

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SEBOREİK KERATOZ TANILI
HASTALARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK RİSKLİ
HUMAN PAPİLLOMA VİRUS VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM GELİNER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ŞENİZ ERGİN

DENİZLİ 2009

Doç.Dr. Şeniz ERGİN danışmanlığında Dr. Özlem GELİNER tarafından yapılan "Sebeoreik Keratoz Hastalıklarında Düşük ve Yüksek Riskli HPV Varlığının Araştırılması" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç.Dr. Berna SANLI ERDOĞAN

ÜYE Doç.Dr.Şeniz ERGİN

ÜYE Yrd.Doç.Dr.M.Levent TAŞLI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

16.10.2016
Doç.Dr. Zeynep Arslan
Dekan
T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Seboreik keratoz	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Klinik	7
2.1.5. Histopatoloji	8
2.1.6. Ayırıcı tanı	10
2.1.7. Tedavi	11
2.1.8. Prognoz	13
2.2. HPV	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
4. BULGULAR	23
4.1. Seboreik keratoz tanılı hastalar ve kontrol grubunun tanımlayıcı bulguları	23
4.2. Seboreik keratoz tanılı hastalar ve kontrol grubunun HPV sonuçları	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	56
7. ÖZET	59
8. YABANCI DİL ÖZETİ	61
9. KAYNAKLAR	63

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Genital dışı yerleşimli SK olgusunun histopatolojik görüntüsü	23
Şekil-2: Genital yerleşimli SK olgusunun histopatolojik görüntüsü	23
Şekil-3: Verruka anogenitalis olgusunun histopatolojik görüntüsü	24
Şekil-4: Hasta gruplarının yaşa göre dağılımı	26
Şekil-5: Gövde yerleşimli SK olgusu	28
Şekil-6: Yüz yerleşimli SK olgusu	28
Şekil-7: Solid tip SK olgusu	30
Şekil-8: Melanoakantom olgusu	31
Şekil-9: Genital yerleşimli düşük riskli HPV (+) SK olgusu	34
Şekil-10: Genital yerleşimli HPV (-) SK olgusu	34
Şekil-11: Verruka anogenitalis olgusu	35
Şekil-12: İn situ hibridizasyon ile düşük risk HPV (+) verruka anogenitalis olgusu	35
Şekil-13: İn situ hibridizasyon ile yüksek risk HPV (+) verruka anogenitalis olgusu	36
Şekil-14: İn situ hibridizasyon ile düşük risk HPV (+) genital yerleşimli SK olgusu	36

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1: Seboreik keratoz ve verrukaların özelliklerinin karşılaştırılması	16
Tablo-2: Lezyon sayılarının gruplandırılması	18
Tablo-3: Lezyonların lokalizasyona göre gruplandırılması	18
Tablo-4: Seboreik keratoz klinik tiplerinin gruplandırılması	18
Tablo-5: Hastalık sürelerinin gruplandırılması	19
Tablo-6: Doku takip işlemi	20
Tablo-7: Seboreik keratozlu ve verruka anogenitalisli hastaların cinsiyete göre dağılımı	25
Tablo-8: Seboreik keratozlu ve verruka anogenitalisli hastaların yaş ortalamaları	25
Tablo-9: Genital ve genital dışı yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalis gruplarının hasta yaşı ile ilişkisi	26
Tablo-10: Hasta gruplarının lezyon sayısına göre dağılımı	27
Tablo-11: Lezyon sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı	27
Tablo-12: Çeşitli vücut bölgelerinde lezyon sayılarına göre hastaların dağılımı	28
Tablo-13: Lezyonların, hasta yaşlarına göre vücut bölgelerinde dağılımı	29
Tablo-14: Lezyon sayılarının hastalık sürelerine göre dağılımı	29
Tablo-15: Genital ve genital dışı yerleşimli seboreik keratozlu hastaların hastalık sürelerine göre dağılımı	29
Tablo-16: Fitzpatrick deri tipinin lezyon sayılarına göre dağılımı	30
Tablo-17: Genital yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalisin şüpheli cinsel temas öyküsüyle ilişkisi	31
Tablo-18: Genital yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalis tanılı hastaların daha önce aldıkları tedaviler	32
Tablo-19: Genital dışı yerleşimli seboreik keratoz, genital yerleşimli seboreik keratoz ve verruka anogenitalisli hastaların düşük ve yüksek riskli HPV varlığı açısından gruplandırılması	33
Tablo-20: Genital yerleşimli seboreik keratoz ve verruka anogenitalisli hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	37

KISALTMALAR

SK:	Seboreik keratoz
HPV:	Human papilloma virus
FGFR3:	Fibroblast Growth Faktör Reseptör 3
UV:	Ultraviyole
PIK3CA:	Fosfotidilinositol 3 kinaz
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
RNA:	Ribonükleik Asit
HSV:	Herpes simpleks virus
EGF:	Epidermal growth faktör
TGF- α :	Transforming growth faktör alfa
CO ₂ :	Karbondioksit
Er:YAG:	Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet
PCR:	Polymerase Chain Reaction
AIDS:	Edinsel immun yetmezlik sendromu
SD:	Standart deviasyon

GİRİŞ

Seboreik keratoz (SK), epidermal keratinositlerin proliferasyonu sonucu oluşan, sık görülen, edinsel, benign bir deri tümördür (1-5).

Klinikte keskin sınırlı, oval, sarı veya kahverengi, verrüköz papül ya da plaklar şeklinde izlenir (1-5). En sık gövde ve yüze yerleşmekle birlikte, mukozalar, palmar ve plantar bölgeler dışında kalan, kıl follikülü içeren deride görülür (1,2,6).

SK, genellikle 30 yaşın üzerinde ortaya çıkar. Görülme sıklığı ve sayısı yaşla birlikte artmaktadır (1,2,7).

SK'un histopatolojik incelemesinde klinik özellikleri ile paralel olarak, tabanı komşu epidermisten çıkıntılı düz bir hat oluşturacak şekilde tümöral lezyonlara rastlanır. Hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz ana bulgularıdır. Akantotik epidermiste skuamöz ve bazaloid hücreler bulunur (7-9).

SK'un etiyojisi bilinmemektedir. Etiyojide ailesel ve genetik faktörler, ultraviyole, viral etkenler, maligniteler, epidermal büyüme faktörleri, inflamatuvar deri hastalıkları, gebelik ve pitrosporum ovale üzerinde durulmasına karşın kesinlik kazanmamıştır.

Human papillomavirusler (HPV), çift sarmallı, sirküler DNA içeren virüslerdir. HPV'lerin keratinositleri enfekte etmesi sonucu deride verruka klinik tipleri oluşur. Verrukalar, keskin sınırlı, deri renginde veya biraz daha koyu renkli, verrüköz papüller şeklinde seyreder. Histopatolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ile birlikte koilositoz izlenir (10-12).

Genital bölgede yerleşen verruka anogenitalis, benign lezyonlara neden olan düşük riskli HPV tipleri ve malign lezyonlara neden olan yüksek riskli HPV tipleri ile oluşabilir. HPV tip 6 ve 11 düşük riskli grubu oluştururken; HPV tip 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74 yüksek riskli grubu oluşturur (12).

SK ve verrukalar arasında görülen benzer klinik ve histopatolojik bulgular, SK etiyojisinde, verrukalarda olduğu gibi HPV'lerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, dermatoloji polikliniğine başvuran genital ve genital dışı yerleşimli SK'u olan hastalarda, düşük (Tip 6, 11) ve yüksek riskli (Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66) HPV varlığının araştırılmasıdır. Bu araştırma ile, SK lezyonlarının yerleşim yerinin, HPV varlığı açısından etiyojiye etkisi incelenmesi planlanmıştır. Ayrıca, çalışmada genital yerleşimli SK grubu ile kontrol grubu olarak alınan verruka anogenitalisli hastaların düşük ve yüksek riskli HPV varlığı açısından karşılaştırılması planlanmıştır. Bu şekilde, genital bölgede yerleşebilen bu iki hastalıkta düşük ve yüksek riskli HPV'ün etkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. SEBOREİK KERATOZ

2.1.1. TANIM

Seboreik keratoz (SK); epidermal keratinositlerden köken alan, edinsel olarak ortaya çıkan, sık karşılaşılan benign bir deri tümörüdür. Klinik olarak keskin sınırlı, sarı-kahverengi, düz veya verrüköz yüzeyle, papül ya da plaklar şeklinde izlenir. Senil verruka, senil keratoz, seboreik verruka, bazal hücreli papilloma, bazal hücreli akantom, benign keratoakantom olarak da adlandırılmaktadır (1-5).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

SK en sık görülen benign epitelyal tümördür. Otuz yaş ve üstündeki kişilerde daha sık gelişir. Kişilerin hayatları boyunca en az bir tane SK gelişmektedir (1). SK görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. SK, beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Siyah ırkta nadir görülmesine karşın, bir SK varyantı olan dermatosis papülloza nigra, bu ırkta daha sıktır. Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Yaşla birlikte lezyonların sayısı ve boyutu artmaktadır (6).

2.1.3. ETİYOLOJİ

SK'un etiyolojisi bilinmemekle birlikte oluşumunda bazı faktörler üzerinde durulmaktadır.

I- GENETİK

Çok sayıda SK gelişen hastalar, sıklıkla, pozitif aile hikayesine sahiptir. Bu durum genetik yatkınlığa işaret etmektedir (1). Otozomal dominant kalıtımla geçtiği düşünülmektedir (2). İzole vaka raporlarında aile hikayesi olanlarda SK'un daha genç yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir (6).

SK lezyonlarında bazı genlerde mutasyonlar saptanmıştır. İlk kez Fransız çalışma grubu, Fibroblast Growth Faktör Reseptör 3 (FGFR3) genindeki mutasyonun, SK'un oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermiştir (13). Daha sonra Hafner ve ark.'ları SK'lu olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarda FGFR3 ve Fosfotidilinositol 3 Kinaz (PIK3CA) genlerinde mutasyonlar saptamışlardır (14,15,16). Erken yaşta, çok sayıda SK'u olan Alman bir ailede yapılan çalışmada ise sporadik tümörlere benzer şekilde FGFR3 ve PIK3CA genlerinde mutasyon saptanmıştır (17).

II- ULTRAVİYOLE

Ultraviyolenin SK gelişimindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Tropikal iklimlerde yaşayanlarda daha sık, daha genç yaşta ve büyük lezyonların görülmesi, etiolojide güneş ışınlarının etkili olduğunu düşündürmekle birlikte, giysilerin örttüğü, güneş görmeyen bölgelerde, daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2).

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, güneş gören alanlarda gelişen SK lezyonlarının, güneşten korunan bölgelerde gelişenlere göre daha büyük oldukları saptanmıştır. Bu çalışmada, en sık gövdede SK saptanmasına karşın, güneş gören yüz ve ekstremitelerin yüzey ölçümü tüm vücut yüzeyine oranlandığında, bu bölgelerde SK'un daha yoğunlaştığı görülmüştür (18). Kore'de yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (19). Hollanda'da yapılan çalışmada ise; ultraviyole, SK gelişiminde etkili bulunmamıştır (20).

III- HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

SK, klinik olarak verrukaya benzer şekilde verrüköz papüllerle seyrederek (1-5). Verrukaların travmaya uğrayan alanda çizgisel olarak seyreden formu, SK'un lineer tipine benzemektedir (21). Verrukalarda olduğu gibi küçük SK lezyonları da kendiliğinden gerileyebilir. Verrukaya benzer şekilde immün sistemi baskılı hastalarda aniden, yaygın ve çok sayıda SK lezyonu ortaya çıkabilir (2). Dikkatli histopatolojik incelemeyle SK da verrukada görülen fokal koilositoz izlenebilir (8). SK ve verrukalar arasında tüm bu klinik ve histopatolojik benzerlikler, SK

etiyojisinde verrukalarda olduğu gibi Human Papilloma Virüslerin (HPV) rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

IV- HERPES SİMPEKS VİRUS (HSV)

Transplantasyon hastalarında SK, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz, atipik skuamöz proliferasyonlar gibi kaposi sarkomu dışı cilt lezyonlarında HSV DNA'sı saptanmıştır (22).

V- MALİGNİTELER VE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Kısa süre içerisinde çok sayıda SK gelişimi, iç organ maligniteleri ile ilişkili olabilir. Paraneoplastik sendromun bir parçası olarak değerlendirilen bu durum '*Leser-Trelat*' belirtisi olarak bilinir. En sık, mide adenokarsinomu ile ilişkilidir. Bunun dışında kolon, meme, prostat, akciğer, uterus, over adenokarsinomları, lenfoma, myeloid lösemi, malign melanom, skuamöz hücreli karsinom, mikozis fungoides, Sezary sendromu, nörofibrosarkom, hepatom, osteojenik sarkom ile birlikteliği bildirilmiştir (1,2,4,6).

Leser-Trelat belirtisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kanser hücrelerinden salgılandığı düşünölen büyüme faktörleri sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ellis ve ark., kutanöz melanom, akantozis nigrikans ve Leser Trelat belirtisi olan bir vakada artmış epidermal growth faktör (EGF) reseptör ve üriener transforming growth faktör alfa (TGF- α) seviyeleri saptamışlardır. Melanom eksizyonundan sonra TGF- α ve EGF reseptör seviyelerinin düştüğu görölmüştür (23). Yapılan bir çalışmada büyüme dönemindeki SK'ların bazal ve spinöz tabakalarındaki EGF reseptörlerinin arttığı bulunmuştur. Bu artış, özellikle sık görölen akantotik, hiperkeratotik ve retiküle tiplerde daha belirgindir. Bununla birlikte tam farklılaşmış çekirdeksiz keratinize hücrelerde EGF reseptörü saptanmamıştır (24).

SK; akantozis nigrikans, akrokordon, palmoplantar hiperkeratoz ve oral papillom gibi diğer paraneoplastik dermatozlarla birlikte bulunabilir (1,6,25). SK

kliniğinin tümörün tedavisiyle gerilerken, rekürrensiyle tekrar ettiği görülmüştür. SK ve maligniteler yaşlılarda sık görüldüğü için bu birliktelik tartışmalıdır (1,2,4,6).

VI- İNFLAMATUVAR DERİ HASTALIKLARI

İnflamatuvar kutanöz hastalıkların seyri sırasında SK'ların sayısında hızlı bir artış meydana gelebilir. İnflamatuvar dermatoz özellikle SK'ların bulunduğu bölgelerde yer alır. Eruptif SK olarak adlandırılan bu tablo, eritrodermiye yol açan inflamatuvar dermatozlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların tedavisiyle birlikte SK'ların da gerilediği görülür (1,26).

VII- GEBELİK

Gebelik sırasında SK sayı ve büyüklüğünde artış meydana gelebilir. Gebeliğin sonlanmasıyla lezyonlar geriler (2). Gebelerde ve seks steroid hormon tedavisi alan hastalarda, büyüyen SK lezyonlarının suprabazal keratinositlerindeki EGF reseptör konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır (27).

VIII- MELANOSİT HİPERPLAZİSİ

SK'da melanosit hiperplazisi sık olarak izlenmektedir. Melanositlerin veya melanosit kaynaklı büyüme faktörlerinin SK gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Yine de aralarındaki ilişki tam açıklığa kavuşmamıştır (1).

IX- PİTROSPORUM OVALE

SK'un rutin histopatolojik kesitlerinde pitrosporom saptanması araştırmacıları SK ile pitrosporom birlikteliğini araştırmaya yöneltmiştir. Borenstein ve ark. yaptıkları çalışmada, SK hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda pitrosporom saptamışlardır (28).

2.1.4. KLİNİK

SK lezyonları; keskin sınırlı, deriden kabarık, deriye yapıştırılmış izlenimi veren papül ya da plaklar şeklindedir (7). Lezyonların çapı tipik olarak 0.5-1 cm arasında değişmekle birlikte birkaç mm'den 5-10 cm'ye kadar olabilir (6,7). Lezyonlar deri renginde, beyaz, gri, kirli sarı, kahverengi, siyah gibi oldukça değişik renklerde. Yüzeyleri verrüköz, papillomatöz veya düzgündür. Bazen yüzeyinde fissürler de bulunabilir. Lezyonun yüzeyini kaplayan hiperkeratoz zaman zaman dökülüp, sonra yeniden oluşabilir. Bazı lezyonlar yağlı ve parlak görünümündedir. SK'ların yüzeyinde siyah nokta tarzında dikkat çeken folliküler tıkaçlar ve keratin kistleri görülebilir. Tıkaçlar çok büyük olduğunda serebriform yüzey oluşturur. Tipik olarak yuvarlak veya oval, bazen düzensiz şekilli veya pedinküledir. Genellikle açık renkli yassı papüller şeklinde başlar ve zaman içinde rengi koyulaşır, genişler ve kabarıklaşır. Genellikle belirli boyuta ulaştıktan sonra uzun yıllar değişmeden kalır (1-7).

SK mukozalar, palmar ve plantar bölgeler hariç vücudun her yerinde bulunabilir. En sık gövde ve yüze yerleşir. Çoğunlukla birden fazla sayıda, bazen tek olarak bulunur. Gövdede çok sayıda bulduklarında 'çam ağacı' görünümüne benzer şekilde deri kıvrımlarının uzun eksenine paralel olarak yerleşir (1,6,7).

SK çoğu zaman subjektif yakınmaya yol açmaksızın seyretmekle birlikte, bazen hafif kaşıntı da olabilir (1-7). Travmaya uğradıkları zaman ağrı, kanama, kızarıklık olabilir. Lezyonun etrafında inflamatuvar bir halka bulunabilir. Dış kulak ve göz kapağına yerleşen lezyonlar çok büyüdüklerinde duyma ve görme fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (6).

