

## Ürogenital Kondilom Lezyonu Olan Erkek Hastalarda Lezyonda ve Üretral Sürüntü Örneğinde İnsan Papilloma Virüs Tanısı ve Tiplendirmesi

### Human Papilloma Virus Diagnosis and Typing in Tissue Samples and Urethral Swabs Obtained From Male Patients with Condylomatous Lesions

İD Şevket Tolga Tombul<sup>1</sup> İD Bülent Akdoğan<sup>2</sup> İD Koray Ergünay<sup>3</sup> İD Dilek Ertoy Baydar<sup>4</sup> İD İlhan Erkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Ürogenital kondilomu olan erkek hastalarda İnsan Papilloma Virüs (İPV) enfeksiyon varlığının tespitinde, üretral sürüntü örneklerinin etkinliğini değerlendirilmesi ve mevcut olan bu enfeksiyonların sık görülen onkolojik tip olan İPV-16 ile olan ilişkisini ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimize ürogenital siğil şikâyeti ile başvuran, cinsel olarak aktif olan ve immünsupresif tedavi öyküsü olmayan erkek hastalar dahil edildi. Eksternal meatusta tespit edilen lezyonlar eksize edildi. Üretroskopi yapılarak üretrada başka lezyon olmadığı gösterildi. Kutanöz lezyonların belirgin olanları dokudan eksize edildi. Küçük lezyonlar elektrokoter ile koterize edildi. Tüm hastalardan viral tanı ve tiplendirme amacıyla üretral sürüntü örneği alındı. Elde edilen dokular virolojik çalışma ve patolojik incelemeye gönderilmek üzere ikiye ayrıldı. İPV tanısı için dokuda ve sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu uygulandı.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 34.9±9 yıl olan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplam üç hastada eksternal meatusta verrüköz lezyon tespit edildi. Otuz hastada patolojik inceleme sonucunda kondilom tespit edildi. Bir hastada eşlik eden karsinoma in situ mevcuttu. Dört hastada ise seboreik keratoz (iki kişi) ve akantoz (iki kişi) tespit edildi. Dokulardan yapılan virolojik çalışmalarda 18 hastada İPV varlığı gösterildi. İPV-16 mikst enfeksiyon gözlenen altı örnekte gösterildi. İPV-16 varlığı malign ve benign lezyonlarda gösterildi (karsinoma in situ bir hasta, akantoz bir hasta). Üretral sürüntü örneklerinde ise altı hastada İPV varlığı gösterildi. Üretral sürüntüde İPV(+) olan iki hastanın doku örneği İPV(-)'ti.

**Sonuç:** İPV tanısında ve tiplendirmede üretral sürüntü örnekleri doku örnekleri kadar yeterli görünmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürogenital, insan papillomavirüsü, verrüköz

#### ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the effectiveness of urethral swab samples in the detection and typing of Human Papilloma Virus (HPV) in male patients with urogenital condyloma.

**Material and Methods:** Sexually active male patients who have had no history of immunosuppressive therapy or chemotherapy with urogenital warts were included. The lesions detected in the external meatus were excised. Urethroscopy was done to check whether there is any other lesion in the urethra. Prominent cutaneous lesions were excised. Small lesions were cauterized. Urethral swab was taken from all patients for viral diagnosis and typing. The tissues obtained were divided into two to be sent for virological study and pathological examination. For the diagnosis of IPV, polymerase chain reaction was applied in tissue and swab samples.

**Results:** A total of 34 patients with a mean age of 34.9±9 years were included in the study. Verrucous lesion in the external meatus was detected in three patients. In 30 patients' pathological diagnosis was condyloma. Accompanying carcinoma in situ was detected in a patient. In four patients, seborrheic keratosis (two participants) and acanthosis (two participants) were detected. HPV was detected in 18 tissue samples and six urethral swap samples. HPV-16 was detected as a part of the mixt infection in six tissue samples. Also HPV-16 was detected both in malign and benign lesions. (one patient with carcinoma in situ, one patient with acanthosis).

