



# Kronik Vajinal Akıntılı Hastalarda HPV-DNA Pozitiflik Oranı ve Sitopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

## HPV DNA Positivity Rate and Evaluation of Cytopatological Results in Patients with Chronic Vaginal Discharge

Güler Ateşer, Derya Sivri Aydın, Feray Günver\*, Sevim Purisa\*\*

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye*

*\*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

*\*\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

**Amaç:** Kronik enfeksiyonun HPV-DNA persistansı ve displazik değişimleri kolaylaştırdığı yönünde yeni yayınlar mevcuttur. Kronik vajinal akıntılı hastalarda bu beraberliğin sıklığı, servikal sitolojik ve histopatolojik inceleme sonuçları araştırıldı.

**Yöntemler:** Kronik mukopürülan akıntı nedeniyle en az üç kez vajinit tedavisi görmüş, HPV DNA'sına ulaşılan 103 hasta retrospektif olarak incelendi. HPV DNA pozitifliği için risk faktörleri değerlendirildi. Hastalar HPV DNA varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı (HPV DNA pozitif ve negatif). Sitopatolojik ve histopatolojik inceleme sonuçları ve risk faktörleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 35±9 idi. Yüzde 64 hastada HPV-DNA pozitifliği. HPV-DNA'sı pozitif olan hastaların %41'inde anormal sitolojik bulgular, %16'sında CIN saptandı. HPV-DNA'sı negatif grubun %16'sında anormal sitolojik bulgular saptanırken, ikisinde CIN saptandı. HPV-DNA pozitif ve negatif gruplar arasında servikal sitolojik anormallik ve CIN saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda kronik mukopürülan akıntılı hastalarda HPV DNA pozitifliği ve anormal sitolojik ve histolojik bulguları genel literatüre göre daha yüksek oranda saptadık. (*Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 93-7*)

**Anahtar Sözcükler:** Kronik mukopürülan akıntı, HPV-DNA, sitolojik anormallik, CIN

### Abstract

**Aim:** There are new publications stating that chronic infection may facilitate dysplastic changes and persistence of human papillomavirus (HPV)-DNA positivity. Frequency of this coincidence and cervical cytological and pathological examination results were investigated in patients with chronic vaginal discharge.

**Methods:** One hundred three patients, who were treated at least 3 times for chronic mucopurulent discharge with accessible HPV DNA results, were analyzed retrospectively. Risk factors were identified for HPV DNA positivity. HPV DNA positive-patients were divided into two groups (positive and negative) according to the presence and absence of HPV DNA. The results of cytopatological and histopathological examinations and risk factors were compared between the two groups.

**Results:** The mean age of the patients was 35±9 years. Sixty-four percent of the patients were positive for HPV DNA. Of the HPV DNA positive patients, 41% had abnormal cytological findings, 16% had cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Of the HPV DNA-negative patients, 16% had abnormal cytological findings and, 2 patients had CIN. There was no statistically significant difference in cervical cytological abnormalities and CIN between HPV-DNA positive and negative groups.

**Conclusion:** In our study, the rates of HPV DNA positivity and abnormal cytopathological results among patients with chronic vaginal discharge were found to be higher than that reported in the literature. (*The Medical Bulletin of Haseki 2014; 52: 93-7*)

**Key Words:** Chronic mucopurulent discharge, HPV-DNA, cytological abnormalities, CIN

## Giriş

Human papilloma virus (HPV) kadın ve erkek genital organlarındaki birçok patolojiden sorumlu olan, küçük, zarfsız çift sarmallı, kapsülsüz bir DNA virüsüdür. İki yüzden fazla tipi vardır. Benign veya malign hastalıklarla birlikteliğine göre düşük ve yüksek risk grupları olarak gruplandırılmışlardır (1-5).

HPV enfeksiyonlarının sıklığı cinsel yaşam ve cinsel alışkanlıklarla yakından ilişkilidir. Dünya çapında görülme oranı %2-%40 arasında değişmektedir. Genelde cinsel aktif olan kadınların %50'sinin bir veya daha fazla HPV tipini aldığı kabul edilir (6). Çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir. İleri yaş kadında varlığı ve yüksek riskli virüs ile enfeksiyon kalıcı hale geçiş veya reenfeksiyon anlamına gelir ve bu durumlarda malignite riski artmıştır. HPV enfeksiyonunun doğal seyri, kişinin hücresel immün yanıtıyla yakından ilişkilidir (7). Son yıllarda bazı çalışmalar, diğer seksüel bulaşıcı hastalıkların varlığının, HPV enfeksiyonunun, yüksek greydlı servikal neoplazm ve servikal kanser gelişme olasılığını arttırdığına işaret etmektedir (8-11). Kronik enflamasyon hücresel immün yanıtı baskılamakta ve HPV kalıcılığı ihtimalini arttırmaktadır (8). Bazı yazarlar, klamidya trokomatis, herpes simpleks virus tip 2 (HSV-2) ve HIV benzeri seksüel yoldan bulaşan bir retrovirus olan insan T hücre lenfotropik virus tip 1 (HTLV-I) enfeksiyonlarının HPV için bir kofaktör olacağına dikkat çekmektedirler (12,13).

