

ANOGENİTAL HPV

Tedavi Seçimi ve Önemli Noktalar

Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu

Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı. Uludağ Üniv Tıp Fak, BURSA

Kondiloma Aküminata (anogenitalverrü) HPV'nin etken olduğu en sık görülen, cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (CYBE). 15-49 yaş arasındaki kişilerin %1-2'sinde görülmektedir. Seksüel aktif erkeklerin tahmini % 40-50'si enfektedir (% 1-2'si klinik bulgu verir). Kız çocuklarda daha siktir (2.5/1). Kuluçka süresi 1-20 ay arasında (genellikle 3 ay) değişir.

Primer bulaşma yolu cinsel ilişkidir; dijital/anal, oral/anal, dijital/vajinal kontakt yoluyla da yayılabilir. Kondom kullanımı tamamen koruma sağlamaz. Cinsel olmayan yollarla bulaşma çok nadir: Kütanözverrüden oto-heteroinokülasyon (HPV-2,4) ; Perinatal bulaşma (HPV-6,11); Fomitler ve çevresel yüzeyler yoluyla bulaşma; Cinsel istismar.

Genital HPV enfeksiyonu risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- Yaşam boyu cinsel partner sayısı
- Partnerinin şimdiki ve geçmişteki partner sayısı
- Sünnet, HPV enfeksiyonu alımı ve geçişini azaltıyor
- Kondomun riski azalttığına dair epidemiyolojik kanıt yok (NIH raporu)
- Genital veya perianal bölgede ekzema, uzun süreli vajinal akıntı varsa hastalık daha kolay bulaşmaktadır
- İmmün yetmezlik
- HIV enfeksiyonu(10-15 kat sık)
- Renal transplant hastaları
- Yüksek parite>5
- Cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık veya oral herpes hikayesi
- Sigara içme
- Oral kontraseptifler: 5 yıl OK kullanımı 2 kat

10 yıl OK kullanımı 4 kat risk artışı

Cinsel aktivitesi olmayan kadınlarda da HPV bulunabilir

Az sayıda verrüsü olanlarda semptom vermez, ancak verrü sayısı çok ve büyük ise kaşıntı, kanama, hassasiyet, vajinal akıntı ve ağrı olabilir.

Tanı klinik olarak konulabilir; deri renginde veya pembe renkli, düz yüzeyli papüllerden,verruköz papilliform görünüme kadar değişen özelliktedir. Dört klinik tipi vardır:

- karnabahar görünümlü
- deri renginde kubbemsi 2 mm- 2 cm papüller
- keratotikverrüler
- düz yüzeyle papüller

Bazen uretra ve vajen ağzında tıkanıklığa yol açar. İntertrijinöz alanları tuttuğu için nemli ve eritemli olabilir. Molluskumkontagiosum ve sifilizle karışır. Dikkatli muayene ile çoğu olguda tanı konulabilir. Asetik asit veya sirkeyle asetobeyazlaşma belirsiz lezyonları ortaya çıkartır. HPV tiplene pahalı ve klinik önemi yok, tedaviye yön vermede katkısı yoktur. Servikal-anal Papsmear HPV ye başlı malignite riski nedeniyle kadınlarda HPV tanısından sonra ilk yıl yılda iki kez, normal ise yıllık takip önerilir. Onkojenik tiplerde biyopsi gerekir.

Genitalverrü tedavi edilmezse; değişmeden kalabilir, sayı ve boyutunda artış olabilir veya gerileyebilir (ilk 3 ayda %20-30) (2). Genital siğillerin malign potansiyel taşıması; psikolojik ve kozmetik etkileri ve yaşam kalitesini bozması (Ca riski taşır, nüks gösterir, cinsel yaşamı etkiler) etkili tedaviyi gerektirir.

Tedavi seçiminde; eldeki imkanlar, hastanın tercihi, uygulayıcının deneyimi esas alınmalıdır.

- ✓ Lezyon sayısı ve boyutu
- ✓ Önceden uygulanmış tedaviler
- ✓ Gebelik
- ✓ Seçilecek tedavinin skar oluşturmaması
- ✓ Hastanın immün durumu
- ✓ Nüks oranları yüksektir; Tüm tedavi şekillerinde 6 ay içinde % 30-70 nüks
- ✓ Yan etkiler
- ✓ Fiyat göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviye başlamadan hastanın diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden de araştırılması, partner muayenesi ve tedavisi önemlidir. Tedavi sonlandırılana kadar cinsel ilişkiden sakınılmalıdır.