**Conclusion:** Urethral swab samples do not seem as adequate as tissue samples in IPV diagnosis and typing.

**Keywords:** Urogenital, human papillomavirus, verrucous

Geliş tarihi/Received: 07.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 18.03.2020

#### İletişim:

Şevket Tolga Tombul, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

e-mail: toltom@gmail.com

Tel: 0536 477 45 25

JAMER 2020;5(1):19-24

## GİRİŞ

Papilloma virüsler tüm dünyada yaygın olarak bulunan, çeşitli türlerde deri ve mukoz membranlarda enfeksiyon oluşturan virüslerdir. İnsan Papilloma Virüsleri (İPV), iyi huylu proliferatif lezyonlardan invaziv kansere kadar çeşitlilik gösteren mukozal ve epitelyal lezyonlarla ilişkilidir. Kadın popülasyonu için İPV enfeksiyon prevalansı tüm dünyada; saptama yöntemleri, demografik ya da sosyokültürel farklılıklara bağlı olarak %2-44 oranında izlenmektedir (1). İPV'nin erkek genitalyasında da enfeksiyonlara ve pre-kanseröz lezyonlara yol açtığı bilinmektedir. İki yüzün üzerinde bilinen İPV tipi mevcuttur. Bu İPV tiplerinden yaklaşık 30 tanesinin genital mukozayı enfekte ettiği bilinmektedir. Fakat en sık dört İPV tipinin (6, 11, 16 ve 18), bu lezyonların %60-70'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir. İPV'nin yalnızca serviks kanseri değil aynı zamanda penil kanser etiolojisindeki yeri ortaya konmuştur. Enfekte veya asemptomatik erkeklerde penis, üretra ve prostat mukozasında İPV varlığı gösterilmiştir. Bu rezervuarların varlığı, İPV'nin cinsel yolla bulaşı, aynı İPV tiplerinin ve pre-kanseröz lezyonların her iki partnerde de tespiti açısından önem taşımaktadır. Genital İPV enfeksiyonu olan kadınların partnerlerinde %50-90 oranında İPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (2-4). Bu enfeksiyonların çoğu subklinik veya latent enfeksiyonlardır. Subklinik veya latent enfeksiyonu olan bu erkek partnerler, serviks kanseri etiolojisinde etkin olan yüksek riskli İPV tipleri için rezervuar olabilirler. Onkolojik bir ajan olarak virüsün bulaşması ve cinsel yolla hastalık meydana getirmesi servikal ve penil kanserlerin önlenmesi açısından önemlidir. Literatürde bu bilgiler ışığında İPV(+) kadınların partnerleri üzerinde veya toplum genelinde erkekler üzerinde yapılan sayısız çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sık görülen İPV tipleri ve virüsün sık izlendiği anogenital alanlar belirtilmektedir (5). Ancak ülkemizden literatüre girmiş, erkekler üzerinde yapılmış İPV çalışmalarının sayısı çok azdır. Mevcut çalışmalar ise sadece histopatolojik tanı üzerine dayanmaktadır. Bu çalışmalarda moleküler tanı yöntemleri kullanılarak tiplendirme yapılmamıştır (6).

Bu çalışmada, anogenital kondilomu olan erkek hastalarda hem lezyon hem de eş zamanlı üretrada olabilecek İPV enfeksiyon varlığını ve mevcut olan bu İPV enfeksiyonlarının sık görülen onkolojik tip olan İPV-16 ile olan ilişkisini gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (PZR) yöntemi kullanılarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta Seçimi:

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne ürogenital siğil şikâyeti ile başvuran, cinsel olarak aktif olan ve immünsupresif tedavi öyküsü olmayan erkek

hastalar dahil edildi. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı (Tarih: 09.02.2009, Karar No: FON 09/29-51) ve çalışma boyunca İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalındı.

