | |
|---|----------|--|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU | (Başkan) | 9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU | (Üye) | İZİNLİ
10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARAYCI | (Üye) | 11. Doç. Dr. Can Ebru KURT | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM | (Üye) | 12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | (Üye) | 13. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| İZİNLİ
7. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | (Üye) | 15. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN | (Üye) |
| 8. Doç. Dr. M. Özgür UYANIK | (Üye) | 16. Av. Meltem ONURLU | (Üye) |

EK 2. Hasta Değerlendirme Formu

**YAYGIN DERİ SİĞİLLERİ OLAN HASTALARDA HLA SINIF I VE SINIF II
ALLELLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Form No:

Ad Soyad baş harf:

Yaş:

Cinsiyet:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Ailede siğıl hikayesi:

Siğıllerin süresi:

Siğıllerin lokalizasyonu:

Siğıllerin alt tipi:

Aldığı tedavi:

Tedaviye yanıt:

Fotoğraf çekimi:

HLA Sınıf I genleri :

HLA Sınıf II genleri:

EK 3. Orjinallik Ekran Çıktısı

YAYGIN DERİ SİĞİLLERİ OLAN HASTALARDA HLA SINIF I VE SINIF II ALLELLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORIGINALITY REPORT

4%	2%	3%	3%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Anna Paaso, Anna Jaakola, Stina Syrjänen , Karolina Louvanto. "From HPV Infection to Lesion Progression: The Role of HLA Alleles and Host Immunity", Acta Cytologica, 2019 Publication	1%
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Student Paper	1%
3	Submitted to Hacettepe University Student Paper	<1%
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	<1%
5	katalog.hacettepe.edu.tr Internet Source	<1%
6	prst.gpoh.de Internet Source	<1%
7	BİLİCİ, Mehmet, OKCU, Nihat, ÇAYIR, Kerim, PİRİM, İbrahim, TEKİN, Selim B. and GÜNDOĞDU, Cemal. "Distribution of HLA	<1%

EK 4. Dijital Makbuz



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Duygu Gülseren Büyükdoğan
Assignment title: TEZ
Submission title: YAYGIN DERİ SIĞILLERİ OLAN HA...
File name: turnitin.docx
File size: 412.21K
Page count: 56
Word count: 11,363
Character count: 72,115
Submission date: 16-Sep-2019 10:42AM (UTC+0300)
Submission ID: 1163159842

YAYGIN DERİ SIĞILLERİ OLAN HASTALARDA
HLA SINIF I VE SINIF II ALLELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN

İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2019

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad ve Soyadı: Dr. Duygu Gülseren
Doğum Yeri – Tarihi Ankara - 1983
Yabancı dil İngilizce (ileri düzey), Almanca (ileri düzey)
Çalışmakta olduğu kurum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi

Hastalıklar Anabilim Dalı

Akademik Ünvanı Doktor Öğretim Üyesi

Dermatoloji Asistanlık Eğitimi

2008-2013

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları

Eğitim

2002 - 2008

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001 – 2002

Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksek Okulu

1994 – 2001

Ankara Anadolu Lisesi, Almanca

Mezuniyet Öncesi Eğitim

2007-2008

Heinrich Heine Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düsseldorf, Almanya, İnternlük Eğitimi

İç Hastalıkları (2 ay)

Oftalmoloji (1 ay)

Kadın Hastalıkları ve Doğum (1 ay)

Mezuniyet Sonrası Eğitim

Ağustos 2011

Avusturya Graz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Dermatoonkoloji birimi

Eylül 2015- Şubat 2016 Avusturya Graz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Dermatoonkoloji ve Dermatopatoloji birimi

Nisan 2016- Mart 2017 Virginia Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatopatoloji Birimi

Dermatoloji Uzmanlık Tezi

Rekürren Aftöz Stomatitin Periyodontal Hastalıklar ve Helikobakter Piloni Enfeksiyonu ile ilişkisi (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşen Karaduman)

Yayınlar

- **Gülseren D**, Elçin G, Büyükaşık Y. Severe cytopenia related with the concomitant use of imiquimod and hydroxyurea. *Dermatol Ther.* 2019 Sep 5:e13081
- **Gülseren D**, Hofmann-Wellenhof R. Evaluation of dermoscopic criteria for seborrheic keratosis on non-polarized versus polarized dermoscopy. *Skin Res Technol.* 2019 May 22.
- Lsazade A, Elçin G, Doğan S, **Gülseren D**, Gököz Ö, Gürbüz B, Orhan D, Sivri S, Karaduman A. A rare cause of cutaneous ulceration: Prolidase deficiency. *Int Wound J.* 2019 Aug;16(4):1057-1058.
- **Gülseren D**, Noland MM, Gru AA. [Coexistence of a Basal Cell Carcinoma and Leiomyosarcoma: An Unusual Collision Tumor.](#) *Am J Dermatopathol.* 2019 Feb 22
- Bostan E, Günaydın SD, Karaduman A, Evans SE, Elçin G, **Gülseren D**, Okay M, Çöplü L. [Excellent response to borteomib in a patient with widespread ulcerative pyoderma gangrenosum accompanied by pulmonary involvement and IgA monoclonal gammopathy.](#) *Int Wound J.* 2019 Aug;16(4):1052-1054
- **Gülseren D**, Tabak GH, Gököz Ö, Elçin G. An overlooked cutaneous manifestation of Fabry disease: Lower-extremity ulcers. *Int Wound J.* 2019 Jun;16(3):868-870.
- **Gülseren D**, Cerroni L, Hofmann-Wellenhof R, Arzberger E. Correlation of Reflectance Confocal Microscopy and Dermatopathology Findings in a Case of Acrodermatitis Chronica Atrophicans. *Am J Dermatopathol.* 2018 May;40(5):367-370.
- **Gülseren D**, Kwock JM, Patterson JW. A case of combined desmoplastic trichoepithelioma and compound melanocytic nevus. *J Cutan Pathol.* 2017 May 16.
- **Gülseren D**, Süzük-Yıldız S, Çelebi B, Kılıç S. Evaluation of clinical and serological findings for diagnosis of cutaneous anthrax infection after an outbreak. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Feb 2:1-5.
- **Gülseren D**, Hapa A, Ersoy-Evans S, Elçin G, Karaduman A. Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A

prospective study with patch testing. *Int J Dermatol.* 2017 Mar;56(3):302-306.

- Elcin G, **Gülseren D**, Bayraktar M, Gunalp S, Gurgan T. Autoimmune estrogen dermatitis in an infertile female. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016 Nov 2:1-4.
- **Gülseren D**, Sahin EB, Bozdogan O, Artuz F. An avoidable adverse drug reaction: Nicolau syndrome. *Int Wound J.* 2016 Sep 9.
- **Gülseren D**, Arzberger E, Cerroni L, Hofmann-Wellenhof R, Richtig E. Reflectance confocal microscopy and dermatopathologic findings of cutaneous argyria after colloidal silver ingestion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Aug 16.
- **Gülseren D**, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and Helicobacter Pylori infection. *Clin Oral Investig.* 2016 Jan 6.
- **Gülseren D**, Elcin G, Karaduman A, Hapa A, Ersoy-Evans S, Erkin G, Atakan N, Akan T. A Retrospective Analysis of the Effectiveness of Desensitization Phototherapy in Patients with Polymorphic Light Eruption. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 1-6
- **Gülseren D**, Hapa A, Karaduman A, Atakan N, Gokoz O. What is your diagnosis: Calciphylaxis. *Türkderm* 2012; 46: 226-227.