SK'un kesin bir klinik sınıflaması olmamakla birlikte dört farklı klinik tip tanımlanmıştır. Bunlar; solid, yassı, melanoakantom ve irrite tiptir (1,7).

Solid tip, klasik SK lezyonlarıdır. Klinik olarak; keskin sınırlı, deriden kabarık, verrüköz yüzeyli, plaklar şeklindedir. Tek tip bazaloid hücrelerden oluşur. Keratin kistleri genellikle belirgindir (1).

Yassı tip; düz yüzeyle, açık kahverengi, deriden hafif kabarık düzensiz sınırlı plaklar şeklindedir. Özellikle yüzde yerleşir. Ayrı bir klinik tip mi yoksa başlangıç lezyonu mu olduğu tartışmalıdır (6,7).

Melanoakantom, pigmente SK olarak da adlandırılmaktadır. Koyu kahverengi veya siyah renktedir. Pigmentasyon bölgedeki melanositlerin aşırı melanin sentezleyerek bunu keratinositlere iletmesi ve sonuçta keratinosit sitoplazmasında bol miktarda melanin bulunmasıyla ilişkilidir. Malign melanom ve pigmente bazal hücreli karsinomla karışabilmesi açısından önemlidir (1,7,8).

İrrite tip SK lezyonlarında ekzematöz değişiklikler görülür. Genellikle kaşıntı benzeri travma sonrası oluşur. Lezyonlar eritemli, duyarlı, sulantılı hal alır (1,7).

2.1.5. HİSTOPATOLOJİ

SK'un histopatolojik incelemesinde, klinik özellikler ile paralel olarak, tabanı komşu epidermisten çıkıntılı düz bir hat oluşturacak şekilde tümöral lezyonlara rastlanır. Hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz ana bulgulardır. Akantoz sonucu tümör yukarı ve yanlara doğru büyür. Altta ise normal epidermisten ince bir çizgiyle ayrılır. Lezyonlarda keratin ve yalancı keratin kistleride sıklıkla bulunur. Keratin kistleri intraepidermal olarak oluşur ve lezyon yüzeyine ulaşan transepidermal kanal oluşturur. Yalancı keratin kistleri keratinin aşağı doğru uzanmasıyla oluşur ve üzerini örten stratum korneumla ilişkilidir. Kistler, ortokeratin globüllerinin kaynaşmasından oluşurlar (2,6,8,9).

Akantotik epidermiste skuamoz ve bazaloid olarak adlandırılan 2 tip hücre bulunur. Skuamoz hücreler, normal epidermiste izlenen hücrelere benzerler. Bazaloid hücreler ise iri ve hiperkromatik nükleuslu küçük hücrelerdir. Keratinositler hücresel atipi göstermez (2,6,8,9).

SK'un 6 tane farklı histolojik alt tipi bulunur. Aynı lezyonda sıklıkla birden fazla tip bulunur.

1- Akantotik SK: En sık rastlanan SK tipidir. Akantoz çok belirgin olup, epidermis ileri derecede kalınlaşmıştır. Hiperkeratoz ve papillomatoz hafiftir. Bazaloid hücreler skuamöz tipe göre daha fazladır. Keratin kistleri ve yalancı keratin kistleri sıkça bulunur. Lezyonların %30'unda melanosit proliferasyonu ve hiperpigmentasyon bulunur. Melanin çoğunlukla dermoepidermal sınırdaki bulunan keratinositlerdedir. Dermiste mononükleer inflamatuvar infiltrasyon sıklıkla bulunur. Bu infiltrasyon likenoid veya ekzematöz tiptedir. Likenoid patternde bazal hücre tabakasında bant tarzında infiltrat izlenir. Ekzematöz patternde ise spongiyoza neden olan egzozitoz vardır (2,6,8).

Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde akantotik tip SK'daki bazaloid hücrelerin bazal hücreli karsinomdaki hücrelerle benzerlik göstermezken, normal epidermin bazal tabakasındaki hücrelerle benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ancak, bu bazaloid hücreler, epidermal bazal hücre tabakasındaki hücrelere göre daha az sayıda desmozom ve tonofilament içermektedir (8).

Normal epidermiste, immünoreaktif trombomodulin boyamasıyla, sadece spinöz tabakada boyanma izlenir. Akantotik tip SK'da ise tüm tabakalarda homojen boyanma görülür. Hiperkeratotik SK'da da normal epidermistekine benzer şekilde spinöz tabakada boyanma izlenir. Bu farklılık, her iki tipin farklı orjinlere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (29).

2- Hiperkeratotik SK: Dijitat veya papillomatöz tip olarak da adlandırılır. Akantoz, akantotik tip kadar fazla değilken, papillomatoz ve hiperkeratoz çok belirgindir. Epidermis ile çevrili parmaklı uzantılar kilise çanına benzemektedir. Epidermiste skuamöz tipte hücreler çoğunlukla olmakla birlikte küçük kümeler halinde bazaloid hücreler de görülebilmektedir. Kural olarak, fazla miktarda melanin bulunmaz. Yalancı keratin kistleri seyrekdir (2,6,8).

3- Adenoid SK: Retiküle tip olarak da adlandırılır. Epidermal hücrelerden oluşan çok sayıda ince uzantılar epidermisten dermise doğru uzanırlar. Çoğu uzantı sadece iki sıra bazaloid hücreden oluşur. Genellikle, belirgin hiperpigmentasyon izlenir. Keratin ve yalancı keratin kistleri bulunmaz. Adenoid tip SK, klinik ve histolojik olarak solar lentigoya benzer. Solar lentigoya ait bir lezyon da pigmente

bazaloid hücrelerin dermise olan uzantılarının artışı sonucu adenoid tip SK a dönüşebilir (2,6,8).

4- Klonal SK: Epidermis içinde net sınırlı, gevşek şekilde paketlenmiş hücre adacıkları içerir. Bu adacıklardaki hücrelerin çekirdekleri küçük ve koyu boyanmaktadır. Keratinositler arasında interselüler köprüler sadece birkaç alanda izlenmektedir. Bu histolojik görünüm bazen Borst-Jadasshon intraepidermal epitelyoması ile karışabilir (8).

5- İrrite SK: Karakteristik olarak eozinofilik, yassı, skuamöz hücreler soğan kabuğuna benzer şekilde halkalar yaparak dizilmişlerdir. Bu görünüm skuamöz hücreli karsinomda izlenen keratin adacıklarına benzemekle birlikte SK'da halkalar daha küçük, çok sayıda ve daireseldir. Skuamöz hücreler, bazaloid hücrelerden sayıca fazladır. İrrite tip SK'da inflamasyon çok azdır veya yoktur (2,8).

İrrite tip SK'da izlenen halka şeklindeki yapılar bazaloid hücrelerin skuamöz hücrelere doğru aktivasyonu sonucu oluşur. Bu tek ve yüksek derecede tanısal özellik irritasyon sonucu oluşur. Aynı histolojik tablo invert foliküler keratozda da görülür. Ayrıca SK'ların kıl follikülünün infundubulumu ile birleşip bir kısmının bu hücrelerden oluştuğu gösterilmiştir. Bazı SK'larda vellüs tipi kıl kümeleri bulunmaktadır. Bu histolojik benzerliklerden dolayı invert folliküler keratozla SK aynı tablo olarak kabul edilmektedir (8).

6- Melanoakantom: Nadir görülen bir histolojik tipidir. Melanosit konsantrasyonu belirgin artmıştır. Melanositler, lezyonun bütün bölümlerinde bulunur. Bazen melanositler arasında iyi sınırlı bazaloid hücre kümeleri bulunabilir. Bu şiddetli pigmentasyon, melanositlerden keratinositlere melaninin transferinin engellenmesiyle açıklanır (2,8).

2.1.6 AYIRICI TANI

Yassı tip SK'ların ayırıcı tanısında; solar lentigo, efelid, verruka plana yer alır. Solid tip SK ayırıcı tanısında; verruka, epidermal nevüs, akrokordon, Bowen hastalığı, aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinom düşünülmelidir. Pigmente SK

ayırıcı tanısında ise malign melanom, melanositik nevüs ve pigmente bazal hücreli karsinom akla gelir (2-6).

2.1.7 TEDAVİ

SK, benign epitelyal neoplazmdır. Malignite riski taşımamaları ve epidermiste sınırlı olmaları nedeniyle tedavilerinde radikal davranmamak gerekir. Klinik olarak malignite şüphesi olan lezyonlarda eksizyon yapılmalıdır. Ayrıca, lezyonda irritasyon bulguları varsa ve hastayı kozmetik açıdan rahatsız ediyorsa aşağıda belirtilen tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (2,6)

I- KRYOTERAPİ

Sıvı azot (-195.8°C) kullanılarak yapılan bir tedavi şeklidir. Pamuk çubuk veya sprey şeklinde uygulanır (30). SK tedavisinde önemli bir seçenektir. Yassı tip SK'larda 5-10 sn yeterli iken, kalın lezyonlarda süre uzatılır veya ikinci donma halkası oluşturulur (31). Lezyonun çevresinde 1 mm'lik donma halkası oluşturulur. Lezyonların büyüklüğüne ve yerleşimine göre tek seansta birden fazla lezyon tedavi edilebilir. Rezidüel lezyon kaldığında veya rekürrens izlendiğinde tekrar tedavi yapılabilir. Tedavi sonrası postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon gelişebilir. Oluşan pigmentasyon genellikle geçici olmakla birlikte, koyu tenli bireylerde pigment değişiklikleri uzun süre kalarak hastaya rahatsızlık verebilir (32). Lezyonun kalınlığı, donma süresi ve tedavi sayısı tedavi sonuçlarını etkiler (33). Kriyoterapi uygulaması ile lezyonların yumuşatılması ve ardından kürete edilmesi diğer bir tedavi seçeneğidir. Yine de lezyonun fazla dondurulması ile küretaj mümkün olmayabilir (4).

II- ELEKTRODESİKKASYON

Elektrik akımı sonucu oluşan ısı enerjisiyle lezyonun tahrip edilmesidir (32). SK tedavisinde etkili diğer bir seçenektir. Elektrodeseikasyon tek başına veya küretaj ile uygulanabilir. Lezyonun kürete edilmesi elektrodeseikasyon öncesinde veya sonrasında olabilir (1). Tedavi sonrası hipertrofik veya atrofik skatris ile hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon oluşabilir (1,32).

III- KÜRETAJ

Küretaj özellikle ufak, yüzeysel, yumuşak kıvamdaki lezyonlarda uygulanır. Küretaj öncesinde lokal anestezi uygulanır. En sık kullanılan kaşık şekilli küret ve açık başlı delikli kürettir. Küretaj lezyon zemini ile tüm kenarlarda direnç gösteren normal dokuya ulaşmaya kadar devam eder. Lezyonu çevre dermisten ayırır. Elektrodessikasyon veya kriyoterapi ile yumuşama sağlandıktan sonra da küretaj uygulanabilir. Böylece tedavi başarısı da artmaktadır. Göz kapağı, burun gibi subkutan dokunun az olduğu bölgelerde ve deriye sıkı bir şekilde yapışık lezyonlarda küretaj mümkün olmayabilir. Tedavi sonrası skatris oluşabilir (32).

IV- CERRAHİ EKSİZYON

Cerrahi eksizyon bistüri veya “punch” kullanılarak lezyonun kesilerek çıkarılmasıdır. Tedavi öncesinde lokal anestezi kullanılır. “Shave” biyopside lezyon deri yüzeyine paralel pozisyonda bistüri ile kesilir. İşlem sonrasında oluşan kanamalı yüzey kimyasal koterizan veya elektrokoter aracılığıyla kontrol altına alınır. Fuziform biyopside deri çizgilerine paralel elips alan subkutan dokuya ulaşacak şekilde eksize edilir. Sonrasında iki kenar karşılıklı gelecek şekilde sütüre edilir. “Punch” biyopside ise sıklıkla 4 mm veya 6 mm çaplı “punch”lar yardımıyla lezyonun tamamı veya bir kısmı çıkarılır. İşlem sonrası sütür konabileceği gibi sütürsüz da iyileşmeye bırakılabilir. Cerrahi eksizyon sonrası çıkarılan lezyondan histopatolojik inceleme yapılabilir. Özellikle SK tanısının kesin olmadığı ve malignite şüphesi olan lezyonların histopatolojik inceleme amacıyla çıkarılması önerilir. Skatris gelişimi sıktır (1,32).

V- LAZER

SK tedavisinde kullanılan bir diğer yöntem ablatif lazerdir. Bu amaçla karbondioksit (CO₂) lazer ve Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Er:YAG) lazer kullanılmaktadır. CO₂ lazerle, 1 msn’ de kısa atımlarla, her geçişte deri yüzeyinden 30-50 milimikron kalınlığında, deri kaldırarak lezyonlu doku tahrip edilir. Yan etki olarak; ağrı, ödem, uzamış eritem, pigmentasyon bozuklukları, skatris formasyonu ve enfeksiyon görülebilir (32,34). Er:YAG lazerde ise her geçişte deri yüzeyinden 2-

5 milimikron kalınlığında doku ayrılması olur. CO₂ lazere göre daha az ağrılı, komplikasyon riski daha düşük ve iyileşme daha hızlıdır (32,35). Alexandrite ve 532 nm diode lazer ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (36,37).

VI- VİTAMİN D₃

SK tedavisinde, topikal vitamin D₃ denenmiş ve etkili bulunmuştur. Üç ile 12 ay süreyle, günde bir veya iki kez uygulanma sonrası, hastaların 1/3'ünde tam veya tama yakın iyileşme izlenmiş, ancak 1/4'ünde yanıt alınamamıştır. Keratinositlerin apoptozunu sağlayarak etkili olduğu düşünülmektedir (38).

Yaygın SK'u olan hastalara, 1,25 hidroksivitamin D₃ tedavisi oral olarak iki farklı dozda verilmiştir. Yüksek doz (0.5 mikrogram/gün) kullanım ile 2 hafta sonra lezyonların renk ve keratozunda belirgin azalma izlenmiştir (39).

VII- TAZAROTEN

SK tedavisinde tazaroten denenmiştir. Günde 2 kez uygulama ile 15 hastanın 7'sinde iyileşme izlenmiş, ancak yüksek oranda iritasyon görülmüştür (33).

VIII- KERATOLİTİK TEDAVİ

Hiperkeratotik SK lezyonlarına oklüzyon şeklinde topikal %50 üre kullanılmış, 6 hafta sonunda lezyonların kalınlığında belirgin azalma izlenmiştir (40).

2.1.8 PROGNOZ

SK, benign deri tümörüdür. Lezyonlar, kendiliğinden gerilemezken, zamanla büyüyüp kalınlaşabilir. Lezyonlar, çıkarıldıktan sonra lokal rekürrens görülebilir. Rekürrense neden olan faktörler bilinmemektedir. Çok sayıda lezyonun çıkarılmasından sonra bile, ilerleyen yaşla, yeni lezyonların çıkabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır (6).

Literatürde, SK üzerinden gelişen malign deri tümörleri vaka bildirileri şeklinde rapor edilmektedir. En sık bazal hücreli karsinom olmak üzere, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, skuamöz hücreli karsinoma in situ, melanositik nevus, solar keratoz, solar lentigo, keratoakantom, trikilemmoma ve ekrin porokarsinomla ilişkili bulunmuştur (41). Bu tümörlerin direkt SK'dan mı geliştiği yoksa rastlansal bir birliktelik mi olduğu bilinmemektedir (6). 'Collision' teoriye göre benign ve malign tümörler aynı zamanda farklı mekanizmalarla oluşabilir. Bu teori, birlikte görülmelerinin nedenini açıklayabilir (2).

2.2. HPV

Papillomavirusler zarfsız, 55 nm boyutunda, çift sarmallı sirküler DNA içeren virüslerdir. Virüsün kapsidi 2 viral proteinden oluşur. Major yapısal protein olan L1 toplam viron proteinin %95'ini oluştururken, minör yapısal protein olan L2 %5'ini oluşturur. Vironu oluşturmak için 72 kapsomer ikozahedral simetride bir araya gelir. Virüs kapsidi, viral DNA'yi çevreleyerek parçalanmaya karşı korur. Ayrıca, kapsid hedef hücrelere bağlanmayı sağlar. Paketlenmiş viral DNA, hücresel histonlarla birleşerek kromozomu oluşturur. HPV genomu düzenleyici, erken ve geç olmak üzere 3 bölgeden oluşur. Düzenleyici bölge, virüs DNA'sinin replikasyonunda görevli genleri içerir. Geç bölge, viral kapsid proteinlerini oluşturan genleri içerirken, erken bölge diğer genleri içerir (10-12).

Papilloma virusler, yüksek oranda konağa özgüdür. Yaşam döngülerini tam olarak farklılaşmış skuamöz epitelde gerçekleştirirler. Deride abrazyon veya travma olduğunda virus, bazal tabakaya ulaşır. Virus proliferen olan bazal epitelyal hücrelere girdikten sonra aktif enfeksiyon oluşur. Virusun epitelyal hücrenin hangi reseptörüne bağlandığı bilinmemektedir. Fakat bağlanma L1 major kapsid proteini ve hücre yüzey heparan sülfat varlığıyla gerçekleşmektedir. Virüs hücreye bağlandıktan sonra L2 minör kapsid protein virüsün girişi arttırarak enfeksiyonun gelişmesine neden olur. Bunu takiben, viral DNA, bazal hücrenin nükleusunda replike olur. Enfekte bazal hücreler bölünürken, bir kısmı hücre yüzeyine doğru göç eder bir kısmı ise orada kalarak uzun süreli enfeksiyona yol açar. Enfeksiyonu takiben, ilk olarak transkripsiyon ve replikasyon kontrolünü sağlayan genler E1 ve E2 üretilir. E5, E6 ve E7 proteinleri viral replikasyonu uyararak HPV genomunun

sayısını arttırır. Viral genomlarla L1 ve L2 kapsid proteinlerinin birleşmesiyle enfeksiyöz vironlar oluşur (10-12).