### Doku ve Sürüntü Örneklerinin Toplanması:

Genital verrü yerleşimi penis gövdesi ve pubik bölge olan 31 hastaya işlem lokal anestezi altında yapıldı. Sadece eksternal üretral meatusta lezyonu olan diğer 3 hasta ise hem doku ve sürüntü toplama işleminin daha az ağırlı olması, hem de eş zamanlı üretroskopi yapabilmek amacıyla genel anestezi uygulanmıştır. Bütün işlemler genel sterilite kurallarına uygun olarak ameliyathane ortamında yapılmıştır. Penis gövdesi ve pubik bölge yerleşimli lezyonlardan en belirgin olanları eksize edildi. Oluşan deri defekti hemostaz sağlanmasını takiben emilebilen 5/0 dikişler ile primer kapatıldı. Diğer lezyonlar elektrokoterizasyon ile ablate edildi. Eksize edilen lezyonların bir kısmı serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içerisine konarak sonradan viral tanı ve tiplendirme çalışmalarında kullanılmak üzere -80°C'de saklandı. Dokuların kalan kısmı ise formole konarak histopatolojik inceleme için Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi. Üretral meatustaki lezyonlar tamamen eksize edildi. Buradaki lezyonlara koterizasyon uygulanmadı. Eksizyon sonrası distal üretral mukozası ile glans arasındaki defekt 6/0 rapid vikril ile primer onarıldı. Bu hastalar üç gün süreyle üretral foley katater ile izlendi. Üretral lezyonu olan 3 hastaya 18Fr rijid sistoskop ile girilerek üretroskopi yapıldı. Bütün hastalarda üretral sürüntü örneği elde etmek için steril pamuklu çubuklar kullanıldı. Bu çubuklar fossa navicularise kadar ilerletilip dairesel hareketlerle döndürülerek sürüntü örnekleri toplandı. Üretral sürüntü örnekleri ve serum fizyolojik içerisine konan dokular -80°C içinde saklandı.

### Patolojik İnceleme:

Formol içerisindeki dokular parafin ile tespit edildikten sonra standart kesit alma ve boyama işlemlerini takiben İPV'ye ikincil histopatolojik değişikliklerinin tespiti için ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

### İPV Tanı ve Tiplendirmesi:

#### Sürüntü ve Doku Örneklerinin İşlenmesi

Tüm doku örneklerinden 3-4 mm<sup>3</sup>lük bir kısım steril petri içerisinde bistüri ile küçük parçalara ayrılmış; daha sonra her örneğe 150 mM NaCl, 10 mM TRIS-HCL (pH:8), 25mM EDTA ve %0.5 SDS içeren parçalama tamponundan 500 µl ve 40 µl/ml proteinaz K eklenmiştir. Bu şekilde bir gece 55°C'de inkübe edilen örnekler, ertesi gün DNA saflaştırma işlemine alınmıştır. Kontaminasyonun önlenmesi amacıyla her örneğin parçalanması sırasında yeni bir petri ve bistüri kullanıldı.

mıştır. Sürüntü örneklerinde ise; eküvyonların uçları kırılarak aynı miktarda parçalama tamponu eklenerek iki dakika vortekslelendikten sonra aynı şekilde işlenmiştir.

### Nükleik Asit Saflaştırması

Doku parçalanması işlemi tamamlanan örneklerden nükleik asit saflaştırılması için; ticari bir spin kolon nükleik asit ekstraksiyon kiti olan Roche High Pure Viral Nucleic Acid Kiti (Roche Diagnostics, Almanya) üreticinin önerileri doğrultusunda uygulanmıştır. Buna göre örneklere poli(A) taşıyıcı RNA solüsyonu ve proteinaz K içeren 200 µl "Binding Buffer" (6M guanidin-HCL, 10 mM üre, 10 mM Tris-HCL, %20 Triton X-100, pH:4.4 (25°C) eklenerek karıştırılmış, 72°C'de 10 dakikalık inkübasyonu takiben, 100 µl "Binding Buffer" daha eklenerek, kitle sağlanan kolonlara aktarılmış ve 1 dakika 12.000rpm' de santrifüj uygulanmıştır. Kolonlara 500 µl "Inhibitor Removal Buffer" (saf alkolde 5M guanidin-HCL, 20 mM Tris-HCL, pH:6.6 25°C) eklenmiş ve aynı şekilde santrifüj edilmiştir. Daha sonra 450µl "Wash Buffer" (saf alkolde 20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCL, pH:7.5 25°C) ile iki kez yıkanan kolonlara son olarak önceden ısıtılmış "Elution Buffer" (10mM Tris-HCL, pH:8.5) eklenerek 1 dakika 12.000 rpm'de santrifüj edilmiş ve nükleik asitler elde edilmiştir. Saflaştırması tamamlanan örnekler -20°C'de saklanmıştır.