Tablo 1.Kondiloma Akuminata(Genital siğil) Tedavisi

KİMYASAL VE FİZİKSEL DESTRÜKSİYON

Triklorasetikasid (TCA) %80-90

Kriyoterapi

Elektrocerrahi

Lazer (CO₂ ya da NdYag)

Cerrahi eksizyon; küretaj, bistüri veya makasla eksizyon

SİTOTOKSİK TEDAVİ

Podofilin reçine % 10-25 sol.

Podofilox %.0.5 sol / jel

İnterferonlar

Cidofovir

Difenilsiklopropenon

İMMUNOMODÜLATÖR

İmiquimod

İL kabakulak virüs enj.

Candida veya *Trichophyton* deri testi antijenleri ile immunoterapi

Tedavi seçenekleri hastanın uygulayabileceği ve bizzat doktor tarafından uygulanan tedaviler olarak da sınıflandırılabilir. Hastanın uygulayabildiği işlemlerden ilk tercih edilenler; imiquimod, podophyllotoxin ve sinecatechin'lerdir. Bizzat doktor tarafından uygulanabilen işlemler içinde ilk tercih edilenler; kriyoterapi, TCA uygulaması, podofilin reçinesi, cerrahi eksizyon, elektrokoter ve lazer tedavileridir.

KRİYOTERAPİ; Sıvı azot gazı ile dokuyu tahrip etme esasına dayanır. Önceden kendi kendine podofilotoksin kullanmış hastalarda primer olarak uygulanan bir tedavidir. Küçük tek veya multipl lezyonlarda ilk tercihler arasındadır. 2-3 hafta ara ile 6-10 hafta uygulanır. Remisyon oranları %78 ila %88 arasında değişir. Hastaların %21 ile %39'unda nüks görülür.

Ucuzdur, anestezi gerektirmez. Vulva, vajen, penis, uretra, perine ve perianal lezyonlarda uygulanabilir, gebelerde uygulanabilir.

TCA; Dokuda Koagülasyon nekrozu ile lokalharabiyet yapar. Asit fazlası su ve sabunla nötralize edilerek doku hasarının derinliği kontrol edilebilir.

%70-90'lık TCA solusyonu doktor tarafından uygulanır. Podofilin kadar etkilidir. Hızla inaktive olur sistemik toksisitesi yoktur. Sağlam deri korunmalıdır. Vajinal, servikal, uretralmeatus lezyonlarında kontrendikedir. Dışmukozal lezyonlara ve gebelikte uygulanabilir.

PODOFİLİN; Metafazda hücre silusunu durdurur ve hücre ölümüne yol açar. Interlökin üretimini de uyarabilir.

%25'lik solusyonu haftada 1-2 kere uygulanır; kurumaması beklenilip, 6 saat sonunda yıkayarak uzaklaştırılır. Konsantrasyon ve bekleme süresiyle ilişkili olarak iritasyon belirtileri ortaya çıkar.

Nörotoksitesitesi sebebiyle geniş alanlar bir kerede tedavi edilmemelidir. Lokal nekroza sebep olduğu için ağırlı bir işlemdir. Serviks ve vajen epiteline uygulanmaz, yanığa yol açar. Olguların %20-50'sinde 3 ayda tam iyileşme olur. Kriyoterapiyle kombine edilebilir. Doza bağlı olarak sistemik toksisite ve ölüme yol açabilir. Gebelikte kontrendikedir, intrauterin ölüm ve teratojenite rapor edilmiştir. Etkinliğinin düşük olması ve toksisite potansiyeli nedeniyle podofilin artık önerilmemektedir.

PODOFİLOTOKSİN(PODOFİLOX JEL %0.5, CONDYLOX®); Hastanın evde %0.5'lik podofilotoksin solüsyonu günde iki kez 3 gün sürüp, 4 gün ara vererek uyguladığı

yöntemdir.1-4saat sonra yıkatılır. Tedaviye 3-6 hafta devam edilir. Bir kerede 10cm² den geniş alana ve 0.5ml'den fazla kullanılmamalıdır. Başarı oranı %45-83 arasındadır.