DNA zincirlerindeki farklılığa göre 100'ün üzerinde HPV tipi tanımlanmıştır (42). İki HPV tipinin L1 genlerinde en az % 90 benzerlik varsa aynı tip olarak kabul edilir (10). HPV tipleri, lokalizasyon, histopatoloji ve biyolojiye göre kutanöz, genital–mukozal ve epidermodisplazya verrusiformis olmak üzere 3 kategoride incelenir. Bazı HPV tipleri malign potansiyele sahiptir. Genital bölgede yerleşen verruka anogenitalis benign lezyonlara neden olan düşük riskli HPV tipleri ve malign lezyonlara neden olan yüksek riskli HPV tiplerinden oluşur. HPV tip 6 ve 11 düşük riskli grubu oluştururken; HPV tip 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74 premalign intraepitelyal neoplaziler ile serviks, vajina, vulva, anüs ve penis bölgesinde görülen malignitelerle ilişkili yüksek riskli grubu oluşturur (12).

HPV'lerin neden olduğu verrukaların histopatolojisinde; epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz gözlenir. Granüler tabaka içinde ve altında keratinositlerde vakuolizasyon bulunur. Uzamış reteler, verrukların merkezine doğru yönelim gösterir. Dermal kapiller genişlemiş ve tromboze olabilir. Hafif derecede yüzeysel lenfosit infiltrasyonu bulunur. Koilositik hücreler, HPV enfeksiyonlarının karakteristik histopatolojik bulgusudur. Bu hücreler, piknotik, eksantrik çekirdek ve çekirdeğin etrafında açık renk hale içerirler (11,43).

HPV DNA'nın tesbiti için moleküler yöntemler kullanılabilir. Spesifik ve duyarlı yöntemlerdir. Latent enfeksiyonlar belirlenebilir. İn situ hibridizasyon, DNA veya RNA'nın spesifik serilerinin belirlenmesini sağlayan nükleik asit hibridizasyon tekniğidir. Radyoizotop ya da biyotinle işaretlenmiş probalar kullanılır. HPV DNA saptanması için altın standart “Southern Blot” tekniğidir. Uygulanması zordur ve uzun zamanda sonuç alınır. Bir diğer metod ise ticari olarak da bulunan sıvı DNA/RNA hibridizasyon testidir. Bu yöntemle, düşük ve yüksek riskli HPV tipleri tesbit edilir. Çoğu araştırmalarda, HPV DNA saptanması için *Polymerase Chain Reaction* (PCR) kullanılır. Bu yöntemle, erken lezyonlarda, HPV tesbit edilirken geç lezyonlarda tesbit edilemeyebilir (10,11,43).

HPV'lerin neden olduğu verrukalar, SK ile klinik ve histopatolojik olarak benzemektedir. Bu nedenle SK etiyolojisinde HPV'lerin rol oynayabileceğini düşünölmektedir.

SK ve verrukaların klinik ve histolojik özellikleri aşğıdaki tabloda karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

Tablo- 1: Seboreik keratoz ve verrukaların özelliklerinin karşılaştırılması (1-3,6,8,10,11,43)

	Seboreik keratoz	Verruka
Etiyoloji	Multifaktöriyal, viral?	HPV
Görölme yaşı	Orta yaş ve üstü	Çocuk ve gençler
Klinik özellik	Pigmente, hiperkeratozik	Deri renginde, hiperkeratozik, noktasal tromboze damarlar, deri çizgilerinde kayıp
Lokalizasyon	Yüz, gövde	El ve ayak parmakları, diz, dirsekler
Sayı	Tek veya birden fazla	Genellikle çok sayıda
Histopatoloji	Hiperkeratoz, akantoz papillomatoz	Hiperkeratoz, akantoz, papillomatoz, koilosit
Bulaş	Yok kabul edilir	Var

GEREÇ VE YÖNTEMLER

‘Seboreik keratoz tanılı hastalarda düşük ve yüksek riskli human papilloma virus varlığının araştırılması’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmamız 01.05.2008-01.05.2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik, dermoskobik ve histopatolojik bulgularla seboreik keratoz (SK) tanısı konmuş hasta grubu ile klinik ve histopatolojik olarak verruka anogenitalis tanısı almış kontrol grubundan oluşmaktadır. SK hastalarında genital yerleşimli ile genital dışı yerleşimli hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmamıza, 23 genital yerleşimli ile 31 genital dışı yerleşimli olmak üzere SK’u olan toplam 54 hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise 31 verruka anogenitalis olgusu alındı. Gruplardaki hastaların yaş ve cinsiyetlerinin seçiminde bir oran gözetilmemiştir. Olguların %92.9’u Denizli’de yaşamaktadır.

Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ dolduruldu ve imzalatıldı.

Epidermodisplazya verrüsiformis tanılı, AIDS tanısı alan, organ transplantasyonu yapılmış, hematolojik malignitesi olan, kemoterapi alan ve trombositopenisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

SK ve verruka anogenitalis grubundaki hastalar yaş, cinsiyet, meslek, yakınmasına yönelik tedavisi, eşlik eden dermatolojik ve sistemik hastalık yönünden sorgulandı. Ayrıca, hastaların soygeçmişine yönelik ailelerinde SK, verruka ve epidermodisplazya verrüsiformis ile eşlerinde SK ve verruka öyküsü sorgulandı.

SK tanılı hastalarda güneşe duyarlılık saptamak amacıyla Fitzpatrick deri fototipi kaydedildi.

Genital yerleşimli SK ve verruka anogenitalisli hastalarda şüpheli cinsel temas olup olmadığı ve cinsel temas sırasında düzenli kondom kullanıp kullanılmadığı sorgulandı.

Dermatolojik muayenede lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve klinik tipi kaydedildi.

Hastaların lezyonlarının sayısı aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Tablo-2).

Tablo-2: Lezyon sayılarının gruplandırılması

Grup 1. 10 ve daha az
Grup 2. 10'dan fazla

Hastaların lezyonlarının lokalizasyonu aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Tablo-3).

Tablo-3: Lezyonların lokalizasyona göre gruplandırılması

Grup 1. Yüz ve boyun
Grup 2. Ekstremiteler
Grup 3. Gövde
Grup 4. Genital bölge

SK klinik tipi aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Tablo-4).

Tablo-4: Seboreik keratoz klinik tiplerinin gruplandırılması

Grup 1. Yassı
Grup 2. Solid
Grup 3. Melanoakantom
Grup 4. İrrite

Hastalık süreleri de değerlendirilmiş ve aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Hastalık sürelerinin gruplandırılması

Grup 1. 5 yıl ve daha az
Grup 2. 5 yıldan fazla

Çalışmaya alınan hastalarda, klinik ve yerleşim yeri açısından uygun lezyon biyopsi açısından seçilerek işaretlendi. Hem genital hem de genital dışı yerleşimli SK'u olan hastalarda genital yerleşimli lezyon, biyopsi için seçildi. Hastaların işaretli lezyonu povidon iodin ile silindikten sonra işaretli alan beyazlaşınca kadar insülin enjektörüyle lidokain ile lokal anestezi yapıldı. 4 mm punch deriye dik açıyla tutularak saat yönünde çevrildi. Subkutan dokuya ulaştıktan sonra penset yardımıyla kaldırılan doku bistüri ile kesildi. Elde edilen deri biyopsi materyali %10'luk formalin ile fiske edilip incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi.

Hastaya biyopsi alınan bölgenin antiseptik solüsyon ile günlük pansumanın yapılması önerildi. Yara iyileşmesinin takibi ve biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından hasta 7-10 gün sonra polikliniğe çağırıldı. Ayrıca, hastalara tedavi yöntemleri anlatılarak uygun tedavi yöntemi önerildi.

Araştırmamızın laboratuvar çalışmaları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Biyopsi materyalleri aşağıdaki aşamalardan geçirilerek incelenmiştir.

1. Fiksasyon
2. Doku takip işlemi
3. Bloklama
4. Kesit alınması
5. Boyama
6. İn situ hibridizasyon işlemi
7. Mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmesi

1. Fiksasyon

Alınan biyopsi materyalleri fiksasyonun sağlanması için oda ısısında (20-25°C) %10'luk formalin içinde 12-16 saat bekletildi. Sonrasında dik eksenli boyuna ikiye bölünerek makroskopik diseksiyon yapıldı.

2. Doku takip işlemi

Fiksasyonu tamamlanmış biyopsi materyalleri doku takip kasetlerine alınarak otomatik doku takip cihazına (Shandon, England) yerleştirildi. Doku takip cihazında doku takip işlemi denilen bir dizi kimyasal solüsyondan geçirildi (Tablo-6).

Tablo-6: Doku takip işlemi

Aşamalar	Kimyasal solüsyon	Süre (saat)
1	%10'luk formalin	3
2	Alkol % 70	1
3	Alkol % 80	1
4	Alkol % 90	1
5	Absolu alkol	1
6	Absolu alkol	1
7	Absolu alkol	1
8	Ksilen	1
9	Ksilen	1.5
10	Ksilen	1.5
11	Parafin	1
12	Parafin	1
13	Parafin	1.5
14	Parafin	1.5

3. Bloklama

Doku takip işlemi sonrasında kasetteki dokular blok cihazında (Leica EG 1160, Germany) çelik kalıplar içerisine parafin dökülerek bloklandı. Dokular bloklama sonrasında buzdolabında (-5 ile -15 °C arası) dondurup kalıptan çıkarıldı.

4. Kesit Hazırlama

Dokular mikrotom (Leica RM 2255, Germany) cihazına yerleştirilerek 2-4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 35-45°C su banyosuna konulup ardından lam üzerine alındı. Lamalar etüvde (37-50°C) bekletilerek dokuların lama yapışması sağlandı. Hazırlanan kesitlerden iki tanesi in situ hibridizasyon incelemesi için, diğer iki adet seri kesit ise hematoksilin eosin ile boyanmak üzere ayrıldı.

5. Boyama

Hazırlanan lamalar 65°C etüvde 1 saat bekletildi. Sonrasında ksilende 4 kez 5'er dakika bekletilerek deparafinizasyon yapıldı. Hidrasyon işlemi için absolu alkolde 5 dakika, %95'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika bekletildi. Lam üzerindeki doku kesitleri hematoksilin-eozinle boyandı.

6. İn situ hibridizasyon

İn situ hibridizasyon yöntemiyle düşük ve yüksek risk HPV DNA'sının tespiti için HPV DNA probu (HPV Probe, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) ve proba uygun üretilmiş kullanıma hazır ISH kiti (ISH Blue Plus Detection Kit, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) kullanıldı. Bu amaçla, düşük risk için HPV II 6 prob (HPV 6, 11), yüksek riskli için HPV III 16 prob (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66) kullanıldı. Boyama tam otomatik immünohistokimya ve in situ hibridizasyon boyama cihazında (Benchmark LT, Ventana Medical Systems, Tucson, USA) yapıldı. Doku kesitlerinin tam otomatik immünohistokimya ve in situ hibridizasyon boyama cihazındaki işlemi bittikten sonra üzerindeki LCS isimli solüsyonu uzaklaştırmak için deterjanla yıkandı.

7. Mikroskopik incelemeye hazır hale getirme

Hematoksilin eosin ile boyanan ve in situ hibridizasyon işlemi yapılan kesitler %95 alkolde 5 dakika ve absolu alkolde 5 dakika bekletilerek dehidratasyonu sağlandı. Ardından lamalar ksilende 5 dakika bekletilerek şeffalandırma yapıldı. Üzerine 1 damla entellan damlatılarak lamel 45 derece açıyla artefakt oluşmayacak şekilde kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

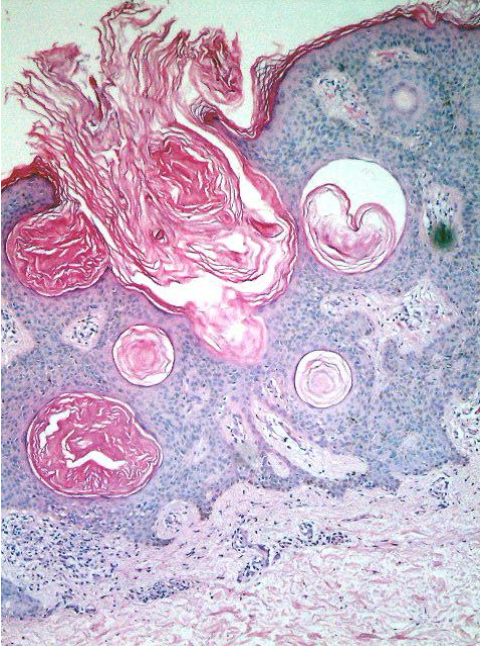
Çalışmaya dahil edilen SK'lu 54 hasta ve 31'i kontrol grubunda olan toplam 85 kişiye ait veriler SPSS 12.0 programı (2003 SPSS Inc, Headquarters, Chicago, Illinois) kullanılarak değerlendirildi. Gruplarımız bağımsız olduğu için değişkenlerin analizinde niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında t testi, niteliksel değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. P değeri <0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

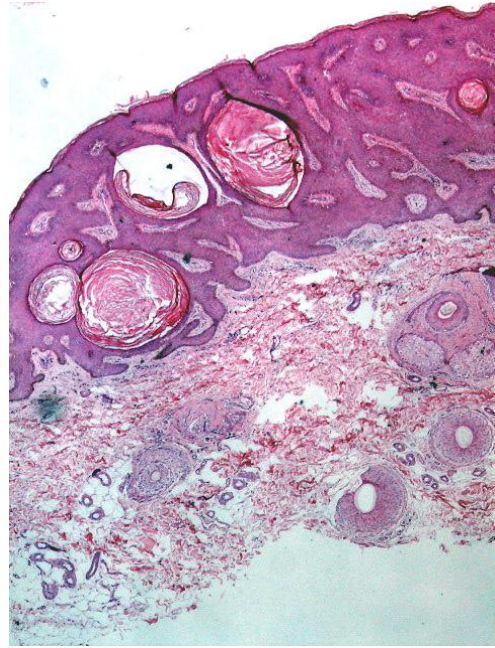
4.1 SEBOREİK KERATOZ TANILI HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN TANIMLAYICI BULGULARI

Çalışmamıza 54 seboreik keratozlu (SK) hasta ve kontrol grubu olarak 31 verruka anogenitalisli hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan 54 SK'lu hastanın 31'i (%57.4) genital dışı yerleşimli, 23'ü (%42.6) genital yerleşimliydi.

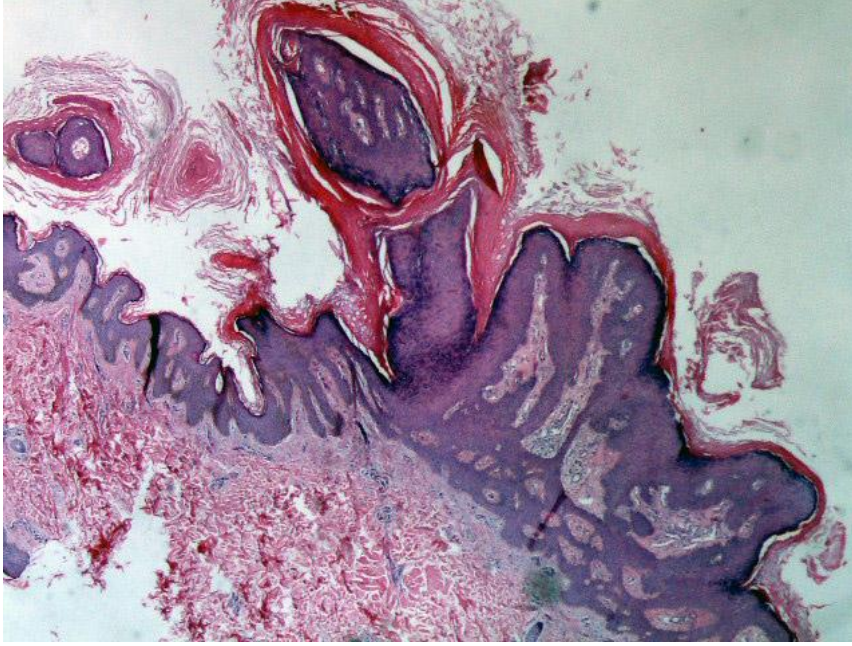
Histolojik görüntüsüne göre farklı alt tiplere de ayrılabilen seboreik keratoz tanısı; simetrik görüntü, epidermiste monoton akantoz ve keratin kistleri varlığında kondu. Histopatolojik olarak verruka anogenitalis tanısı; yüzeyde parakeratotik hiperkeratoz içeren epidermiste papillomatöz hiperplazi, irregüler keratohyalin granülleri içeren kalın granüler tabaka ve eşlik eden küçük piknotik nükleuslu, geniş vakuolize sitoplazmalı bazıları intranükleer inklüzyonlar içeren koilositik hücreler varlığında kondu. Dermiste eşlik eden yangısal infiltrasyon da verrukayı destekleyen bir bulguydu. Şekil 1'de genital dışı yerleşimli, Şekil 2'de genital yerleşimli SK ile Şekil-3'de verruka anogenitalis olgularının histopatolojik görüntüleri görülmektedir.