### İPV DNA'sının Saptanması ve Tiplendirilmesi

İPV DNA'sının saptanması amacıyla, viral majör kapsid proteini sentezinden sorumlu L1 gen bölgesinde yer alan yaklaşık 450 baz çiftlik hedef bölgeyi çoğaltan MY11/MY09 primer setleri kullanılmıştır. Amplifikasyon reaksiyonu 50 µl'lik hacimde gerçekleştirilmiş; 100 pmol primerler, 100 µM dNTP karışımı, 0.25 µl Taq DNA polimeraz, 5 µl kalıp DNA örneği ve MgCl<sub>2</sub>, KCl<sub>2</sub>'den oluşan karışım MJ Research, PTC-200 Peltier "thermalcycler" da amplifiye edilmiştir. Kullanılan sıcaklık döngüsü programı önce 94°C'de 5 dakika tutulmuş, ardından 35 siklus 94°C'de 20 saniye, 55°C'de 45 saniye ve 72°C'de bir dakika amplifiye edilerek son döngünün ardından 72°C'de 5 dakika bekletilmiştir. Amplifikasyon sonucunda elde edilen ürünler %1,5'luk agaroz jel elektroforezi sonrası etidyumbromide ile boyanarak UV transilluminatör altında incelenmiştir. Beklenen amplifikasyon ürünü olan yaklaşık 450 baz çiftlik bandın izlendiği örnekler pozitif kabul edilmiş ve tiplendirme reaksiyonuna alınmıştır. İPV ile enfekte örneklerde virüsün tiplendirilmesi amacıyla ticari bir tiplendirme sistemi olan Heliosis İPV-16 Real-Time PZR sistemi (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) kullanılmıştır. Buna göre pozitif örneklerden 2 µl; 0.5 µl primer, 0.5 µl probe karışımı; 1 µl LC SYBR green DNA master mix, 1.4 µl MgCl<sub>2</sub> (25 mM) ve 4.6 µl PCR-grade su içeren amplifikasyon karışımına eklenerek Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostics, Almanya) gerçek zamanlı PZR cihazında üreticinin önerileri

doğrultusunda ikinci amplifikasyon ve erime eğrisi analizine alınmıştır. Erime eğrisi analizinde; erime peak noktası 69.5°C ve 78.5°C (±1.0°C)'de olan örnekler İPV tip 16; 80°C ve 80°C'nin üzerinde (82°C veya 83°C ± 1.0°C) olan örnekler ise 16-dışı tipler olarak değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS 15.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler yüzde (%) olarak, normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalaması±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmamıza klinik olarak genital bölgede papillom şüphesi olan, 21-63 yaş arasındaki 34 hasta dahil edildi (ortalama yaş 34.9±9 yıl). Üç hastada fizik muayenede eksternal meatusa tespit edilen lezyon olduğu için doku eksizyonu ile birlikte sistoüretroskopi işlemi genel anestezi altında yapıldı. Diğer hastalarda işlemler lokal anestezi altında yapıldı. Postoperatif hiçbir hastada yara yeri enfeksiyonu ya da idrar yolu enfeksiyonu gelişmedi. Hastaların hepsinde bir-iki gün süren dizüri şikayeti mevcut idi. Eksternal meatusun lezyon eksize edilen üç hasta üç gün süreyle üretral kateterle izlendi. Bu hastalarda kateterizasyon sonrası erken dönemde üretral meatus darlığına bağlı şikayetler izlenmedi. Sistoüretroskopi yapılan hiçbir hastada üretranın geri kalan kısmında kondilom ile uyumlu lezyon saptanmadı.

Toplam 34 hastanın 30'unda (%88.2) lezyonların İPV enfeksiyonu ile uyumlu olduğu tespit edildi. Diğer dört hastada (%11.2) ise patolojik tanı İPV dışı lezyonlar olarak rapor edildi (iki hasta seboreik keratoz ve iki hasta akantoz içeren deri ve mukozal doku). Diğer İPV ile uyumlu tespit edilen lezyonlardan birinde in situ karsinom tespit edildi. Diğer bir hastada kondilomda şiddetli displastik değişiklikler tespit edildi. Ayrıca iki hastada lezyonda melanin pigment artışı mevcuttu (Tablo 1).

