

Anal / Perianal Kondiloma Akuminata

Anal / Perianal Condyloma Acuminata

UĞUR SUNGURTEKİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Kondiloma akuminata subklinik seyir gösteren, sık görülen ve sosyal hayatta bir çok soruna neden olan bir genital insan papillomavirüs enfeksiyonudur. Genital siğilleri olan hastalar her ne kadar bunu kozmetik bir sorunmuş gibi düşünseler de seksüel yolla bulaşabilir bir hastalık olması dolayısı ile psikolojik bozukluklara neden olabilir ve genital siğilleri olan birçok hasta tedavi isteğinde bulunur. Hastalık için çok sayıda tedavi yöntemleri mevcut olup farklı bireysel faktörler uygun tedavi seçiminde etkilidir. Hastalığın doğal seyri ve farklı tedavi seçenekleri bu derlemede tartışılmıştır.

Anahtar Kelime: Kondiloma Akuminata, İnsan papillomavirüs

ABSTRACT

Condyloma accuminata is a genital human papillomavirus (HPV) infection which is very common with subclinical course and which causes problems in the social life. Although patients with genital warts usually perceive them as cosmetically disfiguring, it usually leads to adverse psychological symptoms for being a sexually transmitted disease, and most subjects with genital warts will request treatment. A wide variety of treatments are available for the disease and various individual subjects and disease factors mediate appropriate therapy choice. The nature of the disease and different treatment options are discussed in this review.

Key word: Condyloma accuminata, Human papillomavirus

Başvuru Tarihi: 25.12.2010, Kabul Tarihi: 25.12.2010

Dr. Uğur Sungurtekin

593 Sk. No: 13 Lalekent Sitesi Servergazi

20055 Denizli 20055 Denizli - Türkiye

Tel: 0258.4440728-2038, 0533.3504404

e-mail: usungurtekin@yahoo.com

Kolon Rektum Hast Derg 2010;20:153-161

Patogenez

Kondiloma akuminata human papillomavirüs (HPV) tarafından oluşturulan kendi kendine inoküle edilebilen, başka bireylere bulaşabilen, anogenital bölge derisi üzerinde genito-genital, manuel-genital ve orogenital bulaş izleyen seksüel bir hastalıktır.¹ Her zaman cinsel ilişki olması şart olmayıp, bu yolların dışında anneden yeni doğana geçiş (vertikal geçiş) ve immunosüprese hastalarda (kemik iliği nakli) görülmesi mümkündür. HPV'nin bu bölge dışında serviks, orofarinks, solunum yolunda yineleyen solunumsal papillomatozis gibi farklı yerleşim yerleri de mevcuttur. ABD yıllık görülme sıklığı %1 olup her yıl 500.000 yeni vaka saptanmaktadır. Görülme sıklığı hem ABD hem de Avrupa'da giderek artmaktadır. Görülme sıklığı Birleşik Devletlerde 1998'de 117.8/100.000 iken 2001'de bu sayı 205/100.000'e yükselmiştir. İngiltere'de ise de 1996 yılı ile 2005 arasındaki artış hızı %25'i bulmuştur. Erkeklerde en yüksek görülme yaşı 14-20 arasında iken kadınlarda 16-19 ve takiben 20-24 yaşları arasında olmakta ve olguların %50'si 16-24 yaş arasında görülmektedir.^{2,3} Ancak gerçek sayının bildirilenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon oranının en yüksek olduğu grup HIV pozitif homoseksüel erkeklerdir.⁴ Görülme sıklığı HIV negatif olanlara oranla daha yüksektir. HIV pozitif hastaların CD4+ T hücre düzeyleri ile ters orantılı, immunosupresyon derecesinin artmasıyla birlikte daha yüksek onkolojik potansiyeli olan HPV 16, 31, 33 ve 35 alt tipleriyle enfekte olduğu bildirilmiştir.⁵ Bu nüfus grubu, tarama programlarından en çok faydalanacak kesimdir.