Bu çalışmada, kronik mukopürülan akıntılı kadınların HPV DNA pozitifliği oranı ve beraberinde gelişen sitopatolojik anormallikler incelendi.

## Yöntemler

Bu çalışmada kadın hastalıkları ve doğum kliniği, jinekoloji polikliniğe başvuran 103 kadın etik kurul izni alınarak retrospektif olarak seçildi. Çalışmaya alınma kriterleri; akıntı nedeniyle polikliniğimize başvuran hastalardan jinekolojik muayenesinde mukopürülan akıntısı olan ve akıntı nedeniyle en az üç kez tedavi almasına rağmen şikayetleri devam eden, aynı dönemlerde sitolojik inceleme ve HPV DNA tayini yapılmış hastalardı. Her hastada ilk ilişkiye başlama yaşı, sigara kullanımı, kullanılan doğum kontrol yöntemi, eğitimi (en az lise mezunu olmak eğitilmiş olarak ele alındı) ve iş durumu gibi risk faktörlerine ulaşıldı. HPV tayini hastanemizin anlaşmalı olduğu biyokimya laboratuvarında, HPV MY09/11 bölgesine hedeflenen MY09/11 ve GP5+/6+ primerleri kullanılarak çift reaksiyonlu nested polimeraz zincir reaksiyonu (nested PCR) kullanılarak yapılmıştı. Hastalar HPV DNA sonucunun pozitif ve negatif oluşuna göre iki gruba ayrıldı. HPV DNA'sı pozitif olan hastaların 50'sinde tip tayini sonuçlarına ulaşıldı. Konvansiyonel yöntemle

alındıktan sonra 2001 Bethesda Sistemi kullanılarak yapılmış olan servikal smear sonuçlarına ulaşıldı. Servikal smear sonucu nedeni tanımlanamayan anormal skuamöz hücreler (ASC-US), yüksek greydlı değişikliklerin ekarte edilemediği anormal skuamöz hücreler (ASC-H), düşük greydlı skuamöz intraepitelyal neoplazi (LSIL), yüksek greydlı skuamöz intraepitelyal neoplazi (HSIL) olarak saptanan hastalardan biyopsi alınanlar ve sonuçları belirlendi. HPV DNA pozitif ve negatif grup, risk faktörleri ve sitolojik bulgular açısından Mann-Whitney U test, t-test ve Chi-square test kullanılarak karşılaştırıldı.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $35\pm 9$  idi. Yüzde 64 hastada (n=66) HPV DNA pozitif olarak saptandı. HPV DNA'sı pozitif olan 50 hastanın HPV tiplerine ulaşıldı. Şekil 1'de saptanan HPV tipleri görülmektedir.

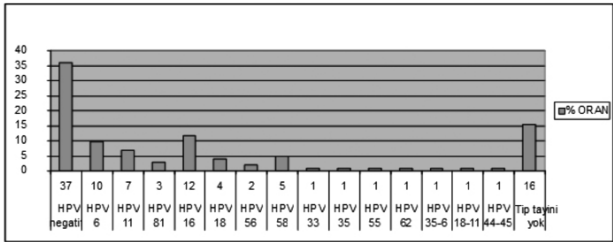
HPV tipleri yapılan hastaların %66'sında (n=33) onkojenik HPV tipi saptandı. Onkojenik tip HPV DNA'ya sahip hastaların %42'sinde (n=14) sitoloji pozitif ve bu hastaların 13'ünde ASCUS 1'inde ASC-H saptandı. Onkojenik olmayan HPV tipi saptanan 17 hastanın %24'ünde sitoloji pozitif ve sadece üç hastada ASCUS, bir hastada LSIL saptandı. HPV tip tayini yapılmayan 16 hastanın ise %44'ünde (n=9) sitoloji pozitif ve beş hastada ASCUS, iki hastada HSIL saptandı. Servikal sitoloji bulguları değerlendirildiğinde HPV DNA pozitif hastaların %41'inde (n=27) servikal sitoloji pozitif; 22 hastada ASCUS, iki hastada LGSIL, bir hastada ASC-H, iki hastada HSIL saptandı. HPV DNA negatif hastaların ise %19'unda (n=7) sitoloji pozitif ve altı hastada ASCUS, bir hastada LGSIL saptandı. HPV DNA'sı pozitif ve negatif gruplar arasındaki anormal sitoloji bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Chi-square test  $p=0,159$ ).