Şekil-1: Genital dışı yerleşimli SK olgusunun histopatolojik görüntüsü (hemotoksilen eosin, X100)



Şekil-2: Genital yerleşimli SK olgusunun histopatolojik görüntüsü (hemotoksilen eosin, X40)



Şekil-3: Verruka anogenitalis olgusunun histopatolojik görüntüsü
(hemotoksilen eosin, X40)

Genital dışı yerleşimli SK'lu hastaların 10'u (%32.3) kadın, 21'i (%67.7) erkekti. Hastaların yaşları 42-80 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 64.3 ± 9.8 olarak bulundu. Kadınların yaşları 42-74 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 60.40 ± 9.2 , erkeklerin yaşları ise 45-80 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 66.24 ± 9.6 olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Genital yerleşimli SK'lu hastaların 7'si (%30.4) kadın, 16'sı (%69.6) erkekti. Hastaların yaşları 20-85 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 53.8 ± 18.8 olarak bulundu. Kadınların yaşları 20-73 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 50.1 ± 20.8 , erkeklerin yaşları ise 25-85 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 55.4 ± 18.3 olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Otuzbir kişiden oluşan kontrol grubu olan verruka anogenitalis tanılı hastaların 6'sı (%19.4) kadın, 25'i (%80.6) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 20-61 yaş arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 32.6 ± 10.2 bulundu. Kadınların yaşları 20-42 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 31.8 ± 9.6 , erkeklerin yaşları ise 21-61

arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 32.8 ± 10.5 olarak bulundu. Kontrol grubunda kadın ve erkek bireyler arasında yaş dağılımları arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

SK grubu ile kontrol grubu olan verruka anogenitalisli hastalar cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p > 0.05$). SK'lu olgular ile kontrol grubu yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Genital dışı yerleşimli ile genital yerleşimli SK'lu hastalar da yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Tablo 7 ve Tablo 8'de SK'lu hastalar ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları görülmektedir.

Tablo-7: Seboreik keratozlu ve verruka anogenitalisli hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Genital dışı yerleşimli SK*	10 (32.3)	21 (67.7)	31 (100.0)
Genital yerleşimli SK*	7 (30.4)	16 (69.6)	23 (100.0)
Verruka anogenitalis	6 (19.3)	25 (80.7)	31 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

Tablo-8: Seboreik keratozlu ve verruka anogenitalisli hastaların yaş ortalamaları

	Genital dışı yerleşimli SK*	Genital yerleşimli SK*	Verruka anogenitalis
Kadın (ort.yaş)	60.4 ± 9.2	50.1 ± 20.8	31.8 ± 9.6
Erkek (ort.yaş)	66.2 ± 9.6	58.0 ± 17.2	32.8 ± 10.5
Toplam(ort.yaş)	64.3 ± 9.8	53.8 ± 18.8	32.6 ± 10.2

SK* : Seboreik keratoz

SK'lu olguların yaş gruplarına göre dağılımları araştırıldığında 50 yaş altında 8 olgu (%14.8) bulunurken, 50 yaş ve üstünde 46 olgu (%85.2) tesbit edilmiştir. Olgu sayısı 50 yaş ve üzerinde artış göstermektedir.

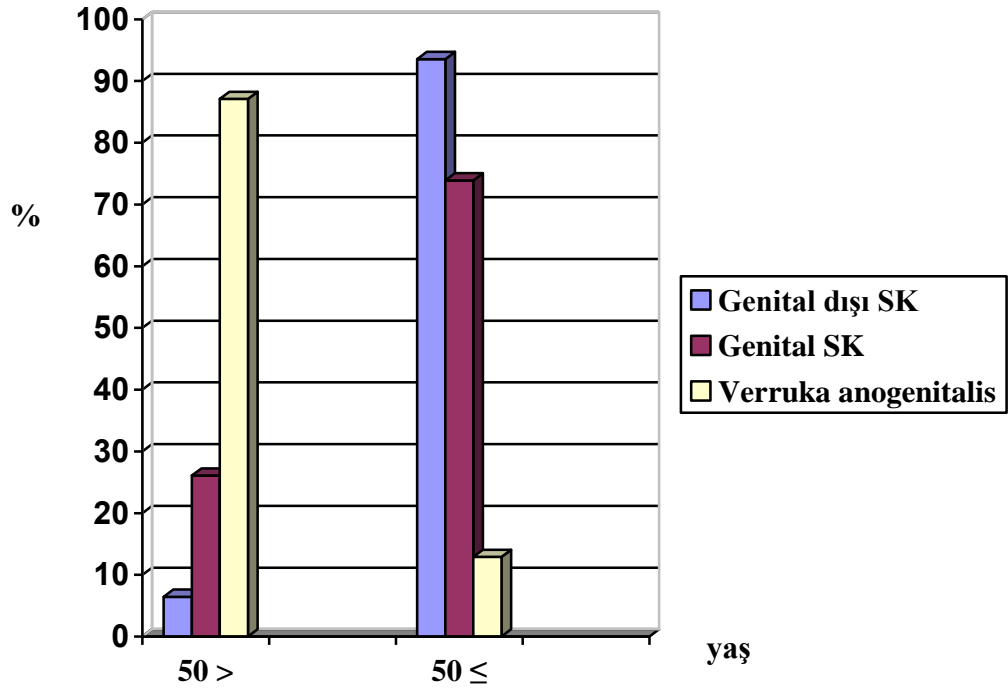
Genital yerleşimli ile genital dışı yerleşimli SK'lu hastalar yaşları bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Genital

yerleşimli SK ile verruka anogenitalis grupları karşılaştırıldığında hasta yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo-9) (Şekil-4).

Tablo-9: Genital ve genital dışı yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalis gruplarının hasta yaşı ile ilişkisi

Yaş	Genital dışı yerleşimli SK* n (%)	Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)
50 >	2 (6.4)	6 (26.1)	27 (87.1)
50 ≤	29 (93.6)	17 (73.9)	4 (12.9)
Toplam	31 (100.0)	23 (100.0)	31 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz



Şekil-4: Hasta gruplarının yaşa göre dağılımı

Lezyon sayıları incelendiğinde, SK grubunda, 10 ve daha az lezyonu olan 28 (%51.8), 10'un üzerinde lezyonu olan 26 (%48.2) olgu saptanmıştır.

Hasta grupları lezyon sayısı bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo-10: Hasta gruplarının lezyon sayısına göre dağılımı

Lezyon Sayısı	Genital dışı yerleşimli SK* n (%)	Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)
$10 \geq$	20 (64.5)	8 (34.8)	9 (29.0)
$10 <$	11 (35.5)	15 (65.2)	22 (70.0)
Toplam	31 (100.0)	23 (100.0)	31 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

SK'lu hastalarda lezyon sayılarının yaş gruplarına göre dağılımları araştırıldığında $50 >$ ile $50 \leq$ yaşındaki hastalar arasında lezyon sayısı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-11).

Tablo-11: Lezyon sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Lezyon sayısı n (%)		Toplam n (%)
	$10 \geq$	$10 <$	
$50 >$	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (100.0)
$50 \leq$	23 (50.0)	23 (50.0)	46 (100.0)

Genital dışı yerleşimli SK lezyonlarının farklı vücut bölgelerine göre dağılımları incelendiğinde gövdede yerleşen lezyon sayısının 44 (%81.5), yüz ve boyunda 23 (% 42.6), ekstremitelerde 6 (%11.1) olduğu görülmüştür.

Şekil 5 ve Şekil 6'da gövde ve yüz yerleşimli SK olguları görülmektedir.



Şekil-5: Gövde yerleşimli SK olgusu



Şekil-6: Yüz yerleşimli SK olgusu

Lezyonların buldukları bölgeler ile lezyon sayıları karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Çeşitli vücut bölgelerinde lezyon sayılarına göre hastaların dağılımı

Lezyon Sayısı	Vücut Bölgeleri		
	Gövde n (%)	Yüz n (%)	Ekstremiteler n (%)
$10 \geq$	21 (38.9)	8 (14.8)	1 (1.8)
$10 <$	23 (42.6)	15 (27.8)	5 (9.3)
Toplam	44 (81.5)	23 (42.6)	6 (11.1)

Lezyonların buldukları bölgelerin hasta yaşlarına göre dağılımı Tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo-13: Lezyonların, hasta yaşlarına göre vücut bölgelerinde dağılımı

Yaş	Vücut Bölgeleri		
	Gövde n (%)	Yüz n (%)	Ekstremiteler n (%)
50 >	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0)
50 ≤	43 (79.6)	22 (40.7)	6 (11.1)
Toplam	44 (81.5)	23 (42.6)	6 (11.1)

SK'lu grupta, hastalık süreleri incelendiğinde 5 yıl ve daha kısa süre lezyonu olan 15 (% 27.8), 5 yıldan daha uzun süre lezyonu olan 39 (% 72.2) hasta olduğu görülmüştür. Verruka anogenitalisli 31 (%100) hastada hastalık süresi 5 yıldan azdı.

Hastalık süresi ile lezyon sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-14).

Tablo-14: Lezyon sayılarının hastalık sürelerine göre dağılımı

Hastalık süresi (yıl)	Lezyon sayısı n (%)		Toplam n (%)
	10≥	10<	
5 ≥	9 (16.7)	6 (11.1)	15 (27.8)
5 <	19 (35.2)	20 (37.0)	39 (72.2)
Toplam	28 (51.9)	26 (48.1)	54 (100)

Genital ile genital dışı yerleşimli SK grupları arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo-15).

Tablo-15: Genital ve genital dışı yerleşimli seboreik keratozlu hastaların hastalık sürelerine göre dağılımı

Hastalık süresi (yıl)	Genital dışı yerleşimli SK*	Genital yerleşimli SK*
	n (%)	n (%)
5 ≥	4 (12.9)	11 (47.8)
5 <	27 (87.1)	12 (57.2)
Toplam	31 (100.0)	23 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

SK grubunda, hastaların Fitzpatrick deri tipine bakıldığında; deri tipi II olan 12 (%22.2), deri tipi III olan 15 (%27.8), deri tipi IV olan 27 (%50.0) kişi vardır.

Fitzpatrick deri tipi ile lezyon sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-16).

Tablo-16: Fitzpatrick deri tipinin lezyon sayılarına göre dağılımı

Lezyon Sayısı	Fitzpatrick deri tipi		
	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
$10 \geq$	8 (14.8)	7 (13.0)	13 (24.1)
$10 <$	4 (7.4)	8 (14.8)	14 (25.9)
Toplam	12 (22.2)	15(27.8)	27 (50.0)

SK'lu hastaların lezyon tipi değerlendirildiğinde; yassı tip 43 (%79.6), solid tip 42 (%77.8), melanoakantom 7 (%13.0) hastada bulundu. İrrite tipe rastlanmadı. Genital yerleşimli ve genital dışı yerleşimli SK ile lezyon tipleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Şekil 7'de solid tip SK ile şekil 8'de melanoakantom olguları görülmektedir.



Şekil-7: Solid tip SK olgusu



Şekil-8: Melanoakantom olgusu

Genital yerleşimli SK'lu hastaların 2'sinde (%8.3) verruka anogenitalisli hastaların 14'ünde (%45.2) şüpheli cinsel temas öyküsü vardı. İki grup arasında şüpheli cinsel temas öyküsü açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo-17). Verruka anogenitalisi olan hastalarda daha sık şüpheli cinsel temas öyküsüne rastlandı. Şüpheli cinsel teması olan 16 hastadan 1'i kadın (%6.3), 15'i (%93.8) erkekti.

Tablo-17: Genital yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalisin şüpheli cinsel temas öyküsüyle ilişkisi

Şüpheli cinsel temas öyküsü	Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)
Var	2 (8.7)	14 (45.2)
Yok	21 (91.3)	17 (54.8)
Toplam	23 (100.0)	31 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

Genital yerleşimli SK'u olan hastalardan 2'si (%8.7), verruka anogenitalisi olan hastalardan 1'i (%3.2) cinsel temas sırasında düzenli kondom kullanıyordu.

Genital yerleşimli SK ve verruka anogenitalisli hastalardan 19'u (%35.2) daha önce tedavi almışlardı. Hastaların aldıkları tedaviler tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo-18: Genital yerleşimli seboreik keratoz ile verruka anogenitalis tanılı hastaların daha önce aldıkları tedaviler

Tedavi şekli	Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)	Toplam n (%)
İmikimod	2 (10.5)	13 (68.4)	15 (78.9)
Kriyoterapi	-	1 (5.3)	1 (5.3)
Salisik asit	-	2 (10.5)	2 (10.5)
Antiviral tedavi	-	1 (5.3)	1 (5.3)
Toplam n (%)	2 (10.5)	17 (89.5)	19 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

Genital dışı yerleşimli SK'lu hastaların 11'i (%35.5) ve genital yerleşimli SK'lu hastaların 6'sının (%26.1) ailelerinde SK öyküsü vardı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Genital yerleşimli SK'lu hastaların eşinde genital lezyon öyküsü bulunmazken, verruka anogenitalisli hastaların 7'sinin eşinde (%22.6) genital lezyon öyküsü vardı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

4.2 SEBOREİK KERATOZ TANILI HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN HPV SONUÇLARI

Hastaların lezyonlarında düşük ve yüksek riskli HPV varlığı araştırıldığında genital yerleşimli SK hastalarının 4'ünde (%17.4) düşük riskli HPV tipi saptanmış ve 1 hastada nonspesifik boyanma izlenmiştir. Verruka anogenitalis hastalarının 8'inde (%25.8) düşük riskli, 2'sinde (%6.5) yüksek riskli HPV tipi saptanmış ve 1 hastada düşük riskli HPV tipi negatif bulunurken yüksek riskli HPV varlığı teknik nedenlerden dolayı değerlendirilememiştir (Tablo-19). Genital dışı yerleşimli SK'lu hastalarda düşük ya da yüksek riskli HPV'e rastlanmamıştır. Genital yerleşimli ile genital dışı yerleşimli SK grupları arasında HPV varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis grupları arasında düşük riskli HPV varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-19: Genital dışı yerleşimli seboreik keratoz, genital yerleşimli seboreik keratoz ve verruka anogenitalisli hastaların düşük ve yüksek riskli HPV varlığı açısından gruplandırılması

Düşük ve yüksek riskli HPV varlığı	Genital dışı yerleşimli SK* n (%)	Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)
Yok	31 (100.0)	18 (78.3)	20 (64.5)
Düşük riskli HPV	-	4 (17.4)	8 (25.8)
Yüksek riskli HPV	-	-	2 (6.5)
Nonspesifik	-	1 (4.3)	
TND**			1 (3.2)
Toplam	31 (100.0)	23 (100.0)	31 (100.0)

SK* : Seboreik keratoz

TND** : Teknik nedenlerden değerlendirilemedi

HPV saptanan genital yerleşimli SK'lu hastaların 1'inde (%25.0), verruka anogenitalisli hastaların 6'sında (%60.0) “şüpheli cinsel temas” öyküsü vardı. HPV varlığı ile şüpheli cinsel temas arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

HPV saptanan genital yerleşimli SK hastalarında HPV varlığı ile cinsiyet, hastalık süresi, deri tipi, kondom kullanımı, ailede SK varlığı, lezyon sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). HPV saptanan genital yerleşimli SK'lu hastaların 3'ü (%75) 50 yaş altındadır ve hastalık süresi 5 yıl ve daha azdır. HPV saptanan 1 hasta 67 yaşındadır ve hastalık süresi 5 yıldan fazladır. HPV saptanan hastalardan 1'i (%25) kadın 3'ü (%75) erkektir.

Verruka anogenitalisli hastalar HPV varlığı ile cinsiyet, yaş, hastalık süresi, kondom kullanımı, eşinde verruka anogenitalis varlığı arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Şekil 9'da düşük riskli HPV pozitif saptanan genital yerleşimli SK olgusu görülmektedir. Şekil 10'da kriyoterapi sonrası nüks eden HPV negatif saptanmış genital yerleşimli SK olgusu görülmektedir. Şekil 11'de de kriyoterapi sonrası nüks eden verruka anogenitalis olgusu sunulmuştur. Şekil 12'de in situ hibridizasyon

yöntemiyle düşük risk HPV, Şekil 13’de yüksek risk HPV pozitif saptanan veruka anogenitalis olgularının histopatolojik görüntüleri sunulmuştur. Şekil 14’de in situ hibridizasyon yöntemiyle düşük risk HPV pozitif saptanan genital yerleşimli SK olgusunun histopatolojik görüntüsü sunulmuştur.