Kontrollü rasgele bir denemede %0.5'likpodofilotoksin solüsyonun %25'lik podofilin solüsyonundan daha üstün olduğu gösterilmiştir. 12 haftada %13-100 rekürrens bildirilmiştir.

Eritem ve erozyon en yaygın yan etkileridir. Gebelikte kontrendikedir

İMİQUİMOD; Toll-like reseptör 7 ve 8 ile etkileşerek monosit/makrofajlardan sitokin sekresyonunu aktive eder (α interferon, interlökin-12 ve TNF- α dahil) . Ayrıca antijen sunan dendritik hücreleri stimüle eder. Hücrel immün cevabı aktive ederek viral yükü azalttığı da gösterilmiştir. Genital siğil tedavisi için FDA onayı vardır.

Mukozal bölgelerdeki (örn. kadın ve sünnetsiz erkek hastalarda) verrülerde daha etkilidir. Kalın lezyonlarda stratumkorneum bariyerini geçmesi için öncesinde kriyoterapi uygulamak gerekebilir. Anal kondilomanıncerrahi eksizyonundan sonra rekürrensi engellemek için süpozituarlar (anal tamponlar) yolu ile de uygulanabilir veya anal kanalın stenoz ve skar riskine karşı primer tedavi olarak anal kondiloma ve AIN'de (cerrahiye alternatif olarak) kullanılabilir. Kondomu zayıflatabilir, cinsel ilişkiye ara verilmelidir. Tam iyileşme %35-75, rekürrens %6-26 olarak bildirilmiştir. Hastaların çoğunda lezyon boyutunda küçülme olur

Topikal uygulamadan sonra 6-10 saat bekletip yıkatılır. İki çeşit uygulama önerilmektedir; %5 krem haftada 3 kez (P.tesi,Çarşamba, Cuma) 16 hafta veya %3.75 krem günde 1 kez 8 hafta. Uygulama bölgesinde inflamasyon, erozyon gibi yan etkileri tedaviye birkaç gün ara vermeyi gerektirebilir. Pahalı bir yöntemdir

SİSTEMİK İMMÜNMODÜLATÖRLER VE ANTİVİRAL AJANLAR

Sistemik Interferon (IFN); Pahalı ve doza bağlı toksik yan etkileri vardır. Rutin klinik kullanım için önerilmiyor, seçilmiş hastalarda ek tedavi ve son çare olarak nüksleri önlemede yararlı olabilir.

Cidofovir; İL, lokal (%1'lik pomat) uygulanması, kondilomaakuminata veya intraepitelyalneoplazisi olan HIV ile enfekte veya immünyetmezlikli sınırlı sayıda hastada kullanılmıştır.

Sistemik simetidinin inatçı verrülerin tedavisinde başarılı olduğunu bildiren anekdotal raporlar vardır. Simetidin immünomodülatör özellikleri olan H₂-antagonistidir ve TH1 hücrelerden IL-2 ve interferon üretimini aktive ettiği gösterilmiştir*.

Sinecatechin (polyphenon E) Veregen[®] %15 merhem,18 yaş ve üzeri hastalarda kullanılan yeşil çay derivesidir. HPV gen ürünleri E6 ve E7 yi inhibe eder; Hücre büyümesini azaltıp, proinflamatuarsitokinleri – proteazları inhibeeder.Günde 3 kez 6 haftaya ya da iyileşene kadar uygulanır.

Sitostatikler

5FU DNA sentezini bozan pirimidin antimetabolitidir. Adrenalinli jel formunda İL uygulanır. Haftada 1 kez, 6 haftaya kadar (adrenalinli jel ve plasebodan daha etkili bulunmuş, %61 e %30 ve %5), 3ay sonra nüks oranı %60 bulunmuştur. Lokal yan etkileri nedeniyle ilk tercih değildir.

Cerrahi eksizyon; Anestezi gerektirir. Lezyon normal deri veya mukozaya kadar eksize edilir, lezyonun kökleri koterize edilir. Eksizyon materyali patolojiye gönderilmelidir. 3 ayda iyileşme oranı %36 olarak bildirilmektedir.

