

ORAL LÖKOPLAKİLERDE HUMAN PAPİLLOMAVİRUS VARLIĞI

Yrd. Doç. Dr. S. Elif GÜLTEKİN*
Arş. Gör. Dt. Emre BARIŞ *

Öğr. Gör. Dr. Benay TOKMAN*
Yrd. Doç. Dr. Aylar POYRAZ **

PRESENCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN ORAL LEUKOPLAKIA

ÖZET

Oral mukozanın bilinen diğer lezyonları ile karakterize edilemeyen beyaz lezyonları olarak tanımlanan lökoplaki, oral mukozanın en yaygın premalign ve malign potansiyeli olan lezyonudur. Lökoplaki etyolojisinde iyi tanımlanmış bir faktör olan sigaranın dışında bir çok faktör hala tartışılmaktadır. Son yıllarda viral ajanların, özellikle Human papillomavirus'un (HPV) lökoplaki etyopatogeneze ve malign transformasyona katkısı araştırılmaktadır. Bu çalışmada oral lökoplakilerde immünohistokimyasal olarak HPV varlığını ve virüsün etyopatogeneze etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda toplam 20 lökoplaki ön tanısı almış vakanın histopatolojik tanıları değerlendirilmiş ve bu vakalara ait parafin bloklardan alınan kesitlerde pan HPV ve malign transformasyonda etkisi olan HPV 16/18 E6 protein immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucu 7 vaka displazi tanısı alırken, 11 vaka hiperkeratotik mukoza, 1 vaka verrüköz hiperplazi, C.Albicans varlığı saptanan 1 vaka ise kandidal lökoplaki tanısı almıştır. Yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda 13 vakada pan HPV pozitifliği, 5 vakada ise HPV 16/18 E6 protein pozitifliği saptanmıştır. Vakaların 4'ü ise hem pan HPV hem de HPV 16/18 pozitifliği göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Lökoplaki, Yüksek Riskli Human papillomavirus, Malign Transformasyon

ABSTRACT

Leukoplakia which is defined as white patch or plaque of oral mucosa that cannot be characterized clinically as any other disease, is the most common lesion of oral mucosa that has the premalignant and malignant potential. The effect of smoking is well known in the etiology of leukoplakia, however the role of many agents is still controversial. In recent years, the role of viruses with the special reference to Human papillomavirus(HPV) has been discussed. The aim of present study is to evaluate the presence of HPV in oral leukoplakia and to discuss its role in etiopathogenesis. In the present study, the routine hematoxyline&eosine stained slides of a total of 20 biopsies of cases with oral leukoplakia lesions were histologically reviewed for the confirmation of diagnosis of leukoplakia. Twenty paraffin embedded blocks containing representative histological specimens of the lesions were selected and stained immunohistochemically for pan HPV and HPV 16/18 E6 protein. The results of histopathological assessment showed that there were 7 cases of dysplasia, 11 cases of hyperkeratosis, 1 case of verrucous hyperplasia and 1 case of candidal leukoplakia. Thirteen of 20 cases demonstrated positive immunohistochemical staining for pan HPV, HPV 16/18 E6 protein was positive in 5 of 20 cases. Four cases demonstrated positivity for both pan HPV and HPV 16/18 E6 protein.

Key Words: Leukoplakia, High Risk Human papillomavirus, Malign Transformation

* Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

GİRİŞ

Lökoplaki "oral mukozanın bilinen diğer lezyonları ile karakterize edilemeyen beyaz lezyonları" olarak tanımlanmaktadır ve oral mukozanın en yaygın premalign ve malign potansiyeli olan lezyonudur. Lökoplakiler benzer klinik görünümlerine karşın, histopatolojik olarak benign hiperkeratozdan invaziv skuamöz hücreli karsinoma kadar değişen bir çeşitlilik gösterir.¹ Lökoplaki etyolojisinde iyi tanımlanmış bir faktör olan sigaranın dışında bir çok faktör hala tartışılmaktadır. Son yıllarda viral ajanlardan, Human papillomavirus'ün (HPV) lökoplaki etyopatogenezindeki etkilerinden söz edilmektedir.^{2,3} Gerek hiperplazi, gerekse displazilerde HPV varlığını değerlendiren çalışmalarda, HPV saptanan vakaların oranı % 0'dan % 100'e kadar değişen bir aralıkta verilmekte olup; özellikle yüksek risk grubu olarak kabul edilen HPV 16 ve HPV 18'in premalign lezyonların gelişimde rol aldığı ileri sürülmektedir.⁴⁻⁶ Yüksek riskli HPV tiplerindeki E6 ve E7 genlerinin ekspresyonu konak hücrenin ölümsüzleşmesine neden olup, bu gen proteinlerinin ekspresyonu malign lezyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^{7,8} Çevresel ve irksal faktörlerin oral lezyonlardaki HPV varlığı oranlarına etki ettiği^{2,3} görüşünden yola çıkarak, oral lökoplakilerde HPV ve yüksek riskli HPV tipi olan HPV 16 ve HPV 18'in E6 proteininin varlığını immünohistokimyasal yöntemle saptamak ve etyopatogenezdeki yerini tartışmak çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji ve G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalları

arşivlerinde yer alan 20 lökoplaki ön tanısı almış vakanın histopatolojik tanuları değerlendirilmiştir (Tablo 1). Lökoplaki ön tanısı almış toplam 20 adet parafin kesit pan HPV (HPV-rabbit polyclonal antibody Signet-236-26) ve HPV 16-18 E6 protein (HPV-CIP5 mouse monoclonal antibody Santa Cruz -sc-460) için avidin biotin kompleks (ABC) (Signet-Multispecies Ultra Streptavidin Detection System-2254, Santa Cruz İmmunocruz Staining System-E041) yöntemi ile immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Görüntüleme için peroksidaz işaretli kromojen aminoetil karbazol (AEC) (Zymed- AEC (red) substrate kit-11067520), kontrol olarak HPV enfekte serviks dokuları kullanılmıştır. Değerlendirme ışık mikroskopunda x 400 büyütmede hiperplastik veya displastik skuamöz epitel içerisinde HPV pozitif hücre varlığının tespiti ile gerçekleşmiştir.

BULGULAR

Lökoplaki ön tanısı almış vakalara ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaşları 23-66 yaş arasında değişmekte olup, vakaların yaş ortalaması 47,2 dir ve 10'u erkek, 10'u kadın hastaya aittir. Lezyonlar sıklıkla yanak mukozasında (7 adet % 35) ve dilde (6 adet % 30) yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 20 adet lökoplaki vakasının, 11 adedi (% 55) hiperkeratotik mukoza, 7 adedi (% 35) displazi, 1 adedi (% 5) verrüköz hiperplazi ve 1 adedi (% 5) kandidal lökoplaki tanısı almıştır. Toplam 7 adet displazi vakasının 3'ü ağır, 2'si orta, 2'si de hafif displazidir (Tablo I).

Lezyonların mikroskopik incelemesinde displazi tanısı alan vakaların skuamöz epitelinin hafiften ağır displaziye kadar değişen derecelen-

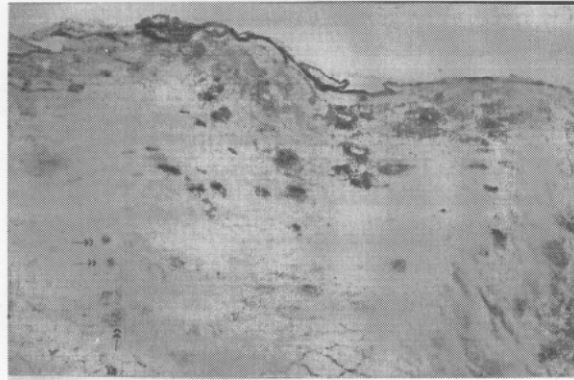
me gösterdiği izlenmiştir. Histopatolojik olarak vakaların çoğunda skuamöz epitelde parakeratoz ve bir kısım vakada da bazı alanlarda ülserasyon izlenmiştir. Epitelin üst tabakaları matür görünmekle birlikte alt 1/3 kısmının belirgin tomurcuklanma şeklinde retelere sahip olduğu ve bazal tabaka hücrelerinin bol mitoz, atipik mitoz, hiperkromatik nükleus gibi atipi özellikleri sergilediği izlenmiştir. Bunun yanı sıra bazı vakalarda epitelin alt ve orta tabakalarında matürasyonunu tümüyle kaybederek atipik hücre morfolojisine sahip olduğu ve epitelin bazı alanlarında diskeratotik hücre varlığı görülmüştür. Epitelin altında lamina propriada değişen yoğunlukta mononükleer ve/veya mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunmaktadır.