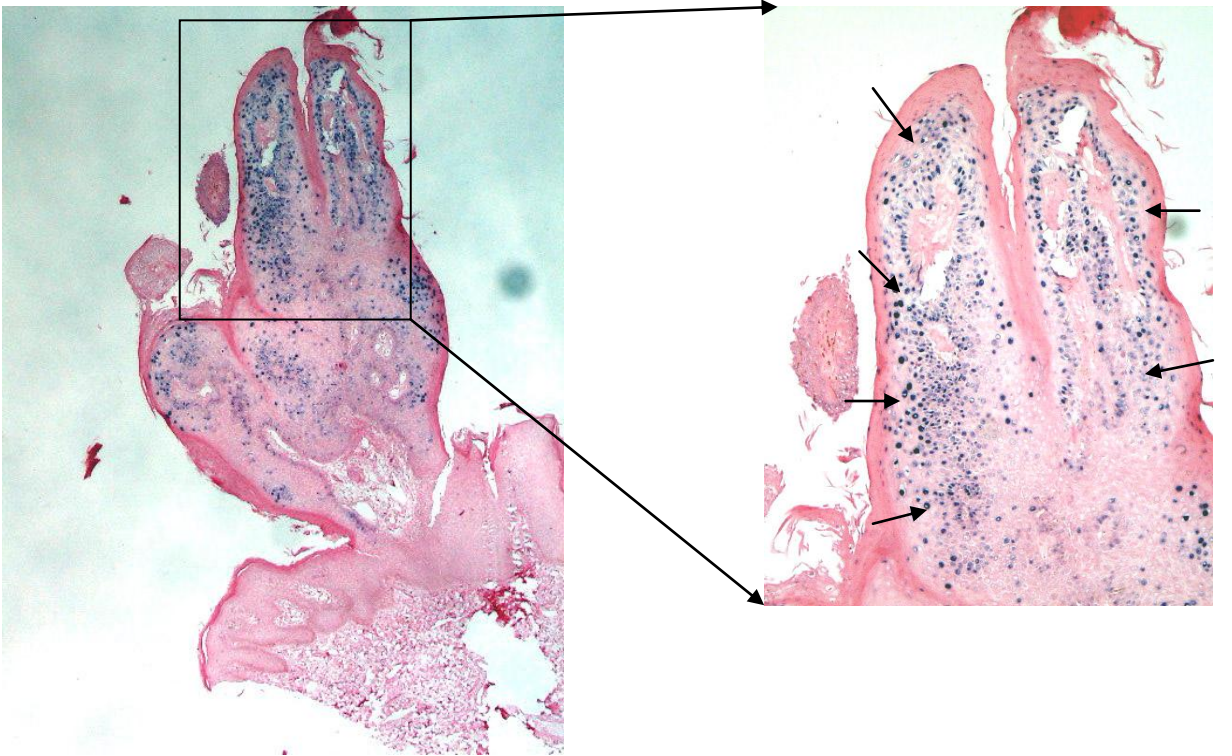
Şekil-9: Genital yerleşimli düşük riskli HPV (+) SK olgusu



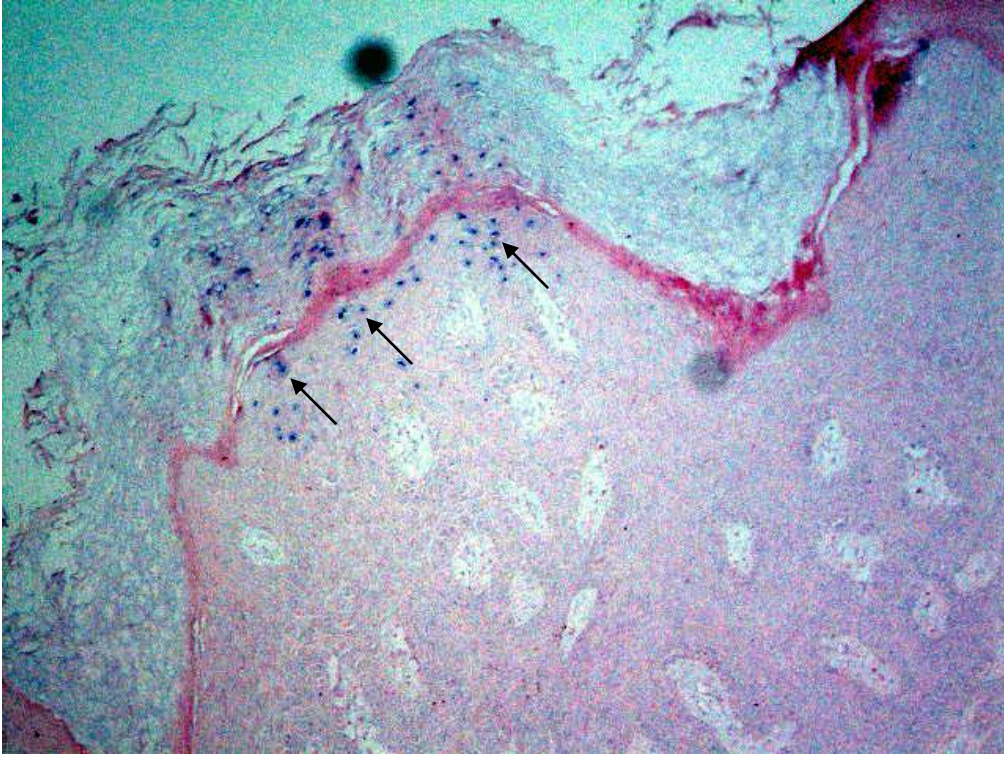
Şekil-10: Genital yerleşimli HPV (-) SK olgusu



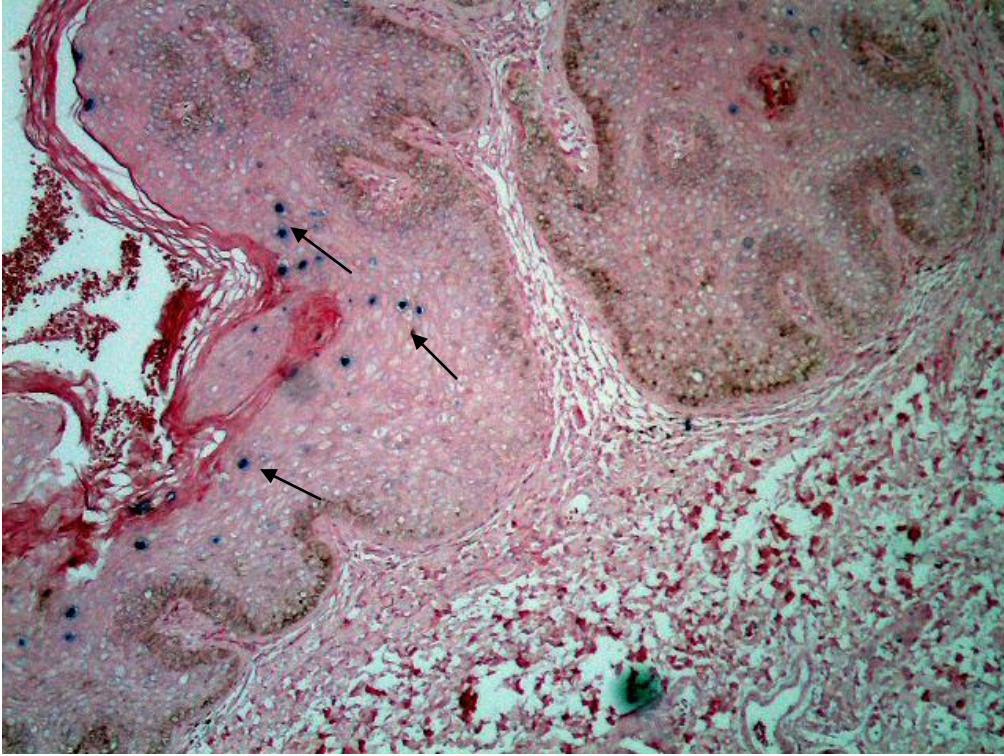
Şekil-11: Verruka anogenitalis olgusu



Şekil-12: İn situ hibridizasyon ile düşük risk HPV (+) verruka anogenitalis olgusu
(Soldaki resim X40, sağdaki resim X100) (Oklar: Düşük risk HPV'ü göstermektedir)



Şekil-13: İn situ hibridizasyon ile yüksek risk HPV (+) verruka anogenitalis olgusu (X200) (Oklar: Yüksek risk HPV'ü göstermektedir)



Şekil-14: İn situ hibridizasyon ile düşük risk HPV (+) genital yerleşimli SK olgusu (X200) (Oklar: Düşük risk HPV'ü göstermektedir)

Tablo 20’de genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalisli hastaların özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo-20: Genital yerleşimli seboreik keratoz ve verruka anogenitalisli hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

		Genital yerleşimli SK* n (%)	Verruka anogenitalis n (%)
Cinsiyet	Kadın	7 (30.4)	6 (19.4)
	Erkek	16 (69.6)	25 (80.6)
Yaş	50 >	6 (26.1)	27 (87.1)
	50 ≤	17 (73.9)	4 (12.9)
Lezyon Sayısı	10 ≥	8 (34.8)	9 (29.0)
	10 <	15 (65.2)	22 (71.0)
Hastalık süresi (yıl)	5 ≥	11 (47.8)	31 (100.0)
	5 <	12 (52.2)	-
Şüpheli cinsel temas öyküsü	Var	2 (8.7)	14 (45.2)
	Yok	21 (91.3)	17 (54.8)
Kondom kullanımı	Var	2 (8.7)	1 (3.2)
	Yok	21 (91.3)	30 (96.8)
Daha önce tedavi alımı	Var	2 (8.7)	17 (54.8)
	Yok	21 (91.3)	14 (45.2)
Eşinde genital lezyon öyküsü	Var	-	7 (22.6)
	Yok	23 (100.0)	24 (77.4)
Düşük riskli HPV		4 (17.4)	8 (25.8)
Yüksek riskli HPV		-	2 (6.5)

TARTIŞMA

Seboreik keratoz (SK), etiyojisi net olarak aydınlatılmayan, edinsel olarak ortaya çıkan, benign epidermal bir tümördür (1-5).

SK, dermatologların günlük pratiklerinde oldukça sık rastladığı deri tümörlerindedir. SK genellikle muayene sırasında rastlantısal bulunmaktadır. Benign bir tümör olduğu için tedavi gerektirmemektedir. Yine de, hastalar kozmetik nedenlerle tedavisini talep etmektedirler. SK, klinik olarak diğer benign ve malign tümörlerle ayırıcı tanıya girmektedir. Özellikle koyu pigmente olanlar malign melanom ile karışabilmektedir. Poliklinik başvurularının da büyük kısmı malignite şüphesiyle olmaktadır. Bu nedenle SK'un tanısının konulması ve diğer deri tümörleriyle ayırıcı tanısının yapılması dermatologlar açısından önemlidir.

Literatürde, SK üzerinden gelişen malign deri tümörleri vaka bildirimleri şeklinde rapor edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 639 SK olgusunun 85'i (%9) diğer lezyonlarla ilişkili bulunmuştur. Birlikte bulunduğu lezyonlar premalign, malign ve melanositik lezyonları içermektedir. Olguların 44'ü (%7) malign lezyonlarla birlikte izlenmiş bunlarında 4'ü SK üzerinden gelişmiştir (41). SK'un bu tümörler için prekürsör mü olduğu yoksa bu birlikteliğin rastlantısal mı olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle değişime uğrayan lezyonlarda biyopsi önerilmektedir (6,41).

SK'un gelişimi yaşla birlikte artış göstermektedir (6,7). Hollanda'da yapılan bir çalışmada SK prevalansı, 24-49 yaş arasında %38, 50-59 yaş arasında %69, 60-69 yaş arasında %86 ve 70-79 yaş arasında %90 olarak bulunmuştur (20). Avustralya'da yapılan bir çalışmada 15-25 yaş arasında %12, 26-50 yaş arasında %79, 50 yaşının üzerinde %100 görüldüğü saptanmıştır (18). Kore'de erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise 40 ile 70 yaş arasında SK prevalansını %88.1 olarak bulmuşlardır. SK prevalansının yaşlara göre dağılımını araştırdıklarında, 40-49 yaş arasında %78.9, 50-59 yaş arasında %93.9 ve 60 yaş üstünde %98.7 oranında saptamışlardır (19).

Kliniğimizde 2000 ile 2004 yılları arasında kayıtlı hastalarda yürütülen retrospektif bir çalışmada, SK'un, 60 yaş altında %0.5, 60 yaş ve üstünde %2.5 oranında "polikliniğe başvuru sebebi" olduğu saptanmıştır. SK, 60 yaş ve üstünde polikliniğe başvuru sebepleri arasında 9. sırada yer almıştır (44).

Çalışmamızda, 50 yaş altında 8 olgu (%14.8), 50 yaş ve üstünde 46 olgu (%85.2) tesbit ettik. Çalışmamız, SK prevalansını araştıran çalışma olmamasına karşın, diğer araştırmalardaki verilere benzer şekilde, olgu sayısının 50 yaş ve üzerinde artış gösterdiğini gözledik. Yaşla birlikte UV, viral etkenler, malignite gibi faktörlerle karşılaşma süresi artmaktadır. Dolayısıyla, bu faktörlerin SK gelişimini etkilemesi beklenebilir.

SK gelişimi ilerleyen yaşla artmakla birlikte genç yaşlarda da görüldüğü bildirilmektedir. Gill ve ark. yaşları 15 ile 30 arasında değişen 170 bireylerin 40'ında (%23.5) en az bir tane SK lezyonu tesbit etmişlerdir (45). Yeatman ve ark. SK prevalansını 15-25 yaş arasında % 12 olarak tesbit etmişlerdir (18).

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK'lu hastaların yaş ortalaması 64.3 ± 9.8 , genital yerleşimli hastaların yaş ortalaması 53.8 ± 18.8 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Anogenital bölgede SK gelişiminin daha erken yaşta ortaya çıktığını gözlemlememiz, bize bu bölgede daha erken yaşlarda maruz kalınan etkenlerin etiolojide rol oynayabileceğini düşündürdü.

Zhu ve ark. yaptıkları çalışmada genital dışı yerleşimli SK hastalarının yaş ortalamasını 63, genital bölge yerleşimli SK hastaların yaş ortalamasını 48.5 olarak tesbit etmişlerdir (46). Bai ve ark. yaptıkları çalışmada, vulvar SK'u olan hastaların yaş ortalamasını 46 bulurken, genital dışı yerleşimli SK hastalarının yaş ortalamasını 61 olarak bulmuşlardır. Vulvar SK'un daha genç yaşta görülmesini, bu lezyonların HPV ile oluşumunu destekleyici bulgu olarak değerlendirmişlerdir (47).

Çalışmamızda, genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis hastalarını yaşları bakımından karşılaştırdığımızda; genital yerleşimli SK hastalarının yaş ortalamasını 53.8 ± 18.8 , verruka anogenitalis hastalarının yaş ortalamasını 32.6 ± 10.2 olarak bulduk ve aradaki fark anlamlıydı. Bu durum bize verruka anogenitalisin erken

yaşlarda ortaya çıkmasını tetikleyen, bulaş oranı daha yüksek etkenlerle oluşabileceğini düşündürdü. Literatürde genital bölgede yerleşebilen bu iki hastalıkta, yaşları kıyaslayan çalışma bulunmamaktadır. Yeni yapılacak çalışmalarla bu durum araştırılabilir.

SK, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (2,6,7). Yeatman ve ark.'nın çalışmasında 100 SK vakasının 52'si kadın, 48'i erkektir (18). Gill ve ark. yaptıkları çalışmada SK'ü kadınlarda % 26.1, erkeklerde ise %20.7 oranında saptamışlar ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (45).

SK'un literatürde erkeklerde daha sık bulunduğunu bildiren yayınlar da vardır. Kennedy ve ark., SK tanılı 691 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %51.1'ini erkek, %48.9'unu kadın olarak tesbit etmiş ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (20). Li ve ark.'nın çalışmasında, hastaların 38'i erkek, 17'si kadındır (48).

Çalışmamızda, SK hastalarında yerleşim bölgesine göre cinsiyet dağılımını araştırdığımızda; genital dışı yerleşimli SK hastalarının 10'unu (%32.3) kadın, 21'ini (%67.7) erkek; genital yerleşimli SK hastalarının 7'sini (%30.4) kadın, 16'sını (%69.6) erkek olarak tesbit ettik. Her iki grupta da hastalığın erkeklerde daha fazla görüldüğünü saptadık.

Zhu ve ark.'nın çalışmasında, 29 genital dışı yerleşimli SK hastasının 18'i (%62.1) kadın, 11'i (%37.9) erkektir. Genital dışı yerleşimli SK'ü çalışmamızdan farklı olarak kadınlarda daha fazla tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada genital yerleşimli SK'lu 43 hastanın 21'i (%48.8) kadın, 22'si (%51.2) erkek olup çalışmamızdan farklı olarak eşit oranda saptamışlardır (46). Literatürde yerleşim bölgesine göre cinsiyet dağılımını araştıran başka çalışma yoktur.

Çalışmamızda, verruka anogenitalis olgularının 6'sını (%19.4) kadın, 25'ini (%80.6) erkek olarak tesbit ettik. Genital yerleşimli SK'a benzer şekilde verruka anogenitalis erkeklerde kadınlara göre daha fazla orandaydı. Ayrıca çalışmamızda, şüpheli cinsel temas öyküsünü erkeklerde %93.8 oranında saptadık. Genital bölgede yerleşebilen bu iki hastalığın, şüpheli cinsel temas öyküsü daha fazla olan erkeklerde

görülmesi, her iki hastalığın cinsel temasla bulaşan etiyolojik faktörlerle oluşabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda, hastaların cinsiyetine göre yaş dağılımını incelediğimizde, genital dışı yerleşimli SK'lu kadınların yaş ortalamasını 60.40 ± 9.2 , erkeklerin yaş ortalamasını ise 66.24 ± 9.6 olarak bulduk. Genital yerleşimli SK'lu kadınların yaş ortalamasını 50.1 ± 20.8 , erkeklerin yaş ortalamasını ise 55.4 ± 18.3 olarak tesbit ettik. Her iki grupta da cinsiyetin yaş dağılımını etkilemediğini gördük.

SK çoğunlukla birden fazla sayıda, bazen tek olarak bulunur (6). Çalışmamızda genital dışı yerleşimli SK hastalarının %35.5'inde lezyon sayısı 10'dan fazla iken, genital yerleşimli SK hastalarında bu oran %65.2'dir. Verruka anogenitalis hastalarının da % 70'inde lezyon sayısı 10'dan fazladır. Bu sonuç bize genital yerleşimli SK'da, verruka anogenitalise benzer şekilde lezyon sayısını artırıcı bir etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

SK'lu hastalarda, lezyon sayısının yaşla birlikte arttığı izlenmektedir (6). Yeatman ve ark. yaptıkları çalışmada kişi başına ortalama lezyon sayısının 15-25 yaş arasında 6, 26-50 yaş arasında 5, 51-75 yaş arasında 23, 75 yaş üstünde 69 olduğunu saptamışlardır (18). Kwon ve ark. yaptıkları çalışmada 40-49 yaş arasında kişi başına düşen ortalama lezyon sayısını 5.5, 50-59 yaş arasında 9.2, 60 yaş üstünde 13.4 olarak bulmuşlar, yaş ilerledikçe lezyon sayısının arttığını izlemişlerdir. (19). Gill ve ark. yaşın ilerlemesiyle her 5 yılda %62 oranında yeni SK lezyonu gelişme ihtimali olduğu tesbit etmişlerdir. (45).