**Tablo 1 : Patolojik tanılara göre hasta dağılımı**

Patolojik Tanı	Hasta Sayısı (n= 34)
İPV ile uyumlu	30
İn-situ karsinom	1
Kondilom	29
İPV dışı lezyon (seboreikkeratoz ve akantoz)	4
Seboreikkeratoz	2
Akantoz	2

İPV: İnsan Papilloma Virüs

Doku tiplendirmesi sonucunda 18 hastada İPV varlığı tespit edildi. Dokuz hastada birden fazla İPV tipi ile enfeksiyon tespit edildi. Mikst enfeksiyon tespit edilen hastaların altısında

İPV tip-16 tespit edildi. Bu hastalarda İPV-16 enfeksiyon sorumluluğu tek tip değildi. Üç hastada İPV-16 dışındaki tiplerle olan mikst İPV enfeksiyonları olduğu görüldü. Patolojik olarak İPV dışı lezyonlar belirlenen dört hastanın birinde İPV-16 dışı tiplerle mikst enfeksiyon tespit edildi. Ayrıca insitu karsinom patolojisi izlenen bir hastada da İPV-16'nın da dahil olduğu birden fazla İPV tipi ile enfeksiyon tespit edildi. Tek bir İPV tipinin enfeksiyondan sorumlu olduğu dokuz hastada İPV-16 dışı tipler tespit edildi. 16 hastada ise yapılan işlemler sonucunda İPV varlığı gösterilemedi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Patolojik tanı ve doku PZR sonuçlarının karşılaştırılması

	Patolojik Tanı		Toplam	
	İPV(+)	İPV(-)		
Doku PZR	İPV (+)	16	2	18
	İPV (-)	14	2	16
Toplam	30	4	34	

İPV: İnsan Papilloma Virüsü; PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyon

Üretral sürüntü örneklerinden yapılan tanı ve tiplendirme çalışmaları sonucunda altı hastada İPV enfeksiyonu tespit edildi. Üretral sürüntüde İPV(+) olan hastaların dördünde aynı zamanda doku çalışmalarında da İPV tanısı gösterilmiştir. Hem doku hem de sürüntü örnekleri pozitif olan hastaların ikisinde doku ve sürüntü örneklerinde İPV tipleri birbirleri ile uyumluydu (İPV tip-16 dışı). İki hastada ise doku örneklerinde tip-16'nın da dahil olduğu mikst enfeksiyon mevcutken sürüntü çalışmalarında İPV-16 dışı tipler ile çoklu enfeksiyon tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Patolojik tanı ve sürüntü PZR sonuçlarının karşılaştırılması

	Patolojik Tanı		Toplam	
	İPV(+)	İPV(-)		
Sürüntü PZR	İPV (+)	6	0	6
	İPV (-)	24	4	28
Toplam	30	4	34	

İPV: İnsan Papilloma Virüsü; PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyon

## TARTIŞMA

İPV cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olduğundan erkekler virüsün enfeksiyon patogenezinde hep bir rezervuar olarak görülmüştür. Hem asemptomatik erkeklerde hem de İPV ile enfekte kadınların eşlerinde üretral sürüntü örneklerinde İPV DNA tespiti için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda İPV DNA pozitifliği %15-20 arasında değişmektedir (7-13). Hippeläinen ve ark. tarafından askerlerdeki üretral İPV enfeksiyon prevalansını belirlemek için yapılan çalışmada, üretral sürüntüde İPV DNA'sı PZR ile %16.5 (47/285) oranında tespit edilmiştir (7). Yapılan yaymada koilositoz