Elektrokoterizasyon; Lokal anestezi sonrası elektrodessikasyon ve zeminin küreajı esasına dayanır. Başarı oranı %94-100'dür

LAZER; Genital siğil tedavisinde CO2 veya NdYag lazer kullanılabilir. Özel ekipman (ameliyathane veya ambulatuvar cerrahi imkan)ve anestezi gerektirir. Doku lazer enerjisini absorbe eder, ısı enerjisine çevirir siğili vaporize eder. Doku tahribatı 1mm derinliği aşmamalıdır. 1 yılda %100 iyileşme olur, %45 nüksüvardır. Bir çalışmada ise %23 iyileşme, %77 nüks bildirilmiştir. Yan etkileri; skar ve ağrıdır. Uygulayıcı mukozal verrü gelişme riski altındadır. Pahalı bir yöntemdir.

Çapı 1 cm den küçük olan tek veya multiple verrülerin tedavisinde başarı oranı yüksektir. Genellikle klinisyen tarafından destrüktif tedavi uygulanır. Çok büyük lezyonlarda cerrahi eksizyon, lazerablasyon, elektrocerrahi en iyi yöntemlerdir. Kalan lezyonlara topikal ajanlar uygulanabilir. İlk seçenek tedaviye yanıtız hastalarda kriyoterapinin topikal ajanlarla kombinasyonu iyi bir seçenektir. Nüksler en sık ilk yılda ortaya çıkar. Subklinik enfeksiyon, tekrar virüsü almak ve immünsüpresyon nükslerde rol oynar.

Hastaların psikolojik durumunu önemli ölçüde etkilediği için psikolojik destek de önemlidir.

Özel durumlarda Tedavi

- Buschke-Löwenstein tümörü ve diğer verrüköz karsinomlarda geniş eksizyon
- İmmünyetmezlikli hastalarda imiquimod
- İntraüretral kondiloma tedavisi için haftada iki kez %5'lik 5-Fluorourasil (5-FU) krem; inflamatuvar yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır
- Kriyoterapi, lazer veya elektroterapi meatal verrüler için uygun olabilir
- Gebelikte ilk tercihler kriyoterapi, TCA, cerrahi, lazerdir. Gebelerde geniş lezyonlar vajeni tıkayabilir vajinal doğum sırasında lasere olabilir, bu olgular agresif tedavi (cerrahi) edilmeli veya sezaryen uygulanmalıdır.

HPV ve onkojenite:

Serviks karsinomunda % 85 olguda yüksek riskli HPV DNA'sı saptanmıştır

Düşük riskli Onkojenik HPV; Tip 6,11,34,40,42,43

Yüksek riskli Onkojenik HPV; Tip 16,18,31,33,35,39,45,51,52,54,56,58

HPV 16 ve 18...servikal kanserlerin % 70'inden sorumludur. WHO tarafından %100 bir enfeksiyona bağlı olduğu kabul edilen ilk kanserdir. Küçük çocuklarda malign transformasyon bildirilmemiştir .

KORUNMA

- Cinsel ilişkide bulunmama!!!!
- Sadece, HPV enfeksiyonu olmayan monogamik bir erkek partnerle ilişki
- Seksüel partner sayısını azaltmak
- Kondom kullanımı HPV ile ilişkili hastalıkların (wart, servikal kanser) görülme sıklığını azaltmaktadır; ancak kondomun kaplamadığı alanlar bulaş kaynağı olabilir (skrotum, vulva ve perianal bölge)

- AŞI; Halen Kuadrivalan Human papillomavirus tip 6,11,16,18 (GARDASIL®) aşısı kullanılmaktadır. 9-10 yaş arası kızlar aşısı için uygun olmakla birlikte 11-12 yaş arası HPV aşısı için asıl önerilen gruptur. Daha büyükler aşısı olmamış ve önceden cinsel ilişkide bulunmamışlarsa aşısı yapılabilir.