Çalışmamızda, 50 yaş altındaki hastaların %37.5'inde lezyon sayısı 10'dan fazla iken, 50 yaş ve üstündeki hastalarda bu oran %50'dir. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamakla birlikte yaşın artışıyla birlikte lezyon sayısının arttığını gözlemledik.

Çalışmamızda, SK'lu grupta hastalık süreleri incelendiğinde; genital dışı yerleşimli olguların %87.1'inde süre, 5 yıldan uzun saptanırken, genital yerleşimli olgularda bu oran %52.2 şeklinde belirlenmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç, lokalizasyona bağlı etki eden etiyolojik faktörlerin,

etkileme sürelerinin farklı olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda, daha önce yapılmış çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda, hastalık süreleri ile lezyon sayısı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde 5 yıl ve daha kısa süreli hastalığı olanlarda 10 ve daha az sayıda lezyonu %16.7 oranında tesbit ederken, 5 yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda 10'dan fazla sayıdaki lezyonu %37 oranında saptadık. Çalışmamız ile hastalık süresi artınca lezyon sayısının arttığını gözledik.

SK, kıl follükülü içeren bütün vücut bölgelerinde görülmekte, özellikle, gövde ve yüzde yoğunlaşmaktadır (2,6). Yeatman ve ark. yaptıkları çalışmada, SK'un gövdede %54.7, yüz ve boyunda %11.4, ekstremitelerde %33.9 oranında görüldüğünü saptamışlardır (18). Gushi ve ark.'nın çalışmasında, 104 hastanın 56'sı baş, 32'si gövde, 16'sı ekstremiteler yerleşimlidir (49). Li ve ark.'nın çalışmasında, 55 hastanın 26'sı yüz ve boyun, 23'ü gövde ve 6'sı ekstremiteler yerleşimlidir (48). Kwon ve ark.'nın çalışmalarında ise lezyonların %32.8'i yüz, %31.6'sı gövde yerleşimliken %26.1'i ekstremiteler yerleşimlidir (19). 15-30 yaş arasındaki hastaların lezyonlarının %77.5'inin gövde yerleşimli olduğu görülmüştür (45).

Çalışmamızda, gövde yerleşimli hasta sayısının 44 (%81.5), yüz ve boyunda 23 (%42.6), ekstremitelerde 6 (%11.1) olduğunu belirledik. Çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup, SK'un gövde ve yüze daha sık yerleştiği söylenebilir.

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK hastalarının yerleşim yeri lezyon sayısı ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Genital dışı yerleşimli SK'da yerleşim yerinin lezyon sayısına etkisi olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK hastalarda, hasta yaşıyla yerleşim yeri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde tüm yerleşim bölgelerindeki lezyonların hastanın yaşının artışıyla arttığı görülmüştür.

Gill ve ark. yaptıkları çalışmada yaşın artışıyla birlikte lezyonların gövde de, gluteal bölge, baş ve boyuna göre anlamlı şekilde daha sık yerleştiği izlenmiştir (45).

SK klinik olarak; keskin sınırlı, deriden kabarık, papül ya da plaklar şeklindedir (7). Genellikle yuvarlak veya oval şekillidir. İntertrijnoz bölgelerde pedinküle formda olabilir. Lezyonlar oldukça değişik renkler gösterebilir. Gri, kirli sarı, kahverengi veya siyah lezyonlara rastlanabilir. Lezyonların çapı genellikle 0.5-1 cm arasındadır. Bazen 5-10 cm'ye kadar varan büyüklükte lezyonlara rastlanmaktadır (6,7). Tipik olarak açık renkli yassı papüller şeklinde başlar ve zamanla rengi koyulaşır, çapı artar ve kabarıklaşır. Bu nedenle yaşın ilerlemesiyle daha belirgin hale gelirler ve tanı koymak kolaylaşır. Lezyonların yüzeyleri verrüköz, papillomatöz veya hiperkeratoziktir. Bazen yüzeyinde fissürler de bulunabilir. Bazı lezyonların yüzeyi simetrik, bazılarının ki ise asimetriktir. Lezyonun yüzeyini kaplayan hiperkeratoz zaman zaman dökülüp, sonra yeniden oluşabilir. Bazı lezyonlar yağlı ve parlak görünümündedir. SK'ların yüzeyinde siyah nokta tarzında dikkat çeken folliküler tıkaçlar ve keratin kistleri klinik tanıda yardımcıdır (1-7). Bu özellikleriyle SK lezyonları verrukalarla klinik olarak kolaylıkla karışabilmektedir

Çalışmamızda, yukarıda anlatılan klinik bulgular eşliğinde hastalarımızdan seboreik keratoz ön tanısıyla biyopsi alınmıştır. Hastaların hepsinin histopatolojisi SK ile uyumlu gelmiştir. Ancak verruka anogenitalis klinik tanısıyla biyopsi alınan hastaların 3'ü histopatolojik olarak SK ile uyumlu gelmiştir. SK lezyonlarının klinik tanısı dermatologlar tarafından kolaylıkla konabilmekle birlikte genital yerleşimli SK'un verruka anogenitalisle karışabildiğini gözlemledik.

SK genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, bazen hafif kaşıntı da olabilir (1-7). Travmaya uğradıkları zaman ağrı, kanama, kızarıklık olabilir. Büyük lezyonlar dış kulak ve göz kapağına yerleştiklerinde duyma ve görme fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir (6).

SK'un kesin bir klinik sınıflaması olmamakla birlikte solid, yassı, melanoakantom ve irrite tip olmak üzere dört farklı klinik tipi tanımlanmıştır (1,7). Solid tip; klinik olarak; keskin sınırlı, deriden kabarık, verrüköz yüzeyli, plaklar şeklindedir. Yassı tip; düz yüzeyli, açık kahverengi, deriden hafif kabarık düzensiz sınırlı plaklar şeklindedir. Melanoakantom, kabarık, koyu kahverengi veya siyah renkte lezyonlardır. Klinik olarak malign melanom ile karışabilmektedir. İrrite tip

SK lezyonlarında ekzematöz değişiklikler görülür. Genellikle kaşıntı benzeri travma sonucunda oluşur. Lezyonlar eritemli, duyarlı, sulantılı olup inflamasyon belirtileri gösterir.

Çalışmamızda, yassı tipi 43 (%79.6), solid tipi 42 (%77.8), melanoakantomu 7 (%13.0) hastada tesbit ettik. Hastalarımızda irrite tipe rastlamadık. Çalışmamızda, en sık görülen SK tipi, solid ve yassı tiplerdi. Literatürde, SK tiplerinin sıklığını araştıran çalışmaya rastlamadık.

SK, malignite riski taşımaması ve epidermiste sınırlı olması nedeniyle tedavisiz bırakılabilir. Klinik olarak malignite şüphesi olan lezyonlarda ve kozmetik nedenlerle tedavi uygulanmaktadır (2,6). Tedavide kriyoterapi, elektrodessikasyon, küretaj, cerrahi eksizyon ve lazer kullanılmaktadır (1,2,6). Yapılan bazı çalışmalarda SK tedavisinde vitamin D₃, tazaroten ve topikal % 50 üre de etkili bulunmuştur (33,38-40).

SK'lu hasta grubumuzda, sadece genital yerleşimli SK'u olan 2 hasta, daha önce tedavi almış olup imikimod krem kullanmışlardı. Bununla birlikte, verruka anogenitalisi olan 17 kişi polikliniğimize başvurmadan önce değişik tedaviler almışlardı. Klinik olarak verruka anogenitalise benzeyen genital yerleşimli SK tedavisinde imikimod kullanılması dikkat çekiciydi..

SK'un etiyolojisi bilinmemektedir. Etiyolojide özellikle ailesel ve genetik faktörler, ultraviyole, HPV üzerinde durulmakla birlikte, maligniteler, epidermal büyüme faktörleri, inflamatuvar deri hastalıkları, HSV, gebelik ve pitrosporum ovale suçlanan diğer faktörler arasındadır.

SK etiyolojisinde son yıllarda bazı moleküler genetik çalışmalar gündeme gelmiştir. Bazı genlerde mutasyonlar saptanmıştır. Logie ve ark. transgenik farelerin epidermisinin bazal hücre tabakasında yer alan hücrelerde FGFR3 geninde mutasyon oluşturmuşlar ve SK histopatolojisine benzer verrüköz lezyonların oluştuğunu görmüşlerdir. Aynı grup 62 SK olgusunun %39'unda FGFR3 mutasyonu saptamışlardır. Bu mutasyonların FGFR3'ü aktive ederek hücreye devamlı sinyal iletimine neden olup epidermal hiperplazi oluşturduğu düşünülmektedir (13). Hafner

ve ark., adenoid tip SK'lu vakalar üzerinde yaptıkları çalışmada, olguların %85'inde FGFR3 geninde mutasyon saptamıştır (14). SK lezyonlarında FGFR3 geninde 8 değişik mutasyon saptanmıştır (13,14). Hafner ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada 78 SK lezyonunun %59'unda FGFR3 mutasyonu saptamışlar ve multiple lezyonu olan hastalarda değişik tiplerde mutasyonların bir arada bulunduğu görmüşlerdir (15). Aynı grup yaptıkları diğer bir çalışmada SK hastalarının sınıf 1 fosfotidilinositol 3-kinazın katalitik p110 alt ünitesini kodlayan PIK3CA geninde aktive edici mutasyon belirlemiştir (16). Bu mutasyonlara neyin neden olduğu bilinmemektedir. Ultraviyolenin etkisi düşünülmekle birlikte viral ajanlar tarafından da tetiklenebilir.

Aile bireylerinde SK bulunan kişilerde, SK gelişiminin daha sık olduğu bilinmektedir (1,2,6). SK'un otozomal dominant kalıtımla geçtiği düşünülmektedir (2). Çok sayıda SK gelişen hastalar, sıklıkla, pozitif aile hikayesine sahiptir (1). İzole vaka raporlarında aile hikayesi olanlarda SK'un daha genç yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir (6). Hafner ve ark., Alman bir ailede, iki nesilde SK'u olan 7 hasta bildirdikleri yayınlarında, etkilenen kişilerin genç yaşta olduğunu ve çok sayıda SK lezyonuna sahip olduklarını belirtmiştir. Bu ailenin bazı bireylerinin SK lezyonlarında FGFR3 ve PIK3CA genlerinde nokta mutasyonu saptamışlardır (17).

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK'lu hastaların 11'i (%35.5), genital yerleşimli SK'lu hastaların 6'sının (%26.1) ailelerinde SK öyküsü vardı. Her iki grup içinde ailede SK varlığının literatürde belirtildiği gibi SK gelişimine yakınlığı arttırdığını gördük.

Kronik ultraviyole hasarının, SK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Tropikal iklimlerde yaşayanlarda daha sık, daha genç yaşta ve büyük lezyonların görülmesi, etiolojide güneş ışınlarının etkili olduğunu düşündürmektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada, SK görülme sıklığı, 40 yaşın altındaki erkeklerde %18.2, kadınlarda %32 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, İngiltere'de aynı yaş grubunda bu oran erkeklerde % 8.3 ve kadınlarda %16.7 olarak bulunmuştur. Aynı yaş grubundaki kişilerde bu farkın ultraviyole etkisinden kaynaklandığı belirtilmiş, bununca nedeni olarak da, ultraviyole ışığının Avustralya'da İngiltere'den daha yoğun olduğu vurgulanmıştır (18).

Yeatman ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, SK lezyonları en sık gövdede saptanmasına karşın, güneş gören yüz ve ekstremitelerin yüzey ölçümü tüm vücut yüzeyine oranlandığında, bu bölgelerde SK'un daha yoğunlaştığı görülmüştür. Aynı çalışmada güneş gören alanlarda gelişen SK lezyonlarının, güneşten korunan bölgelerde gelişenlere göre daha büyük oldukları saptanmıştır (18). Kwon ve ark.'nın. yapıkları çalışmada da tüm vücut yüzey alanı dikkate alınarak SK lezyonlarının yüz ve el dorsumunda gövdeyle kıyaslandığında daha sık geliştiği saptanmıştır. SK prevalansını güneş gören alanda %80.5 güneş görmeyen vücut alanlarında %60.4 oranında saptamışlardır. Aynı çalışmada, güneş gören alanlarda daha büyük lezyonlar tesbit edilmiş ve yıllar içinde büyüklüğünde artış saptanmıştır. Ayrıca, hayat boyu günde 6 saatten fazla güneşe maruz kalanlarda SK gelişme riski, günde 3 saatten az kalanlara göre 2.3 kat yüksek tesbit edilmiştir (19). Türkiye'de şoförler üzerinde yapılan bir çalışmada; güneşe direkt maruz kalan yüzün ve kulağın sol tarafında, sağa göre daha yüksek oranda SK lezyonu tesbit edilmiştir (50).

Etiyolojide UV'nin rolünü gösteren çalışmalara karşın, Kennedy ve ark., yaptıkları çalışmada, SK gelişiminde, 20 yaşından önce maruz kalınan ağırlı güneş yanığı ve kümülatif yüksek doz ultraviyole ışını ile temas öyküsünün varlığını istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (20). Ayrıca SK ultraviyole hasarından korunan, giysilerin örttüğü gövde ve genital bölgeye yerleşebilmektedir.

SK gelişiminde, Fitzpatrick deri tipinin rolünü araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Kwon ve ark. ile Gill ve ark., yaptıkları çalışmalarda, SK gelişiminin deri tipleri ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (19,45). Kennedy ve ark. ise çalışmalarında, SK'lu hastaların %53'ünde, deri tipini I ve II, %47'sinde deri tipini III ve IV olarak saptamışlar ve aralarındaki farkı anlamlı bulmuşlardır (20).

Çalışmamızda, Fitzpatrick deri tipi II olan 12 (%22.2), III olan 15 (%27.8) ve IV olan 27 (%50) hasta tesbit ettik. Kennedy ve ark.'nın bulgularından farklı olarak, UV'ye karşı daha az duyarlı olan deri tipi III ve IV'e, daha sık rastlandığını gözledik. Ayrıca, çalışmamızda, deri tiplerini lezyon sayılarını arttırıcı bir faktör

olarak tesbit etmedik. Bulgularımız, SK gelişiminin deri tipleri ile ilişkili olmadığı yönündedir.

HPV çift sarmallı, sirküler DNA içeren virüsleridir. Yaşam döngülerini tam olarak farklılaşmış skuamoz epitelde gerçekleştirirler. Deriye abrazyon veya travma sonucu giren virus, bazal tabakaya ulaşır. HPV proliferen olan bazal epitelyal hücrelere girdikten sonra aktif enfeksiyon oluşur. Enfekte bazal hücreler, bölünürken bir kısmı hücre yüzeyine doğru göç ederken bir kısmı orada kalarak uzun süreli enfeksiyona yol açar (10-12).

DNA zincirlerindeki farklılığa göre 100'ün üzerinde HPV tipi tanımlanmıştır (42). İki HPV tipinin L1 genlerinde en az % 90 benzerlik varsa aynı tip olarak kabul edilir (10). HPV tipleri, lokalizasyon, histopatoloji ve biyolojiye göre kutanöz, genital–mukozal ve epidermodisplazia verrusiformis olmak üzere 3 kategoride incelenir. Bazı HPV tipleri malign potansiyele sahiptir.

Genital bölgede yerleşen verruka anogenitalis benign lezyonlara neden olan düşük riskli HPV tipleri ve malign lezyonlara neden olan yüksek riskli HPV tiplerinden oluşur. HPV tip 6 ve 11 düşük riskli grubu oluştururken; HPV tip 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74 premalign inraepitelyal neoplaziler ile serviks, vajina, vulva, anüs ve penis bölgesinde görülen malignitelerle ilişkili yüksek riskli grubu oluşturur (12).

HPV esas olarak verruka etiyojisinde rol oynamakla birlikte bazı dermatolojik hastalıklarda da tesbit edilmiştir. Özellikle subungual ve periungual yerleşimli skuamoz hücreli karsinom HPV tip 16 ve 18 ile ilişkili bulunmuştur (51,52). Epidermodisplazya verrusiformiste HPV tip 5, 8 ve 47 ile verrüköz karsinom oluşabilmektedir (3). Anogenital, parmak ve tırnak kenarı yerleşimli Bowen Hastalığı HPV tip 16 ile ilişkili bulunmuştur (3). Forslund ve ark. yaptıkları çalışmada HPV tip 38'i solar keratoz lezyonlarının %43'ünde, skuamoz hücreli karsinom lezyonlarının %13'ünde ve bazal hücreli karsinom lezyonlarının %16'sında saptamışlardır (53). Plantar epidermoid kist HPV tip 60 ve 57 ile ilişkili bulunmuştur (54,55). Hidradenoma papilliferum HPV tip 16, 31, 33, 53 ve 56 ile ilişkili bulunmuştur (56).

Boxman ve ark. yaptıkları çalışmada HPV 6 ve 11'i %36 pubik kıl folliküllerinde, %50 oranında perianal kıl folliküllerinde tesbit etmişlerdir. Kıl folliküllerinin HPV'nin endojen rezervuarı olarak anogenital verruka rekürrensinde rol oynadığı düşünülmektedirler (57) Boxman ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada, kaştaki kıl folliküllerinde epidermodisplazya verrüsiformis ilişkili HPV varlığını saptamışlar ve solar keratozların gelişiminde rol oynadığını düşünmüşlerdir (58).