Tablo I: Vakaların klinikopatolojik özellikleri ve immünohistokimyasal boyama bulguları

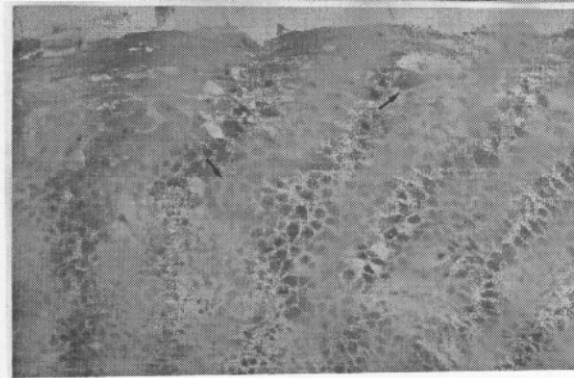
Vaka No	Histolojik Tanı	Yaş	Cinsiyet	Yerleşim Yeri	pan HPV	HPV 16/18 E6 protein
1	Ağır Displazi	66	E	Yanak Mukozası	+	+
2	Ağır Displazi	45	E	Dudak Mukozası	+	-
3	Hafif Displazi	61	K	Retromolar Bölge	-	-
4	Ağır Displazi	43	E	Yanak Mukozası	+	-
5	Orta Displazi	55	K	Dil	+	-
6	Hafif Displazi	57	E	Dil	+	-
7	Orta Displazi	47	E	Dil	+	+
8	Hiperkeratoz	44	E	Yanak Mukozası	+	-
9	Hiperkeratoz	42	E	Alveoler Mukoza	+	-
10	Hiperkeratoz	41	E	Alveoler Mukoza	-	-
11	Hiperkeratoz	33	K	Yanak Mukozası	+	+
12	Hiperkeratoz	33	K	Dişeti	+	+
13	Hiperkeratoz	28	K	Dişeti	+	-
14	Hiperkeratoz	40	K	Yumuşak Damak	-	-
15	Hiperkeratoz	23	K	Dil	+	+
16	Hiperkeratoz	64	K	Yanak Mukozası	+	-
17	Hiperkeratoz	58	K	Dil	-	-
18	Hiperkeratoz	53	K	Yanak Mukozası	-	-
19	Kandidal Lökoplaki	47	E	Yanak Mukozası	+	+
20	Verrüköz Hiperplazi	63	E	Dil	-	-

Hiperkeratoz tanısı alan vakaların mikroskopik görünümünde skuamöz epitelin kalın hiperkeratoz gösterdiği ve tüm katlarının organize, matür hücrelerden oluştuğu izlenmiştir.

Çalışmamızda, immünohistokimyasal boyama sonucunda displastik epitel ve matür epitelde kırmızı renkli nükleer boyanma gösteren hücreler HPV için pozitif olarak değerlendirilmiştir (Resim 1-2).



Resim 1. Benign hiperkeratoz gösteren skuamöz epitelde HPV/16-18 E6 protein pozitif hücreler (ok) (x400, ABC)



Resim 2. Ağır displazi gösteren skuamöz epitelde HPV/16-18 E6 protein pozitif hücreler (ok) (x200, ABC)

20 vakanın 14'ünde (% 70) pan HPV, 6'sında (% 30) HPV 16/18 E6 protein antikoruna boyanma izlenmiştir. Kandidal lökoplaki vakasında HPV 16/18 E6 pozitifliği görülürken,

verrüköz lökoplaki vakasında HPV için her iki antikora boyanmada pozitiflik izlenmemiştir. Tablo II 'de histopatolojik tanılara göre pan HPV ve HPV 16/18 E6 protein pozitifliği gösterilmektedir. Hafif displazi tanısı alan bir vaka haricindeki diğer tüm displazi vakalarında pan HPV antikor ile pozitif boyanma saptanmıştır (%85,7). Displazi vakalarının 2'sinde HPV 16/18 E6 protein için pozitif boyanma izlenmiştir (% 28,5). HPV 16/18 E6 protein pozitifliği gösteren 2 displazi vakası orta ve ağır dereceli displazilerdir. Toplam 11 hiperkeratoz vakasının 7'sinde (% 63,6) pan HPV, 3'ünde (% 27,3) HPV 16/18 E6 protein pozitifliği saptanmıştır. Toplam 6 vakada hem pan HPV hem de HPV 16/18 E6 protein ile boyanma izlenmiş olup, bunların 3'ü hiperkeratoz, 2'si displazi ve 1'i kandidal lökoplaki vakasına aittir.