HPV kapsülü olmayan, çift sarmallı DNA'dan oluşan bir virüstür ve mikroabrazyonlar veya doku bütünlüğünün bozulduğu diğer durumlarda bazal epiteldeki keratinositlerde kendi DNA'sını konak hücre DNA'sı ile bütünleştirir. Böylelikle E6 ve E7 viral genlerinin aşırı ekspresyonuna, supressör genler olan p53 ve pRb'nin hasarına neden olarak kontrol edilemeyen büyümesine ve malign transformasyona devam eder (Resim 1). Günümüzde 100'den fazla HPV tipi tanımlanmış olup bunlardan yaklaşık 40 kadarı anogenital sistemi enfekte etme potansiyeline sahiptir.⁶ HPV enfeksiyonunu takiben immun cevap zayıf (6-12 ay) ve yavaştır. Yüzde 40 oranında cevap gelişememe hali olmasının yanında bir HPV tipine gelişen antikörler daha sonra başka bir tip ile olabilecek enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlamaz.



Resim 1. Kondiloma Akuminata tanısı alan farklı hastalarda dış muayene görünimleri (Dr. Uğur Sungurtekin'in kişisel arşivinden).

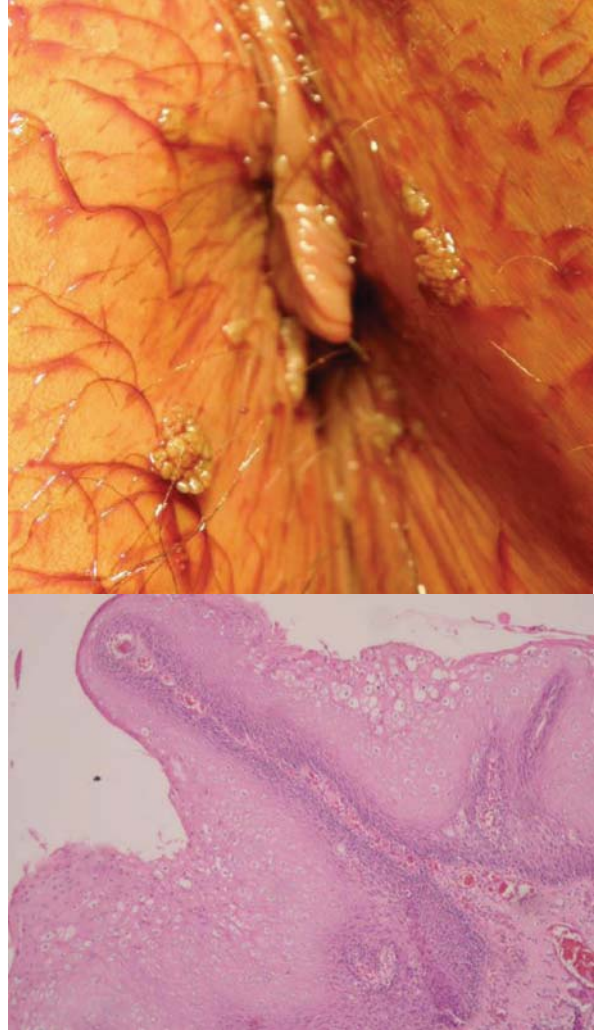
Virüsün vücuda alınmasını takiben enkübasyonu 1-6 ay arasında olup daha uzun da olabilir. Yüksek risk taşıyan bu alt gruplar 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82'dir. Bunlardan HPV 16 ve 18'in tüm dünyada en sık enfeksiyon ve serviks kanseri nedeni olduğu bilinmektedir. Düşük risk taşıyanlar ise 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP6108'dir. Anogenital bölge lezyonlarının %90'ından fazlasında etken HPV 6 ve 11'dir. HPV 16 ve 18, %60-70 oranında servikal displazi, servikal, kolon ve anorektal kanserlerle birlikte.

Klinik prezentasyon ve tanı

Hastaların hemen tamamında perianal bölge, pubis vulva,

vagina, penis ve skrotumda ele gelen değişik büyüklükte kitleler mevcuttur. Pruritis ani hastalarda sık olarak görülen bir diğer şikâyettir.⁷ Anal kanaldaki lezyonların fragil olmaları nedeniyle defekasyon sonrası kanama, kadınlarda ise vajinal lezyonların varlığı durumunda vajinal akıntı görülebilir.