Epidermodisplazya verrüsiformis, hücrel immünitedeki spesifik defekt sonucu oluştuğu düşünülen ve yaygın persistan HPV infeksiyonu ile birliktelik gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Epidermodisplazya verrüsiformisli olgularda SK benzeri lezyonlar bildirilmiştir (59). Jacyk ve ark., SK' u bulunan epidermodisplazya verrüsiformisli zenciler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 32 hastanın 3'ünde HPV DNA tip 5 saptamışlardır (60). Li ve ark., genital dışı yerleşimli SK' u olan 55 hastanın 42'sinde (%76) epidermodisplazya ile ilişkili HPV DNA saptamışlardır. Bunların 26'sı (%62) HPV 20, 11'i (%26) HPV 23, 6'sı (%14) HPV 5 olarak bulunmuştur (48).

SK varyantı olarak kabul edilen molluskum pendulumu bulunan hastalarda %88 oranında HPV DNA tip 6 ve 11 bulunmuştur (61). Yine bir SK varyantı olan stukko keratozda HPV DNA' i tesbit edilmiş ve verruka tedavisinde de kullanılan %5 imiqumod tedavisine yanıt alındığı görülmüştür (62).

SK, klinik olarak verrukaya benzer şekilde verrüköz papüllerle seyrederek (1-5). Verrukaların travmaya uğrayan alanda çizgisel olarak seyreden formu, SK' un lineer tipine benzemektedir (21). Küçük SK lezyonları verrukalara benzer şekilde spontan gerileyebilir. İmmün suprese ve malignitesi olan hastalarda 'leser tretat' belirtisi olarak da adlandırılan aniden, yaygın ve çok sayıda SK lezyonu, verruka olduğu gibi ortaya çıkabilir (2). Ayrıca histopatolojik olarak her ikisinde de hiperkeratoz, akantoz papillomatoz izlenir (8,9). SK ile verrukalar arasında görülen bu klinik ve histopatolojik benzerlikler verrukaya benzer şekilde SK gelişiminde HPV'lerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, genital yerleşimli SK' u olan 23 hastanın 4'ünde (%17.4) düşük riskli HPV saptanmıştır. Pozitif kontrol grubu olarak, verruka anogenitalisli 31 hastanın 8'inde (%25.8) düşük riskli, 2'sinde (%6.5) yüksek riskli HPV tipleri saptanmıştır (Tablo-19). Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis arasında HPV varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgularla, genital yerleşimli SK gelişiminde HPV'ün rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, genital yerleşimli SK'da, HPV varlığını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Leonardi ve ark., genital yerleşimli SK' u olan 57 hastanın 24'ünde (%42) HPV DNA' i tesbit etmişlerdir (63). Zhu ve ark., genital yerleşimli SK' u olan 43 hastanın 23'ünde (%53) HPV DNA' sı tesbit ederken, genital bölge dışı yerleşimli 29 hastadan sadece birinde (%3) HPV DNA' i saptamışlardır (46). Bai ve ark., vulvar SK' lu hastaların %72'sinde, vulvar fibroepitelyal polipli hastalarının %16.7'sinde, genital dışı yerleşimli SK' lu hastaların %15'inde HPV DNA' i tesbit etmişler, vulvar akantozu olan hastalarda HPV DNA' sı saptamamışlardır. Yazarlar, vulvar SK hastalarında, HPV ile güçlü bir ilişki olduğunu savunmuşlardır (47).

Çalışmamızda, saptanan düşük riskli HPV tipleri 6 ve 11'dir. Leonardi ve ark.'nın çalışmasında, HPV pozitif saptanan 24 hastanın 18'inde HPV tip 6, 4'ünde tip 11 ve 2'sinde tip 16 olarak bildirilmiştir (63). Zhu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, HPV pozitif bulunan hastaların 18'i HPV tip 6, 4'ü tip 11 ve 2'si tip 33 olarak bulunmuş, HPV tip 16 ve 18'e karşı pozitiflik saptanmamıştır (46). Çalışma sonuçlarımız, literatür ile uyumlu olup, literatürde de en sık HPV tip 6 ve 11 tesbit edilmiştir.

Genital yerleşimli SK hastalarımızda, yüksek riskli grupta bulunan HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66 tiplerini saptamadık. Verruka anogenitalisli hastaların %6.5'inde yüksek riskli HPV tesbit ettik. Yüksek riskli HPV tiplerinin, premalign inraepitelyal neoplaziler yanında serviks, vajina, vulva, anüs ve penis bölgesinde görülen malignitelerle ilişkili olduğu bilinmektedir (12). Çalışmamızda, verruka anogenitalisli hastalarda, genital yerleşimli SK' lu hastalar ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, eşte "genital lezyon" öyküsüne rastlandı. Yüksek riskli HPV tipleriyle oluşabilmesi nedeniyle verruka

anogenitalis tanılı hastaların ve cinsel eşlerinin daha dikkatli takibi ve tedavisi yapılmalıdır. Bu nedenle klinik olarak birbirlerine benzemelerine karşın, verruka anogenitalis hastalarının, genital yerleşimli SK'dan ayırt edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda HPV pozitif saptanan genital yerleşimli hastalardan 3'ü (%75) erkek, 1'i (%25) kadındır. Leonardi ve ark.'nın çalışmalarında HPV pozitif saptanan genital yerleşimli SK'u olan 24 hastadan 18'i (%75) erkek, 6 sı (%25) kadındır (63). Çalışma sonuçlarımız Leonardi ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Çalışmamızda, şüpheli cinsel temas öyküsünü erkeklerde %93.8 oranında saptadık. Erkeklerde şüpheli cinsel temas öyküsünün fazla olmasını HPV varlığını artırıcı bir faktör olarak düşünüyoruz.

Çalışmamızda, HPV pozitif saptanan genital yerleşimli SK olguların 3'ünde (%75) hastalık süresi 5 yıl ve daha kısa, 1'inde (%25) 5 yıldan uzundur. HPV varlığının lezyonların daha kısa sürede ortaya çıkışını artırıcı bir faktör olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, genital yerleşimli SK'lu hastaların 2'sinde (%8.3), verruka anogenitalisli hastaların 14'ünde (%45.2) şüpheli cinsel temas öyküsü vardı. İki grup arasında şüpheli cinsel temas öyküsü açısından anlamlı fark bulunmuş, verruka anogenitalisi olan hastalarda daha sık şüpheli cinsel temas öyküsüne rastlanmıştır. Her ne kadar çalışmamızda genital yerleşimli SK hastalarında şüpheli cinsel temas öyküsüne rastlamasak da genital yerleşimli SK'un genital dışı yerleşimli hastalara göre daha genç yaşlarda ve cinsel olarak aktif popülasyonda görülmesi düşündürücüdür. Genital yerleşimli SK'da şüpheli cinsel temas öyküsünü araştıran çalışma yoktur. Bu nedenle daha geniş vaka serilerinden oluşan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, genital yerleşimli SK'lu hastaların eşinde genital lezyon öyküsü bulunmazken, verruka anogenitalisli hastaların 7'sinin eşinde (%22.6) genital lezyon öyküsü vardı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç, anogenital verrukanın genital yerleşimli SK'a göre bulaş oranı yüksek veya daha farklı bir etkenle oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha önce

yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, genital yerleşimli SK' u olan hastalardan 2'si (%8.7), verruka anogenitalisi olan hastalardan 1'i (%3.2) cinsel temas sırasında düzenli kondom kullanıyordu. Şüpheli cinsel temas öyküsünün daha fazla olduğu verruka anogenitalis olgularında cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından koruyucu olan kondom kullanımına az oranda rastlandı. Bu durumda eşte genital lezyon öyküsünü artırıcı bir faktör olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda, HPV saptanan, genital yerleşimli, SK tanılı hastaların 1'inde (%25), verruka anogenitalisli hastaların 6'sında (%60) “şüpheli cinsel temas” öyküsü vardı. HPV varlığı ile “şüpheli cinsel temas” arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Bununla birlikte, HPV pozitif saptanan olguların 3'ü 50 yaş altında olup cinsel olarak daha aktif dönemdedir. Hasta sayımız az olmasına karşın, verruka anogenitalisde olduğu gibi genital yerleşimli SK' u olan hastalarda HPV varlığıyla cinsel bulaş olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, HPV saptanan genital yerleşimli SK' lu hastalarda, “şüpheli cinsel temas” öyküsünün sorgulandığı araştırmaya rastlamadık.

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK' lu hastalarda düşük ya da yüksek riskli HPV saptamadık. Genital yerleşimli SK ile genital dışı yerleşimli SK arasında, düşük ya da yüksek riskli HPV varlığı açısından anlamlı fark gözlemedik. Bulgularımız, genital dışı yerleşimli SK gelişiminde düşük ya da yüksek riskli HPV' nin rolü olmadığına işaret etmektedir.

Literatürde, genital dışı yerleşimli SK ile HPV arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. İlk kez, 1989 yılında, Zhao ve ark., çalışmalarında, elektron mikroskopuyla yaptıkları incelemede, SK' lu 89 hastanın 4'ünde, keratinosit çekirdeğinde, HPV partikülleri gördüklerini bildirmişlerdir (64). Tsambaos ve ark., genital dışı yerleşimli SK' lu 173 hastanın 34'ünde (%19.7) HPV DNA' i saptamıştır. Bunların 15'inde (%44.1) HPV tip 6/11, 14'ünde (%41.1) HPV tip 31/33/35, 5'inde (%14.7) bilinmeyen tiplere karşı pozitiflik bulmuşlardır (65). Gushi ve ark. yaptıkları çalışmada, genital bölge dışı

yerleşimli 104 SK'lu olgunun 30'unda (%28.8) HPV DNA'i saptamıştır. Yazarlar, bu olguların büyük bir kısmını HPV tip 6 ve 18'in oluşturduğunu rapor etmişlerdir (49). Soler ve ark. renal transplant hastasının SK lezyonunda HPV DNA tip 5 saptamışlardır (66). Bununla birlikte, Lee ve ark., genital dışı yerleşimli, SK'lu 40 hastada, HPV tip 6, 11, 31, 33 DNA'sı saptamadıklarını bildirmiştir (67). Zhu ve ark. 12 genital dışı yerleşimli ile 15 irrite tip SK'u olan hastalarda yaptıkları çalışmada, HPV DNA tip 6, 11, 16, 18'e karşı pozitiflik saptamamışlardır (68). Çalışmamızda, Lee ve ark.'nın ile Zhu ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuç alınmıştır.

Çalışmamızda, genital ve genital dışı yerleşimli SK hastalarında, HPV varlığı açısından farklı sonuçlar alınmıştır. Bu durum, aynı hastalık olmasına karşın, tutulan vücut bölgesinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Cinsel yolla bulaşla, özellikle, genital ve periungual alanda mukozal tip HPV ile enfeksiyon olmaktadır. Örneğin, Mitsuishi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, elinde Bowen hastalığı bulunan hastalarda, mukozal tip HPV varlığı saptamışlar (69), buna karşılık, Lu ve ark. yaptıkları çalışmada, genital dışı yerleşimli Bowen hastalığında HPV saptamamışlardır (70). Benzer şekilde, Eliezri ve ark., skuamaöz hücreli karsinom bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada, genital yerleşimli hastaların %68'inde, parmak yerleşimli hastaların %75'inde HPV DNA'i saptarken, genital dışı yerleşimli hastalarda HPV DNA'i tesbit etmemişlerdir (51).

SK ile verruka anogenitalis ayırımında, özellikle genital yerleşimli lezyon varlığında, klinikopatolojik korelasyon esastır. Seboreik keratozun histopatolojik incelemesinde; hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz temel bulgulardır. Akantoz sonucu tümör yukarı ve yanlara doğru büyür. Altta ise normal epidermisten ince bir çizgiyle ayrılır. Lezyonlarda keratin ve yalancı keratin kistleri de sıklıkla bulunur. SK'da akantotik epidermiste skuamoz ve bazaloid olarak adlandırılan 2 tip hücre bulunur. Skuamoz hücreler, normal epidermiste izlenen hücrelere benzerler. Bazaloid hücreler ise iri ve hiperkromatik nükleuslu küçük hücrelerdir. Keratinositler hücresel atipi göstermez (2,6,9). Verrukaların histopatolojisinde; seboreik keratoza benzer şekilde, epidermiste hiperkeratoz, papillomatoz, akantoz gözlenir. Dermal kapiller dilate ve trombozedir. SK da dilate kapiller görülmekle

birlikte tromboze değildir. Verrukada granüler tabaka içinde ve altında keratinositlerde vakuolizasyon bulunur. Bu vakuolize hücreler koilositik hücrelerdir. Koilositoz varlığı verrukayı SK'dan ayıran en önemli histopatolojik bulgudur (10,11,42). Çalışmamızda, SK ve verruka anogenitalisin histopatolojik ayrımı yukarıda belirtilen kriterler dikkate alınarak yapılmıştır.

Genital yerleşimli SK'da HPV varlığını destekleyen çalışmalara karşın, Li ve ark., HPV DNA'i içeren genital bölge yerleşimli SK tanılı lezyonların aslında kondüloma akuminata olduğunu savunmaktadır. Her iki hastalığıdaki yakın histopatolojik benzerliklerden dolayı SK tanısının yanlış konulduğunu, dikkatli bir incelemeyle bu lezyonların gerçekte kondüloma akuminata tanısı alması gerektiğini düşünmektedirler. Yazarlar, Leonardi ve ark.'nın çalışmalarındaki hastaların, histopatolojik olarak kondüloma akuminata özelliklerini taşıdığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Bu nedenle, yazarlar, HPV'ün SK oluşumunda rol almadığını savunmaktadır (71).

İn situ hibridizasyon spesifik DNA ve RNA dizilerine karşı işaretli nükleik asit problemleri kullanılarak tanınmasını sağlayan bir immünohistokimyasal yöntemdir. Bağlanan prob ya radyoaktif işaretli ya da radyoaktif olmayan peroksidaz, biyotin veya digoksinin gibi enzimlerle işaretlenir. Ortaya çıkan enzimatik reaksiyon sonucu oluşan boyanma ışık mikroskopunda incelenir. Aktif enfeksiyonu gösterebileceği gibi latent enfeksiyonu da gösterir (72,73). Polymerase Chain Reaction (PCR) hedef DNA ve RNA'nın, DNA ve RNA polimeraz enzimiyle çoğaltılarak tesbitini sağlayan yöntemdir. Amplifikasyondan sonra PCR ürünleri agaroz jel üzerine yüklenerek elektroforeze tabi tutularak incelenir (74).

Biz bu çalışmada düşük ve yüksek riskli HPV tiplerini biyotin ile işaretli problemler kullanarak in situ hibridizasyon yöntemiyle araştırdık. Genital yerleşimli SK hastalarında %17.4 oranında düşük risk HPV'e karşı pozitiflik saptadık. Genital yerleşimli SK hastalarında PCR ile HPV'ü araştıran çalışmalardan Leonardi ve ark %42, Zhu ve ark. %53, Bai ve ark. %72 oranında HPV DNA'da pozitiflik saptamışlardır (46,47,63). Bu çalışmalara göre yaptığımız çalışmada oranın düşük olması kullandığımız yöntemden kaynaklanabilir. Benzer şekilde genital dışı yerleşimli SK'lu hastalarda HPV DNA'ya karşı pozitiflik saptamamız, PCR'a göre

daha az sensitif yöntem olan in situ hibridizasyon yöntemi kullanmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Toplumda malign melanom erken tanı ve tedavisine yönelik duyarlılığın artması nedeniyle, bu şüpheyile polikliniğe başvuran hastalar arasında, SK sık olarak görülmektedir. Ayrıca son yıllarda kozmetik beklentilerin artması nedeniyle hastalar SK tedavisi amacıyla da polikliniğe başvurmaktadır. SK ile ilgili poliklinik başvuruları artmasına ve sık görülen bir dermatolojik hastalık olmasına rağmen, SK etiyojisi, epidemiyolojisi, kliniği ve tedavisine yönelik az sayıda çalışma vardır. Son yıllarda SK ile ilgili genetik çalışmalar yapılmasına rağmen, etiyojide belirsizlik devam etmektedir.

Çalışmamızda SK etiyojisinde suçlanan HPV ile birlikte SK oluşumuna, yaş, cinsiyet, aile hikayesi ile deri tipinin etkisini araştırdık. Araştırdığımız etiyojik faktörlerden erkek cinsiyetin, ileri yaşın, pozitif aile hikayesinin SK oluşumuna etkisi olduğunu gördük. UV etkisine hassasiyeti gösteren deri tipinin SK oluşumuna etkisi olmadığını tesbit ettik. Ayrıca genital yerleşimli SK'da şüpheli cinsel temas öyküsünün etkisini araştırdık. Her ne kadar genital yerleşimli SK'un şüpheli cinsel temasla ilişkisini gösteremesek de yine de bu bölge yerleşimli hastalarda cinsel temasla bulaşın akılda bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız ile, genital yerleşimli SK gelişimde, etiyojik ajan olarak düşük riskli HPV'nin rolü olabileceğini gösterdik. Bununla birlikte, henüz kesin ilişkisi saptanmayan bu konunun açıklığa kavuşması için, genital yerleşimli SK'da düşük riskli HPV'lerin rolünün araştırıldığı, daha geniş serilerden oluşan klinikopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, genital dışı yerleşimli SK hastalarında etiyojik ajan olarak HPV saptamadık. HPV'nin 100'den fazla tipi bulunmaktadır. Biz bu çalışmada düşük ve yüksek riskli HPV grubundan toplam 14 HPV tipi araştırdık. Bu nedenle, genital dışı yerleşimli SK'da farklı HPV tipleriyle ve değişik moleküler yöntemlerle yeni çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak, çeşitli HPV'ler SK'un oluşumunda rol oynuyor olabilir. Ayrıca genital bölgede verrüköz lezyonlar görüldüğünde, verruka anogenitalis ile birlikte SK tanısı da düşünülmelidir.