tespit edilmeyenlerde bu oran %9 iken, koilositoz olanlarda %46.2 olarak bulunmuştur. Benzer bir çalışmada Forslund ve arkadaşları 138 asker üzerinde üretral sürüntü ve idrar örneklerindeki İPV DNA pozitifliğini sırasıyla %8 (12/138) ve %5 (8/138) olarak bildirmişlerdir (8). Astori ve arkadaşları İPV DNA(+) kadınların eşleri olan 70 erkekte topladıkları üretral sürüntü, semen ve idrar örneklerinde yaptıkları çalışmada İPV DNA'sını araştırmışlardır. Bu çalışmada üretral sürüntü örnekleri PZR çalışması için en az güvenilir materyal olarak tespit edilmiştir. Alınan sürüntü örneklerinin %87'si PZR için yetersizken idrar örneklerinde bu oran %21 olarak bildirilmiştir (9). Öte yandan Cecchini ve arkadaşları üretral sürüntü ile tanı yüzdesi üzerine daha iyimser bir görüş bildirmişlerdir. Servikal İPV enfeksiyonu olan 53 kadının eşlerinde yaptıkları çalışmada İPV enfeksiyonu tespit edilme oranını %52.8 (28/53) olarak bulmuşlardır (14). Aynaud ve arkadaşları yine enfekte kadınların eşleri üzerinde yaptıkları çalışmada İPV DNA pozitifliğini asemptomatik, yani klinik olarak lezyonu olmayan hastalarda %3, üretral lezyonu olmayan fakat penil lezyonu olan hastalarda %15 ve üretral lezyonu olan hastalarda ise %78 olarak bildirmişlerdir (15). Meksika'da 1612 erkek asker üzerinde yapılan prevelans çalışmasında üretral sürüntüde %20.8 oranında İPV DNA tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada üretral örneklerin incelenmemesi ile İPV tanısında %1.5-5.1 yanlış negatiflik olabileceği de vurgulanmaktadır (10).

Çalışmamızda üretral sürüntü örneklerini değerlendirildiğinde, toplam altı (%20) hastada İPV DNA'sı tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsi histopatolojik olarak kondilom tanısı almıştır. Bu oran, yukarıda özetlenen çalışmalar ile uyumludur. Ancak uygulanan PZR tekniğine bağlı olarak ayrıntılı tiplendirme yapılmamış olsa da bu altı hastanın tümünde İPV tip-16 dışı papilloma virüsleri ile gerçekleşmiş enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu hastaların bir tanesinde ise birden fazla İPV tipi ile enfeksiyon olduğunu belirlenmiştir. Üretral meatusda lezyonu olan üç hastanın üretral sürüntü örneklerinde İPV DNA'sı tespit edilmiştir. Üretral sürüntü örneğinde İPV DNA tespit edilen diğer üç (%20) hastada ise üretral lezyon gösterilememiştir.

Dokudan yaptığımız tanı çalışmalarında patolojik olarak kondilom tanısı almış 30 hastanın 16'sında (%53) İPV(+) bulunmuştur. Ayrıca histopatolojik olarak seboreik keratoz tanısı almış iki vakanın da dokularında İPV DNA'sı tespit ettik. Literatüre bakıldığında seboreik keratoz patogenezinde PZR ile İPV DNA tespit edilen çalışmaların olduğu göze çarpmaktadır (16,17). Rombaldi ve arkadaşlarının servikal intraepitelial neoplazi olan kadınların eşleri ile yaptıkları çalışmada bu oranı %40 (19/47) olarak belirtmişlerdir (18). Kataoka ve arkadaşları ise çalışmalarında penil biyopsilerde PZR so-

nucunda İPV DNA tespit etme oranını %44 (17/39) olarak belirtmişlerdir (12). Hippeläinen ve arkadaşları penoskopi ile tespit edilen lezyonlardan aldıkları biyopsi materyalinde in situ hibridizasyon tekniği ile %27.2 (188/693) oranında İPV DNA'sı tespit etmişlerdir (19). Baram ve ark. ise bu oranı %41.6 olarak belirtmişlerdir (20). Öte yandan Aynoud ve Rubin iki ayrı çalışmada penil kondilomlardan yaptıkları biyopsi materyallerinden İPV DNA tespit etme oranını sırasıyla %94 ve %100 olarak vermişlerdir (15,21). Çalışmamızda elde edilen oranlar bazı çalışmalar ile uyumlu görünmekle birlikte diğer çalışmalarda verilen oranlardan oldukça düşük olduğu görülmektedir. Buradan çıkarılacak sonuç, her kondilom lezyonunda İPV DNA tespit etmek mümkün olmamaktadır. Ancak burada test edilen dokuların yeterlilikleri de söz konusudur. Şayet eksize edilen dokularda ileri derecede nekroz ve debris varsa veya dokunun saklanması sırasında meydana gelen bozulmalardan örnekler yetersiz olabilir. Bu nedenle örneklerin yeterliliklerini ölçmek için kullanılan hücresel yıkım belirteçlerinin ( $\beta$ -globulin gibi) test edilmesi gerekir.