ÖZET

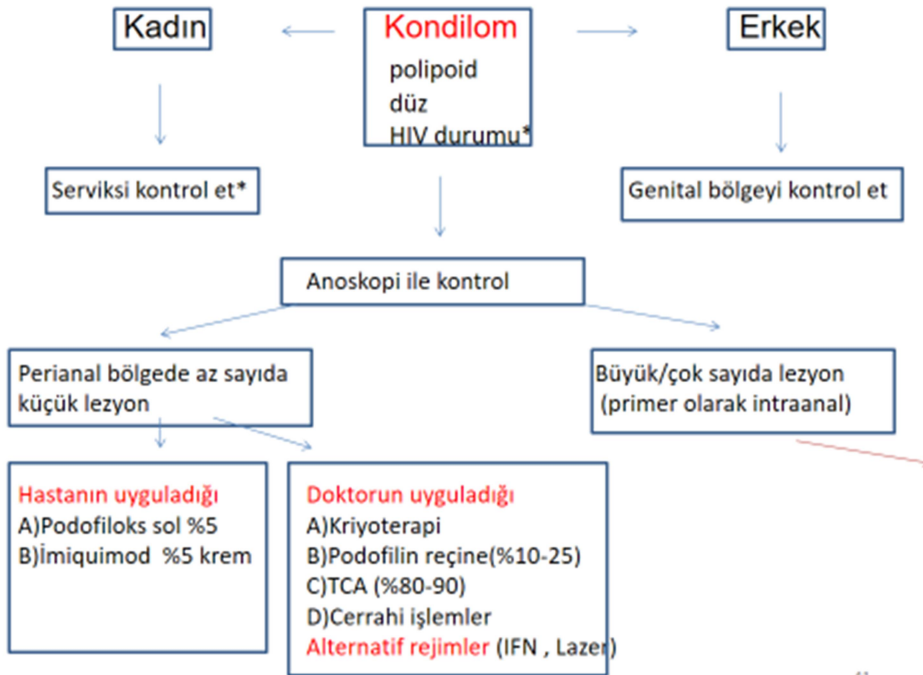
- Tedavilerin hiçbiri diğerine üstün değildir; hastanın uygulayacağı veya doktorun uygulayacağı seçenekler sunulabilir.
- İlk muayenede bizzat TCA veya podofilin uygulayıp, hastaya podofilox veya imiquimod reçete edilebilir.
- Eğer dev verrü ise (tabanı 1-2 cm den büyük) öncelikle cerrahi eksizyon (jinekolog veya cerrah tarafından) önerilir.
- Eğer 3 seanslık tedaviye yanıt yoksa tanı biyopsiyle desteklenmeli ve tedavi şekli yeniden düzenlenmelidir.
- Bütün tedavilerde yanıt kabaca %70 den fazladır.
- Nüks oranları değişkendir (%30-70)
- Tedavi sırasında cinsel ilişkide bulunulmaz.
- Başarılı tedaviden sonra nüks olan hastalarda eksizyon veya fulgurasyon önerilmektedir.
- Eksizyondan 4 hafta sonra 12 hafta süreyle haftada 3 kez Aldara krem nüksü önlemesi için önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. NoahS et al. Condylomata acuminata (anogenitalwarts): Management of external condylomata acuminata in men. Up to Date .Jan 04, 2017.
2. Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenitalwarts. Am J Med 1997; 102:16.
3. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. Sex Transm Infect 2003; 79:270.
4. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. Sex Transm Dis 2002; 29:725.
5. Ammori BJ, Ausobsky JR. Electrocoagulation of perianalwarts: a word of caution. Dig Surg 2000; 17:296.
6. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27:e263.

7. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis* 2011; 38:216.
8. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genitalwarts). *Australas J Dermatol* 1998; 39 Suppl 1:S2.
9. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, et al. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database SystRev* 2014; :CD010389.
10. Tying S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *ArchDermatol* 1998; 134:33.
11. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *ObstetGynecol* 1991; 77:735.
12. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990; 88:465.
13. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20:344.
14. Khawaja HT. Podophyllin versus scissors excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76:1067.
15. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2006; 12:5.
16. Blokker RS, Lock TM, de Boorder T. Comparing thulium laser and Nd:YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med* 2013; 45:582.
17. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009; 9:156.
18. Shi H, Zhang X, Ma C, et al. Clinical analysis of five methods used to treat condylomata acuminata. *Dermatology* 2013; 227:338.
19. Micali G, Nasca MR, Dall'Oglio F, Musumeci ML. Cimetidin therapy for epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2 suppl.):S9–10.
20. Recurrent condylomata acuminata treated with recombinant interferon alpha-2a. A multicenter double-blind placebo-controlled clinical trial. *Condylomata International Collaborative Study Group. Acta Derm Venereol* 1993; 73:223.
21. Bergman A, Matsunaga J, Bhatia NN. Cervical cryo therapy for condylomata acuminata during pregnancy. *ObstetGynecol* 1987; 69:47.
22. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papilloma virus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107:804.
23. Blomberg M, Friis S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012; 205:1544.

Tablo 2.Genital Verrü Tedavi Yaklaşımı



41



43