SONUÇLAR

1. SK ile verruka anogenitalis grupları cinsiyet dağılımı açısından benzer bulundu ($p>0.05$).

2. SK ile verruka anogenitalis grupları arasında, yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). SK'un, verruka anogenitalise göre daha ileri yaşta görüldüğü belirlendi.

3. Genital yerleşimli SK ile genital dışı yerleşimli SK'lu hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Genital yerleşimli SK'un, genital dışı yerleşimli SK'a göre daha erken yaşta görüldüğü izlendi.

4. SK'lu hastaların en sık rastlanan lezyon tipinin yassı ve solid tip olduğu belirlendi.

5. Genital yerleşimli SK ile genital dışı yerleşimli SK grupları arasında lezyon tipleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

6. Genital dışı yerleşimli SK lezyonlarının en sık gövdede yerleştiği izlendi.

7. Genital ile genital dışı yerleşimli SK grupları, hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Genital dışı yerleşimli SK grubunda, hastalık süresinin daha uzun olduğu izlendi.

8. Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis grupları, “şüpheli cinsel temas” öyküsü açısından karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verruka anogenitalis grubunda, “şüpheli cinsel temas” öyküsünün daha sık olduğu belirlendi.

9. Genital dışı yerleşimli SK ile genital yerleşimli SK grupları, ailede SK öyküsü varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

10. Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis grupları, eşte “genital lezyon” öyküsünün varlığı açısından değerlendirildiğinde, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Verruka anogenitalisli hastaların eşlerinde “genital lezyon” öyküsüne daha sık rastlandı.

11. SK ve verruka anogenitalis grupları lezyon sayıları bakımından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

12. Lezyon sayılarının yaş gruplarına göre dağılımları araştırıldığında gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

13. Genital dışı yerleşimli SK grubunda düşük ya da yüksek riskli HPV saptanmadı.

14. Genital yerleşimli SK grubunda, hastaların 4’ünde (%17.4) düşük riskli HPV tipi saptandı.

15. Verruka anogenitalis grubunda, hastaların 8’inde (%25.8) düşük riskli, 2’sinde (% 6.45) yüksek riskli HPV tipi saptandı.

16. Genital yerleşimli SK ile genital dışı yerleşimli SK grupları, düşük riskli HPV varlığı açısından karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

17. Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis grupları arasında düşük riskli HPV varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

18. Düşük ya da yüksek riskli HPV varlığı ile şüpheli cinsel temas öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

19. Düşük riskli HPV saptanan genital yerleşimli SK grubunda HPV varlığı ile cinsiyet, hastalık süresi, deri tipi, kondom kullanımı, ailede SK varlığı ve lezyon sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

20. Verruka anogenitalis grubunda HPV varlığı ile cinsiyet, yaş, hastalık süresi, kondom kullanımı ve eşinde verruka anogenitalis varlığı arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

ÖZET

SEBOREİK KERATOZ TANILI HASTALARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK RİSKLİ HUMAN PAPİLLOMA VİRUS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem GELİNER

Seboreik keratoz, epidermal keratinositlerin proliferasyonu sonucu oluşan, benign bir deri tümörüdür. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, HPV'lerin etken olduğu verrukalara klinik ve histopatolojik benzerliği, SK etyopatogenezinde HPV'ün rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, dermatoloji polikliniğine başvuran genital ve genital dışı yerleşimli SK'lu hastalarda düşük ve yüksek riskli HPV varlığının araştırılmasıdır. Bu araştırma ile, SK lezyonlarının yerleşim yerinin, HPV varlığı açısından etiyojolojiye etkisi incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmamıza, 31'i genital dışı yerleşim, 23'ü genital yerleşim gösteren, histopatolojik olarak SK tanısı alan toplam 54 hasta ile, histopatolojik olarak=verruka anogenitalis tanısı alan 31 hasta alınmıştır. Düşük ve yüksek riskli HPV varlığı in situ hibridizasyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Genital yerleşimli SK'lu hastaların 4'ünde (%17.4) düşük riskli HPV tipleri, verruka anogenitalisli hastaların 8'inde (%25.8) düşük riskli, 2'sinde (%6.4) yüksek riskli HPV tipleri saptanmıştır. Genital dışı yerleşimli SK'lu hastalarda düşük ya da yüksek riskli HPV'e rastlanmamıştır. Genital yerleşimli SK ile verruka anogenitalis, düşük riskli HPV varlığı açısından karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel anlamlılık taşımadığı ($p>0.05$), genital yerleşimli ile genital dışı yerleşimli SK, düşük riskli HPV varlığı açısından karşılaştırıldığında ise aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamız ile, genital yerleşimli SK gelişimde etiyolojik ajan olarak düşük riskli HPV'nin rolü olabileceğini gösterdik. Yine de, bu konunun aydınlatılabilmesi için düşük riskli HPV'lerin, genital yerleşimli SK'daki rollerinin araştırıldığı, daha geniş serilerden oluşan klinikopatolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, SK'un etiyolojisinde çeşitli HPV'ler rol oynuyor olabilir ve genital bölgede verruka benzeri lezyonlar görüldüğünde, verruka anogenitalis yanında SK tanısı da akla gelmelidir.

Anahtar sözcükler: Seboreik keratoz, HPV

YABANCI DİL ÖZETİ

INVESTIGATION OF LOW AND HIGH RISK HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC KERATOSIS DIAGNOSIS

Dr. Özlem GELİNER

Seborrheic keratosis (SK) is a benign skin tumor developed by the proliferation of epidermal keratocytes. Although the etiology of SK is unknown, the clinical and histopathological similarity with verrucas formed by HPV, suggests that HPV may have a role in SK etiopathogenesis.

The purpose of this research is to investigate the presence of low and high risk HPV in genital and nongenital SK patients who applied to the dermatology out patient clinic. With this study, it is planned to research the influence of SK lesion localization on presence of HPV.

In our study, a total of 54 patients, 31 genitally located and 23 nongenitally located diagnosed histopathologically as SK and 31 patients diagnosed histopathologically as verruca anogenitalis were included. The presence of low or high risk HPV was studied with in situ hybridization method.

Low risk HPV was detected in 4 (17.4%) patients with genitally located SK and in 8 (25.8%) patients with verruca anogenitalis. High risk HPV was detected in 2 (6.4%) patients with verruca anogenitalis. In nongenitally located SK patients, no low or high risk HPV type was detected. The presence of low risk HPV was not statistically significant between genitally located SK and verruca anogenitalis ($p>0.05$). There was a statistically significant difference between genital and nongenital SK groups when the presence of low risk HPV data was compared ($p<0.05$).

In our research we showed that in genital SK development low risk HPV may have a role as an etiologic agent. In order to enlighten this issue; comprehensive clinicopathologic series in which the role of low risk HPV is studied in genital SK are needed.

In conclusion, various HPV types may have a role in SK etiology and when verruca-like lesions are seen in genital area; SK should also be considered with verruca anogenitalis.

Key words: Seborrhic keratosis, HPV

KAYNAKLAR

1. Silver SG, Ho VCY. Benign epithelial tumors. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003: 767-785.
2. Pierson D, Bandel C, Ehrig T, Cockerell CJ. Benign epidermal tumors and proliferations. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ et al editors. Dermatology. 1st ed. ABD: Mosby, 2003: 1697-1720.
3. Gürer MA. Deri tümörleri ve nevuslar. Editörler: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 1759-1962.
4. Koyuncu E. Epidermal nevuslar, neoplaziler ve kistler. Editör: Aydemir EH. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. 10'uncu baskı. İstanbul: İstanbul Medikal yayıncılık , 2008: 633-683.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Benign epithelial tumors. Dermatology. 2th ed. Berlin: Springer, 2000: 1441-1448.
6. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2008; 6: 664-677.
7. Baykal C. Epidermal selim tümörler. Dermatoloji Atlası. 2'inci baskı. İstanbul: ARGOS, 2004: 482-493.
8. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. Lever's Histopatology of the skin. 8th ed. Philadellphiz: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 685-746.
9. Bren T, Mckee PH. Tumors of the surface epithelium. In: Mckee PH, Calonje E, Grunter SR editors. Pathology of the Skin. 3th. ed. Boston: Elsevier Mosby 2005: 1158-1161.

10. Lowy DR, Androphy EJ. Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, editors . Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003: 2119-2131.
11. Kirnbauer R, Lenz P and Okun MM. Human papillomavirus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ et al editors. Dermatology. 1st ed. ABD: Mosby, 2003: 1217-1233.
12. Tying SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 18-26.
13. Logie A, Dunois-Larde C, Rosty C, Levrel O, Blanche M, Ribeiro A et al. Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1153–1160.
14. Hafner C, van Oers JM, Hartmann A, Landthaler M, Stoehr R, Blaszyk H et al. High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2404-2407.
15. Hafner C, Hartmann A, Real FX, Hofstaedter F, Landthaler M, Vogt T. Spectrum of FGFR3 mutations in multiple intraindividual seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 1883-1885.
16. Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci.* 2007; 104: 13450-1354.
17. Hafner C, Vogt T, Landthaler M, Müsebeck J. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrhoeic keratoses. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 214-217.

18. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrheic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997; 137: 411-414.
19. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, Chung JH. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 73–80.
20. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1087–1093.
21. Heng MC, Soo-Hoo K, Levine S, Petresek D. Linear seborrheic keratosis associated with underlying malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1316-1321.
22. Rady PL, Yen A, Rollefson JL, Orengo I, Bruce S, Hughes TK et al. Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi's sarcoma skin lesions of transplant patients. *Lancet*. 1995; 27: 1339-1340.
23. Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, McCadden ME et al. Melanoma, growth factors, acantosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. A possible role for alfa-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1582-1587.
24. Nanney LB, Ellis DL, Levine J, King LE. Epidermal growth factor receptors in idiopathic and virally induced skin diseases. *Am J Pathol*. 1992; 140: 915-925.
25. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 745-762.
26. Flugman SL, McClain SA, Clark RA. Transient eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic psoriasis and erythrodermic drug eruption: Report of two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 212-214.

27. Ellis DL, Nanney LB, King LE Jr. Increased epidermal growth factor receptors in seborrheic keratoses and acrochordons of patients with the dysplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23: 1070-1077.
28. Borenstein M, Mirzabeigi M, Vincek V. Pityrosporum and seborrheic keratosis: an association. *Dermatol Online J.* 2005; 11: 3.
29. Mizutani H, Ohyanagi S, Hayashi T, Groves RW, Suzuki K, Shimizu M. Functional thrombomodulin expression on epithelial skin tumours as a differentiation marker for suprabasal keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1996; 135: 187-193.
30. İşçimen A, Arzuhal. Kriyoterapi - Uygulama ve Endikasyonlar. *Dermatose* 2002; 4: 39-49.
31. Andrews MD. Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician.* 2004; 69: 2365-2372.
32. Özpoyraz M. Dermatolojide cerrahi. Editörler: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji.* 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2259-2322.
33. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: A study comparing the Standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod. *Int J Dermatol.* 2004; 43: 300-302.
34. Krupashankar DS. Standard guidelines of care: CO₂ laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 61-67.
35. Khatri KA. Ablation of cutaneous lesions using an erbium:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2003; 5: 150-153.
36. Culbertson GR. 532-nm diode laser treatment of seborrheic keratoses with color enhancement. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 525-528.

37. Mehrabi D, Brodell RT. Use of the alexandrite laser for treatment of seborrheic keratoses. *Dermatol Surg.* 2002; 28: 437-439.
38. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical vitamin D₃ is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol* 2005; 32: 420-423.
39. Asagami C, Muto M, Hirota T, Shimizu T, Hamamoto Y. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₂) in seborrheic keratosis. *J Invest Dermatol* 1996; 1: 94-96.
40. Burkhart CG, Burkhart CN. Use of a keratolytic agent with occlusion for topical treatment of hyperkeratotic seborrheic keratoses. *Skinmed.* 2008; 7: 15-18.
41. Lim C. Seborrheic keratoses with associated lesions: A retrospective analysis of 85 lesions. *Australas J Dermatol.* 2006; 47: 109-113.
42. Ogunmodede F, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC. Human Papillomavirus Infections in Primary Care. *Clin Med Res.* 2007; 5: 210-217.
43. Öztürkcan S. Derinin viral hastalıkları. Editörler: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji.* 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 554-650.
44. Kaçar N, Ergin Ş, Yıldız N. Yaşlılarda deri hastalıklarının dağılımı: Pamukkale Üniversitesi Dermatoloji Kliniğinin 1623 hastadan oluşan 5 yıllık deneyimi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi,* 2009; 1: 24-29.
45. Gill D, Dorevitch A, Marks R. The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant? *Arch Dermatol.* 2000; 136: 759-762.

46. Zhu WY, Leonardi C, Penneys NS. Detection of human papillomavirus DNA in seborrheic keratosis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci.* 1992; 4: 166-171.
47. Bai H, Cviko A, Granter S, Yuan L, Betensky RA, Crum CP. Immunophenotypic and viral (human papillomavirus) correlates of vulvar seborrheic keratosis. *Hum Pathol.* 2003; 34: 559-564.
48. Li YH, Chen G, Dong XP, Chen HD. Detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 1060-1065.
49. Gushi A, Kanekura T, Kanzaki T, Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotent individuals. *J Dermatol Sci.* 2003; 31: 143-149.
50. Kavak A, Parlak AH, Yesildal N, Aydogan I, Anul H. Preliminary study among truck drivers in Turkey: effects of ultraviolet light on some skin entities. *J Dermatol.* 2008; 35: 146-150.
51. Eliezri YD, Silverstein SJ, Nuovo GJ. Occurrence of human papillomavirus type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23: 836-842.
52. Ponten F, Lundeberg J. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ et al editors. *Dermatology.* 1st ed., ABD: Mosby, 2003; 1677-1696.
53. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 64-73.
54. Egawa K, Egawa N, Honda Y. Human papillomavirus-associated plantar epidermoid cyst related to epidermoid metaplasia of the eccrine duct epithelium: a

combined histological, immunohistochemical, DNA-DNA in situ hybridization three-dimensional reconstruction analysis. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 961-967.

55. Kitasato H, Egawa K, Honda Y, Ono T, Mizushima Y, Kawai S. A putative human papillomavirus type 57 new subtype isolated from plantar epidermoid cysts without intracytoplasmic inclusion bodies. *J Gen Virol.* 1998; 79: 1977-1981.

56. Kazakov DV, Mikyskova I, Kutzner H, Simpson RH, Hes O, Mukensnabl P et al. Hidradenoma papilliferum with oxyphilic metaplasia: a clinicopathological study of 18 cases, including detection of human papillomavirus. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27: 102-110.

57. Boxman IL, Hogewoning A, Mulder LH, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Detection of human papillomavirus types 6 and 11 in pubic and perianal hair from patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2270-2273.

58. Boxman IL, Russell A, Mulder LH, Bavinck JN, ter Schegget J, Gren A. Association between epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hair and solar keratoses. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 1108-1112.

59. Roncalli de Oliveira W, Neto CF, Rady PL, Tyring SK. Seborrheic Keratosis-like lesions in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Dermatol.* 2003; 30: 48-53.

60. Jacyk WK, De Villiers EM. Epidermodysplasia verruciformis in Africans. *Int J Dermatol.* 1993; 32: 806-810.

61. Dianzani C, Calvieri S, Pierangeli A, Imperi M, Bucci M, Degener AM. The detection of human papillomavirus DNA in skin tags. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 649-651.

62. Stockfleth E, R wert J, Arndt R, Christophers E, Meyer T. Detection of human papillomavirus and response to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 846-850.
63. Leonardi CL, Zhu WY, Kinsey WH, Penneys NS. Seborrheic keratoses from the genital region may contain human papillomavirus DNA. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1203-1206.
64. Zhao YK, Lin YX, Luo RY, Huang XY, Liu MZ, Xia M, Jin H. Human papillomavirus (HPV) infection in seborrheic keratosis. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11: 209-212.
65. Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N, Georgiu S, Pasmatzis E, Stratigos A et al. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratoses. *Arch Dermatol Res.* 1995; 287: 612-615.
66. Soler C, Chardonnet Y, Euvrard S, Chignol MC, Thivolet J. Evaluation of human papillomavirus type 5 on frozen sections of multiple lesions from transplant recipients with in situ hybridization and non-isotopic probes. *Dermatology.* 1992; 184: 248-253.
67. Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *J Korean Med Sci.* 2001; 16: 619-622.
68. Zhu WY, Leonardi C, Kinsey W, Penneys NS. Irritated seborrheic keratoses and benign verrucous acanthomas do not contain papillomavirus DNA. *J Cutan Pathol.* 1991; 18: 449-452.
69. Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T, Iwasaki T, Kawashima M. The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands. *Cancer.* 1997; 79: 1911-1917.

70. Lu S, Syrjänen K, Havu VK, Syrjänen S. Failure to demonstrate human papillomavirus (HPV) involvement in Bowen's disease of the skin. *Arch Dermatol Res.* 1996; 289: 40-45.
71. Li J, Ackerman AB. "Seborrheic keratoses" that contain human papillomavirus are condylomata acuminata. *Am J Dermatopathol.* 1994; 16: 398-405.
72. Rosai j. Special techniques in surgical pathology. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology.* 9th ed. Edinburg: Mosby, 2004: 37-91.
73. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC et al. Molecular microbiology. Koneman's *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006: 132-165.
74. Bulut H, Doymaz MH. Blotlama teknikleri ve mikrobiyolojide kullanımları. Editör: Durmaz R. *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji.* 2'inci baskı. Adana: Nobel Kitapevleri, 2001: 123-137.