Çalışmamızda, altı hastada İPV tip-16 varlığını tespit ettik (6/30, %20). Bu hastaların tümünde birden fazla İPV tipiyle enfeksiyon mevcuttu. Geri kalan 10 hastada ise tip-16 dışı bir İPV tipi ile enfeksiyon söz konusuydu (10/30, %33.3). Doku pozitifliği saptanan 10 (%33.3) hastada ise birden fazla İPV tipi ile enfeksiyon mevcuttu. Üretral örneklerdeki çalışmalarda %20 oranında İPV tespit ettik. Bu pozitif örneklerin hepsinde İPV-16 dışı tipler ile enfeksiyon mevcuttu. Üç hastada (%10) doku ve üretra tiplendirmeleri uyumluydu. Aynoud çalışmasında yüksek riskli İPV (16/18 oranını %12.5 (6/48) olarak belirtmiştir (15). Ancak bu çalışmada mikst enfeksiyon hakkında bir bulgu belirtilmemiştir. Aguilar çalışmasında eksternal genitalya ve üretral sürüntü örneklerinde İPV-16 oranını %5.5 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada yüksek riskli olarak en sık İPV tip-59 düşük riskli olarak ise İPV tip-84 tespit edildiği belirtilmektedir (10). Nielson ve arkadaşları çalışmalarında yüksek riskli İPV tipleri olan enfeksiyon oranını %29.2, mikst enfeksiyon oranını ise %27.2 olarak belirtmişlerdir (22). Literatürdekiler ile kendi sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda, yüksek riskli tiplerin oranının çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir. Mikst enfeksiyon oranları da benzer görünmektedir. Ancak çalışmalar dünyanın farklı bölgelerinden olduğundan İPV tip dağılımı da bölgelere göre değişmektedir. Çalışmamızda mikst enfeksiyon oranının %33.3 olması nedeniyle tip-16 dışı yüksek riskli İPV tiplerinin tanımlanmasında sonra tam olarak yüksek riskli İPV oranlarını vermek mümkün olacaktır. Bu nedenle sadece tip-16 oranı ile çalışmamızda yüksek riskli İPV oranı belirtmek sağlıklı olmayacaktır.

Doku ve üretral sürüntü çalışmalarına birlikte baktığımızda dokusu pozitif olan 18 hastanın dördünde üretral örneklerde pozitif tespit edilmiştir. Ancak eksternal üretral meatus-tan örnekleme yaptığımız üç hastanın ikisi bu gruba dahildir. İki hastada ise üretral sürüntü örneklerinde İPV tespit edilirken doku çalışmasında tespit edilmemiştir. Üretral lezyonu olan bir hastada ve üretra dışında genital lezyonu olan bir hastada sürüntü örneğinde İPV DNA'sı tespit edilirken doku örneğinde tespit edilememiştir. Üretral sürüntü ve dokular karşılaştırıldığında üretral örneklerin pozitifliği düşük görünmektedir. İPV DNA tespit etme oranı, üretrada lezyonu olan hastalarda daha belirgindir. Ancak düşük oranda da olsa eş zamanlı olarak anogenital bölge enfeksiyonları ile eş zamanlı ürotelyumda subklinik veya latent enfeksiyonlar olabilmektedir. Finansal desteğin sınırlı olması nedeni hasta sayısının az oluşu ve viral tiplendirmenin sadece İPV-16 için yapılabilmesi çalışmanın kısıtlayıcı yanlarıdır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 09D05101003).

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.T.T., B.A., K.E., D.E.B., İ.E.; Veri Toplama- Ş.T.T., B.A., K.E., D.E.B., İ.E.; Veri Analizi/Yorumlama- Ş.T.T., B.A., K.E., D.E.B., İ.E.; Yazı Taslağı- Ş.T.T., B.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ş.T.T., D.E.B., İ.E.; Son Onay ve Sorumluluk- Ş.T.T., B.A., K.E.; Malzeme ve Teknik Destek- Ş.T.T., B.A., K.E.; Süpervizyon- Ş.T.T., B.A., K.E., D.E.B., İ.E.