Tablo II: Histopatolojik tanılara göre pan HPV ve HPV 16/18 E6 protein pozitifliği

Histolojik Tanı (n:20)	Pan HPV (+) vaka (n:14)	Pan HPV (-) Vaka (n:6)	HPV 16/18E6 (+)Vaka (n:6)	HPV 16/18E6 (-) Vaka (n:14)
Hiperkeratoz (n:11)	7 (% 63,6)	4 (% 36,4)	3 (% 27,2)	8 (% 72,8)
Kandidal Lökoplaki (n:1)	1 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)	0 (% 0)
Verrüköz Hiperplazi (n:1)	0 (% 0)	1 (%100)	0 (% 0)	1 (% 100)
Displazi (n:7)	6 (% 85,7)	1 (%14,3)	2 (% 28,5)	5 (% 71,5)

TARTIŞMA

Oral mukozanın bilinen diğer lezyonları ile karakterize edilemeyen beyaz lezyonları olarak tanımlanan lökoplakinin ilerleyen dönemlerde

malign transformasyona uğrayabileceği belirtilmektedir.¹ Klinik olarak lökoplaki ön tanısı konulan lezyonun histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında lökoplaki tanısı yerini histopatolojik tanıya bırakır.^{9,10} Lökoplaki, oral prekanseröz lezyonların % 85 gibi bir oranla, en yaygın görülen lezyonudur.¹¹ Japonya'daki oral skuamöz hücreli karsinomların(OSCC) % 17'sinin, batı ülkelerindeki OSCC'ların % 35'inin lökoplakilerden geliştiği belirtilmiştir.⁹ Son çalışmalarda lökoplaki biyopsilerinin % 17-25'inde displastik epitel ve/veya mikroinvaziv malign epitel varlığı tespit edilmiştir.¹¹ Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 20 lökoplaki vakasının % 35'ini displazi vakaları oluşturmaktadır.

Lökoplaki etyolojisinde etken tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak başta tütün ile alkol olmak üzere candida albicans ve son yıllarda viral ajanlar da risk faktörü olarak sayılmaktadır.²

Viral etyolojide en çok sözü edilen virüs Human papillomavirüsidir. Bugün 100'ün üzerinde subtipinin olduğu gösterilen HPV'ün mukoza ve kütanöz yüzeylerde pek çok benign ve malign lezyonun gelişimine sebep olduğu bilinmektedir.^{12,13,14} Özellikle yüksek riskli HPV tipleri olarak kabul edilen HPV 16 ve 18 oral kanser ve displazi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.¹⁵⁻¹⁸ Günümüze kadar yapılan çalışmalarda hiperkeratoz ve epitelyal displazilerde görülen HPV prevalansının % 0 ile % 82 arasında değiştiği gösterilmiştir.^{16,19} Çalışmamızda HPV pozitifliği % 70 olarak bulgulanmıştır. Epitelyal displazi tespit ettiğimiz 7 vakanın 6'sında (% 85,7), hiperkeratotik mukoza tanısı alan 11 vakanın 7'sinde (% 63,6) pan HPV pozitifliği saptanmış olması literatür verileri ile örtüşmektedir.^{2,16,19} Pan HPV pozitifliği izlenen toplam 6 displazi vakasının 3'ü

ağır, 2'si orta ve 1'i hafif displazi vakası olarak dağılım göstermektedir. Bu veriler sonucunda displazi derecesi arttıkça pan HPV ile pozitif boyanan vakaların sayısının da arttığı yorumu yapılabilir. Elde ettiğimiz bu bulgu, lökoplaki gibi oral premalign lezyonlarda, displazi derecesiyle HPV varlığı arasında ilişki olduğunu ileri süren literatür bilgisiyle paralellik göstermektedir.²⁰

Çalışmamızda yer alan klinik lökoplaki tanısı almış 20 vakanın 6'sında (% 30) HPV 16/18 pozitifliği saptanmıştır. Bu 6 vakanın 3'ü hiperkeratoz, 2'si displazi ve 1'i kandidal lökoplaki tanısı almıştır. Bilindiği gibi HPV 16/18 malign transformasyona neden olan, HPV'nün yüksek risk grubu subtipleridir ve özellikle displazilerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.^{21,22} Yapılan çalışmalarda HPV DNA oranı % 0 - % 100 arasında değişmektedir. Çalışmamızda da 7 displazi vakasının 2'sinde HPV 16/18 pozitifliğinin izlenmiş olması, yüksek risk grubu HPV'nün diğer risk faktörleri ile birlikte etyolojide yer alabileceği görüşünü akla getirmektedir.