Ortalama yaş ( $40\pm 12$  vs.  $35\pm 8$  yıl; t-test,  $p<0,05$ ), ortalama evlilik yaşı ( $24\pm 6$  vs.  $22\pm 4$  yıl; t-test,  $p<0,05$ ), eğitimli hasta (%32 vs. %5; Chi-square test,  $p<0,01$ ), sigara alışkanlığı (%32 vs. %16; Mann-Whitney U test,  $p<0,05$ ) ve sigara alışkanlığı süresi (15 vs. 13 yıl; Mann-Whitney U test,  $p<0,05$ ) HPV DNA pozitif grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 1'de HPV DNA pozitif ve negatif grup arasında doğum kontrol yöntemi tercihleri görülmektedir. Kullanılan kontraseptif yöntemler açısından iki grup arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı (Chi-square test,  $p=0,60$ ).

HPV DNA ve sitoloji bulguları pozitif olup ileri tetkik için biyopsi yapılmış 21 hasta incelendiğinde; smear sonucu ASCUS olan üç hastada CIN 2-3, bir hastada CIN 1 saptanırken 11 hastada biyopsi sonuçları negatifti. Smear sonucu LGSIL olan bir hastanın biyopsisi CIN 2-3, HSIL

Tablo 1. HPV DNA pozitif ve negatif hastalardaki özellikler		
	HPV DNA negatif hastalar	HPV DNA pozitif hastalar
Ortalama yaş	35±8	40±12
Ortalama Cinsel hayata başlama yaşı	22±4	24±6
Ortalama doğum sayısı	2±2	2±2
Ortalama düşük sayısı	1,3±2	1,3±2
Eğitilmiş	%5	%32
Çalışan	%32	%40
Sigara içme oranı	%16	%32
Ortalama sigara içme süresi (yıl)	13±8	15±12
Oral kontraseptif kullanma oranı	%14	%17
Oral kontraseptif kullanma süresi (ay)	14±19	7±6
RIA kullanma oranı	%11	%30
RIA ortalama kullanma süresi (yıl)	4±6	10±8
Ara sıra prezervatif kullanma oranı	%14	%21
Geri çekme yöntemi kullanma oranı	%92	%88



Şekil 1. HPV pozitifliği ve HPV tiplerinin görülme oranları (%)

olan iki hastanın biyopsisi CIN 2-3 olarak saptandı. Smear sonucu ASH-H olan hastanın biyopsi sonucuna ulaşamadı.

HPV DNA negatif hastaların %11'ine (n=4) biyopsi yapılmıştı. HPV DNA'sı negatif, servikal smear sonucu ASCUS olup biyopsi yapılan iki hastanın birinde CIN 2-3 saptanırken diğeri negatif olarak saptandı. Servikal smear sonucu LGSIL olan bir hastanın ise biyopsisi negatifti.

HPV pozitif grupta iki katı yüksek anormal patoloji oranları olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Chi-square test p=0,119).

## Tartışma

Enfeksiyon ajanı belirlenmemiş olsa da kronik mukopürülan akıntılı hastaları risk grubu olarak çalışmaya aldığımızda yüksek bir HPV pozitifliği ve anormal sitopatolojik oranlarla karşılaştık.

Epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir.

Tüm dünyada kadınlarda HPV enfeksiyonu %2'den %40'a kadar değişen bir oranda görülmektedir (6). Türkiye'de HPV prevalansı ile ilgili çok az çalışmaya rastladık. Yetimlar ve ark. HPV pozitifliği için risk faktörü olan 642 hastalık, yaş ortalaması 36±9 olan çalışmalarında, HPV DNA pozitifliğini multipleks PCR yöntemiyle %39 olarak saptamışlar (14). Eroğlu ve ark.'nın yaptığı serviks kanseri için risk faktörü taşıyan 404 sağlıklı kadının retrospektif olarak ele alındığı çalışmalarında median yaş 37 imiş, bizim çalışmamızdaki gibi 16 ayrı HPV tipini tayin ederek HPV sıklığını %32,5 olarak bulmuşlar ve genel literatürden daha yüksek oranda olduğunu vurgulamışlardır (15). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 35±9 idi ve HPV DNA pozitif oranı %64 ile daha yüksek olarak saptadık. Bu çalışmalarda risk faktörü olarak ele alınmamakla birlikte bizim çalışmamızda saptadığımız bu yüksek oran nedeniyle HPV DNA pozitifliği açısından kronik vajinal akıntılı olmayı risk faktörü olarak değerlendirebiliriz.