## KAYNAKLAR

1. Bosch FX, de Sanjose S. Human Papilloma virüs and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;31:3-13.
2. Sand PK, Bowen LW, Blishke SO, Ostergard DR. Evaluation of male consorts of women with genital human papilloma virüs infection. Obstet Gynecol. 1986;68(5):679-81.
3. Kennedy L, Buntine DW, O'Connor D, Frazer IH. Human Papilloma virus-a study of male sexual partners. Med J Aust. 1988;149(6):309-11.
4. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penilecancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. World J Urol. 2009;27:141-50.
5. Ventimiglia E, Horenblas S, Muneer A, Salonia A. Human papilloma virüs infection and vaccination in Males. Eur Urol Focus. 2016;2(4):355-62.
6. Taner MZ, Taskiran C, Onan MA, Uluturk A, Himmetoglu O. Genital human Papilloma virüs infection in the male sexual partners of women with isolated vulvar lesions. Int J Gynecol Cancer. 2006;16(2):791-4.
7. Hippeläinen M, Syrjänen S, Hippeläinen M, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, et al. Prevalance and risk factors of genital human papillomavirus (İPV) infections in healthy males. A study on Finnish conscripts. Sex Transm

Dis. 1993;20:321-8.

**8.** Forslund O, Hansson BG, Rymark P, Bjerre B. Human papillomavirus DNA in urine samples compared with that in simultaneously collected urethra and cervix samples. *J Clin Microbiol.* 1993;31:1975-9.

**9.** Astori G, Pipan C, Muffato G, Botta GA. Detection of HPV DNA in semen, urine and urethral samples by dot blot and PCR. *Microbiologica.* 1995;18:143-9.

**10.** Aguilar LV, Lazcano-Ponce E, Vaccarella S, Cruz A, Hernández P, Smith JS, et al. Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sex Transm Infect.* 2006;82:31-3.

**11.** Smith JS, Moses S, Hudgens MG, Agot K, Franceschi S, Maclean IW, Ndinya-Achola JO, et al. Papillomavirus Detection by Penile Site in Young Men from Kenya. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):928-34.

**12.** Kataoka A, Claesson U, Hansson BG, Eriksson M, Lindh E. Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction. Comparison between urethral samples and penile biopsy samples. *J Med Virol.* 1991;33:159-64.

**13.** Della Torre G, Donghi R, de Campos Lima PO, Pasquini G, Pilotti S, Koronel R, et al. Human papillomavirus genomes in male urethral cells. *Am J Pathol.* 1992;141:1181.

**14.** Cecchini S, Cipparrone I, Confortini M, Scuderi A, Meini L, Piazzesi G. Urethral cytology of Cytobursh specimens. A new technique for detecting subclinical human papilloma virus infection in men. *Acta Cytol.* 1988;32:314-7.

**15.** Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Cytologic detection of human papillomavirus DNA in normal male urethral samples. *Urology.* 2003;61:1098-101.

**16.** Gushi A, Kanekura T, Kanzaki T, Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotent individuals. *Journal of Dermatological Science.* 2003;31:143-9.

**17.** Ko CJ, Iftner T, Barr RJ, Binder SW. Changes of epidermodysplasia verruciformis in benign skin lesions: the EV acanthoma. *J Cutan Pathol.* 2007;34:44-8.

**18.** Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Baréa F, Frassini R, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(2):177-87.

**19.** Hippeläinen MI, Syrjänen S, Hippeläinen MJ, Saarikoski S, Syrjänen K. Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV) lesions in the male: Correlation of peniscopy, histology and in situ hybridisation. *Genitourin Med.* 1993;69:346-51.

**20.** Bar-Am A, Niv J, Jaffo A, Peysen RM. Prevalence of human papillomavirus infection and HPV DNA among male partners of Israeli women with genital premalignant and human papillomavirus lesions. *Isr J Med Sci.* 1995;31:349-52.

**21.** Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma Evidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001;159:1211.

**22.** Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1107-14.