Diğer taraftan 11 hiperkeratoz vakasının 3'ünde yüksek risk grubu HPV pozitifliği bulunması displaziye yol açan hücre kinetiğinin henüz devreye girmediğini düşündürmektedir. HPV'nün displastik epitel ve normal epiteldeki varlığı pek çok çalışmada gösterilmiştir, bu da HPV'nün tek başına etyolojide rol oynamadığı görüşünü akla getirmiştir.^{23,24} Bu düşünceye göre, oral epitelin HPV için bir rezervuar oluşturduğu,²⁵ HPV DNA'nın konak hücrelerle spesifik bir reaksiyonunun olduğu ve bu reaksiyonun viral DNA integrasyonu veya virüse ait spesifik ürünlerle konak hücre fonksiyonunu açtığı veya kapattığı ileri sürülmektedir.^{26,27} HPV'nün tek başına epitel hücrelerini malign trans-

formasyona uğratma yeteneğinin olmadığı, bunun tütün ve alkol gibi diğer kanserojenlerle sinerjistik şekilde yapabileceği ileri sürülmektedir.^{26,28}

Ayrıca benign hiperkeratozlarda HPV 16/18'in izlenmesi metodolojideki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir. İmmünohistokimya her ne kadar rutinde diagnostik amaçla HPV'nin tespit edilmesinde kullanılan bir yöntem olsa da, başta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olmak üzere, diğer moleküler tekniklerle karşılaştırıldığında sensitivitesinin ve spesifitesinin düşük olduğu bilinmektedir.^{2,21,29} Araştırma olanaklarımızın kısıtlı olması HPV DNA'nın daha ileri moleküler teknikler uygulanarak saptanmasına engel teşkil etmiştir. Oral mukoza lezyonlarında HPV varlığını saptamada ileri moleküler tekniklerin kullanılması daha sağlıklı olacaktır.

Çalışma bulgularımız gerek displazi gerekse hiperkeratoz gelişiminde HPV'nin yer alabileceğini ancak tek başına etyolojik faktör olamayacağı görüşünü desteklemektedir.^{23,24} Klinikte lökoplaki vakalarına yaklaşımda lezyonun yerleşim yeri, oral mukozada yüksek riskli bölgelerde yer alıp almaması, tütün, alkol kullanımı gibi genel risk faktörleri varlığında HPV varlığının saptanması displastik değişim veya malign transformasyon açısından önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Axell T., Pindborg J.J., Smith C.J., Waal van der I. An International Collaborative Group on Oral White lesions, oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusion of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21,1994. J Oral Pathol Med. 1994;25: 49-54.
2. Miller S.C., White D.K. Human Papilloma Virus Expression in Oral Mucosa, Premalignant Conditions and Squamous Cell Carcinoma: a retrospective review of the literature. Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol. Oral Radiol.Endod. , 1996;82:57-68
3. Scully C. Oncogenes, Tumor Suppressors and Viruses in Oral Squamous Cell carcinoma. Review Article. J Oral. Pathol. Med., 1993;22: 337-347.