Diñç ve ark. 102 hastalık çalışmalarında kolposkopisi pozitif hastalarda HPV tip 16 pozitifliğini %18 olarak bulmuşlardır (16). Bizim çalışmamızda sadece HPV tip 16 pozitifliğini %11,5 olarak saptadık. Ruland ve ark. yüksek oranda serviks kanseri yaygınlığı olan Etiyopya'nın kırsal bölgelerindeki genel popülasyonda %16 oranında HPV enfeksiyonu saptamışlardır. Bu oran Nijerya'da %26'dır. Bu iki Afrika ülkesine karşılık HPV enfeksiyonu Güney Amerika, Asya ve Avrupa'da daha düşük orandadır. Avrupa'da %5,2 oranında HPV pozitifliği görülmektedir (17).

Çalışmamızda, HPV pozitif kadınların yaş ortalaması daha yüksek ( $40 \pm 1$ ), daha geç evlenmiş, daha fazla ve uzun süreli sigara içen, eğitilmiş ve kronik servikal enfeksiyonu olan hastalardı. Bu faktörlerin birçok çalışmada HPV enfeksiyonuyla ilişkilendirildiğini görüyoruz (18,19).

Erken seksüel yaşama başlanmasının duyarlı transformasyon zonunun genişliği nedeniyle HPV enfeksiyonuna zemin hazırladığı bilinmektedir (14). Bizim çalışmamız bu bilgiye aykırı bir sonuç sunmakta. Biz çalışmamızı poliklinik koşullarında sürdürdüğümüzden, sosyal duyarlılık nedeniyle seksüel davranışlarla ilgili detaylı sorgulama yapamadık ve cinsel hayata başlama yaşı olarak sorgulamayı yaptık. Bekar bir kaç hastamızın dışında bu yanıt evlilik yaşı olarak yanıt aldık. Geç evliliğin daha fazla oranda HPV pozitifliğiyle beraberliğini gözlemledik. Yetimaller ve ark. çalışmalarında cinsel yaşama başlama yaşıyla HPV pozitifliği arasında ilişki saptayamamışlardır (14).

HPV tip 6, 11, 16, 18, 58 en sık karşılaştığımız HPV tipleriydi. Bu sonuç dünyanın pek çok bölgesinde elde edilen sonuçlara benzerdir ve bu temel üzerinde oluşturulan Quadrivalent aşı bizim adölesanlarımıza da uygun görünmektedir.

Çoğu HPV enfeksiyonu semptom veya hücresel değişiklik oluşturmadan ya da düşük greydli hücresel değişiklikler yaparak geçicidir. Erişkin kadında LGSİL %50-%80'i geriler (20). Ancak küçük bir oranı yüksek greydli lezyonlara ve karsinoma in situ'ya kadar ilerler ve cerrahi müdahale yapılmazsa serviksın squamöz veya adeno karsinomuna neden olur. Yılda 60 milyon pap smear testi yapılan Amerika'da yaklaşık ASC-US'ların %50'si, LSİL'lerin %80'i onkojenik HPV enfeksiyonuyla ilişkili olarak rapor edilir. Pap smear testte atipik squamöz hücreler belirlenen hastaların %5 ile %17'sinde yüksek greydli CIN tespit edilir (21,22).

Bizim çalışmamızda da ASCUS saptanan 28 hastadan 22'sinde, LGSİL bulunan üç hastanın ikisinde, ASC-H/HGSİL saptanan üç hastanın hepsinde HPV DNA pozitifliği saptadık. Biyopsi sonucu CINII-III saptanan yedi hastanın altısında HPV DNA pozitifliği. Çalışmamızda yüksek HPV pozitiflik oranı bulmamıza ve HPV pozitif hastalarda daha yüksek oranda sitolojik anormalliklere rastlamamıza, biyopsi yapıp yüksek greydli lezyon bulunan hastalardaki yüksek oranda HPV pozitifliğine rağmen, HPV pozitif ve negatif hastaların sitoloji ve biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlılık belirleyemedik. Hasta sayımızın azlığı ve tüm hastalarda tip tayini yapamayışımız, grupların küçüklüğü nedeniyle yüksek risk oluşturan tipleri ayrı gruplayarak inceleyemememiz sonuçları etkiliyor olabilir.