4. Nielsen H., Norrild B., Vedtofte P., Praetorius F., Reibel J., Holmstrup P. Human Papillomavirus in Oral Premalignant Lesions. *Oral Oncol Eur J Cancer*, 1996;32 B: 264-270.
5. Elamin F, Steingrimsdottir H., Wanakulasuriya S., Johnson N., Tavassoli M. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Premalignant and Malignant Lesions of Oral Cavity in UK subjects: A novel Method of Detection. *Oral Oncology*, 1998;34: 191-197.
6. Bouda M., Gorgoullis V.G., Kastrinakis N.G., Giannoudis A., Tsoli E., Afentaki D.D. High Risk HPV Types are Frequently Detected in Potentially Malignant and Malignant Oral Lesions, But not in Normal Oral Mucosa. *Modern Pathology*, 2000;13(6): 644-653.
7. Farthing A.J., Vousten K.H.; Functions of Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins. *Trends Microbiol.*, 1994;2:170-174.
8. Munger K., Phelps W.C., Bubby V, et al.; The E6 and E7 Genes of the Human Papillomavirus Type 16 Together are Necessary and Sufficient for Transformation of Primary Human Keratinocytes. *J.Virology.*, 1989;63:4417-4421.
9. Waal van der I., Schepman K.P, Meij van der E.H., Smeele L.E.; Oral Leukoplakia: A Clinicopathological Review. *Oral Oncology*, 1997;33:291-301.
10. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definitions of Leukoplakia and Related Lesions: An Aid to Studies on Oral Precancers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1978;46:518-539.
11. Bouquout J.E., Whitaker S.B.: Oral Leukoplakia-Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence International*, 1994;25: 133-140.
12. DeVilliers, E.M.; Human Pathogenic Papillomavirus Types: An Update. In: zur Hausen, H.ed., *Curr. Topics Microbiol. And Immunol.* Human Pathogenic Papillomavirus, Springer-Verlag, Heidelberg, 1994; 186,1-12.
13. Sonnex C.: Human Papillomavirus Infection with Particular Reference to Genital Disease, *J. Clin. Pathol.* 1998;51:643-648.
14. Zur Hausen H. : Papillomavirus Infections, A Major Cause of Human Cancers. *Biochim Biophys Acta.*, 1996;1288:155-178.
15. Zeuss M., Miller C., White D.: In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:714-720.
16. Schoyer K, Greer Jr., RO: Detection of humanpapillomavirus DNA by in situ DNA hybridization and PCR in premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:708-713.
17. Woods K., Shillitoe E., Spitz M. et al.:Analysis of humanpapillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1993;22:101-108.
18. Schwartz S., DalingJ., Doody D, et al: Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of humanpapillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1626-1636.
19. Young S, Min K.:In situ DNA hybridization analysis of oral papillomas, leukoplakias and carcinomas for human papillomavirus, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71: 726-729.
20. Sand L., Jalouli J., Larsson P.A., Hirsch J.M.: Human Papilloma Viruses in Oral Lesions, *Anticancer Res.* 2000;20:1183-1188.
21. Kashima H.K., Kutcher M., Kessis T., et.al.; Human papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma, Leukoplakia, Lichen Planus and Clinically Normal Epithelium of the Oral Cavity, *Ann.Otol. Rhinol. Laryngol.*,1990; 99:55-66.
22. Miller S.C., White D.K.; Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant condition and squamous cell carcinoma. A retrospective review of the literature, *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*,1996; 82:57-68.
23. Tsuchiya H., Tomita Y., Shirasawa H,et al.; Detection of Human papillomavirus in head and neck tumors with DNA Hybridization and immunohistochemical analysis, *OralSurg. Oral Pathol. Oral Med.*, 1991;71:721-725.
24. Yeudal W.A., Campo M.S.; Human papillomavirus DNA in biopsies of oral tissues, *J General Virol.*, 1991;72: 173-176.
25. Scully C., Cox M.F., Prime S.S., et al.; Papillomaviruses: The current status in relation to oral disease, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1998; 65:526-532.
26. Abdelsayed R.A.; Study of Human papillomavirus in oral epithelial dysplasia and epidermoid carcinoma in the absence of tobacco and alcohol use, *Oral Surg. Oral Med., Oral Pathol.*1991;71: 730-742.
27. Chang K.W., Syrjanen S., Nuutinen J.K., et.al; Detection of Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas by in situ hybridization and polimerase chain reaction, *Arch. Dermatol Res.* 1990;282: 493-497.
28. Birinci Kanser Sempozyumu, TC. Sağlık Bakanlığı 1-3 Nisan 1991.
29. Mc Kaig R.G., Baric R.S., Olshan A.F; Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology, *Head and Neck.* 1998;20(3): 250-261.

Yazışma Adresi:
Yard.Doç Dr. S.Emf GÜLTEKİN
G.Ü.Dışhekimliği Fakültesi
Oral Patoloji Bilim Dalı
82. Sokak 06510 Emek/ANKARA
Tel: (312) 212 62 20 / 359
Fax: (312) 223 92 26