HPV DNA pozitif ve negatifliğine bakmaksızın kronik vajinal akıntısı olan bu hasta grubunda ASCUS %27, LGSİL %3, ASC-H/HGSİL %3 olarak sitopatolojik anormallikleri yüksek oranda gözledik. Hastanemizde Bacanakgil ve

ark.'nın 4122 hastada yaptıkları genel bir taramada ASCUS %4,2, LGSİL %0,6, HGSİL %0,15 oranında gözlemlenmiştir (23). Bulduğumuz değerler bu değerlerden oldukça yüksektir.

HPV DNA tarama testlerinin pahalı oluşu nedeniyle büyük sayıda çalışma grupları ve kontrol grupları oluşturmak zorluklar yaratmakta, çalışmalar riskli hasta gruplarıyla sınırlanmaktadır.

Bu çalışma bize, kronik vajinal akıntısı olan, HPV enfeksiyonu için risk faktörlerini taşıyan kadınlarda HPV DNA tayinine başvurulmasının uygun olduğunu, fakat maliyet düşünülüyorsa servikal sitolojinin değerini koruduğunu gösterdi. Çalışmamızda saptadığımız HPV tipleri göz önüne alındığında quadrivalent aşının bizim toplumumuz içinde uygun olduğu sonucuna vardık.

### Kaynaklar

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
- de Villiers EM1, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of Papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
- zur Hausen H. Papillomavirus Infections-A Major Cause of Human Cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
- Hassen E, Chaieb A, Letaief M, et al. Cervical human papillomavirus infection in tunisian women. *Infection* 2003;31:143-8.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Ca Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
- Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors and the development of cervical precancer, and cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8:224-30.
- Castle PE, Escoffery C, Schachter J, et al: Chlamydia Trachomatis, Herpes Simplex Virus 2, And Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Are Not Associated With Grade of Cervical Neoplasia in Jamaican Colposcopy Patients. *Sex Transm Dis* 2003;30:575-80.
- Szostek S1, Zawilinska B, Kopec J, Kosz-Vnenschak M. Herpes viruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis. *Acta Biochim Pol* 2009;56:337-42.
- Kwalniewska A, Korobowicz E, Zdunek M, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 in cervical carcinoma associated with human papillomavirus detected in paraffin-sectioned samples. *European journal of gynaecological oncology. Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:65-70.
- Qian YS, Lv W, Sui LH, Wang J. Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005;26:622-5.
- Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, et al. Clearance of Oncogenic Human Papillomavirus (Hpv) Infection: Effect of Smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:839-46.
- Severson J1, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and therapy. *J Cutan Med Surg* 2001;5:43-60.
- Yetimaller H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soyulu F. Cofactors in Human Papillomavirus Infection and cervical carcinogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:805-10.

15. Eroğlu C, Keşli R, Eryılmaz MA, ve ark. Serviks kanseri için riskli olan kadınlarda HPV tiplendirilmesi ve HPV sıklığının risk faktörleri ve servikal smearle ilişkisi. Available from: <http://www.nobelmedicus.com/contents/201173/72-77.htm>
16. Dinc B, Rota S, Onan A, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010;14:19-23.
17. Ruland R, Prugger C, Schiffer R, Regidor M, Lellé RJ. Prevalence Of Human Papilloma Virus Infection in Women in Rural Ethiopia. *Eur J Epidemiol* 2006;21:727-9.
18. Kasap B, Yetimlar H, Keklik A, et al. Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:168-71.
19. Kenney JW. Risk Factors Associated With Genital HPV Infection. *Cancer Nurs* 1996;19:353-9.
20. Dinç B, Rota S, Onan A, et al. Prevalence Of Human Papillomavirus and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies. *Braz J Infect Dis* 2010;14:19-23.
21. Hampl M1, Wentzensen N, Vinokurova S, et al. Comprehensive Analysis of 130 Multicentric Intraepithelial Female Lower Genital Tract Lesions by Hpv Typing and P16 Expression Profile. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:235-45.
22. Solomon D1, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison Of Three Management Strategies for Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
23. Bacanakgil H, Bozkurt T, Çelik S, ve ark. Servikal Smear Tarama Programımız. Sitolojik Profil ve sonuçları (4122 Olgu). *İstanbul Tıp Dergisi* 2008;4:178-81.