Hastanın muayenesinde mevcut kitlenin karnıbahar görünümü egzoftik, hiperkeratotik yapıda olduğu saptanır. Bu hastalarda anal intraepitelial neoplazi (AİN) görülebileceğinden dolayı muayenede deri yapısında mevcut değişikliklerin saptanması durumunda bu tanı akılda bulundurulmalı, şüpheli bir durumda buralardan biyopsi alınmalıdır. Kondiloma akuminata perianal bölgede sık olarak rastlanan lezyonlarına ek olarak pubis, kadınlarda vulva ve vagina, erkeklerde ise penis ve skrotumda da görülür.⁸ Bu hastaların %80-90'ında anal kanalda da lezyonlar bulunduğundan dolayı anorektumun proktosigmoidoskop ile muayene edilmemesi durumunda bu lezyonların gözden kaçması mümkündür. Bu nedenle proktosigmoidoskopi, tanıda rutin incelemenin bir parçası olmalıdır. Hasta kadın ise kadın hastalıkları ve doğum hekimi tarafından vulva ve vajen detaylı olarak muayene edilmeli, serviks malignite varlığı açısından araştırılmalıdır.^{8,9} Hastanın seksüel yaşantı biçimi mutlaka anamnezde sorgulanmalıdır. Lezyonlardan biyopsi alınması durumunda benign kondilom olgularında hiperkeratoz, papillomatozis ve poikilositozis sık görülür. AİN olgularında ise karakteristik displastik değişiklikler bu bulgulara eşlik eder. Ayırıcı tanıda perianal bölgenin diğer dermatolojik (familiyal benign kronik pemfigus: FBCP), enfeksiyöz (sfiliz, gonore) ve malign lezyonlarının (skuamöz hücreli karsinom) akılda bulundurulması gerekir. Yüzde 5 asetik asidin lezyonların üzerine sürülmesini takiben beyazlaşması HPV enfeksiyonunu düşündürür. Hastalarda ayrıca dışkı kültürü, dışkının parazit ve yumurta açısından tetkikinin yanı sıra HIV açısından da araştırılması gereklidir. Kondiloma Akuminata etkeni olan HPV virüsü ile yüksek dereceli anal displazi ve skuamöz hücreli karsinom arasında yakın ilişki olduğu uzun süredir bilinmektedir. Homoseksüel erkeklerde HIV(+) bireyler, CD4 hücre sayısı düşüklüğü, farklı HPV türleriyle enfeksiyon gibi risk faktörlerinin varlığında, skuamöz hücreli karsinoma görülme riski artmaktadır. Bu nedenle hastalarda farklı görünümü lezyon(lar) varlığında biyopsi yapılmalıdır.



Resim 2. Kondiloma akuminata histopatolojik görünümü (HEx40) (Dr. Uğur Sungurtekin'in kişisel arşivinden).

Tedavi

Anogenital siğiller kanserlere oranla yaşamı tehdit edici değilse de her iki cinste hastanın kendisinde, vücudun başka bölgelerine bulaştırma anneden yeni doğana geçebilme ve intraanal neoplazi gelişebilme olasılığı nedeniyle negatif psikolojik etki yaratır. Başlangıçtaki tanıdan sonraki ilk 6 ay içerisinde hastalık tekrarlayabilir. Kondiloma akuminata tedavisinde hasta hekim arasında yakın işbirliği ve tekrarlayan muayene gerekir. Bu ise tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır, bu nedenle ayaktan günübirlik tedavi kondiloma tedavisi için uygun bir seçenektir. Farklı etki mekanizmaları olan ilaçlar kullanılmakta ise de optimal tedavi yoktur, çünkü

terapötik olarak HPV'nin eradikasyonu mümkün değildir (Tablo 1). Bu nedenle amaç tedavideki hedef semptomatik lezyonların ortadan kaldırılmasıdır.⁹ Hastanın seksüel partnerinde benzer nedenle tetkiki ve varsa tedavisinin yapılması önem taşır. İlişki esnasında kondom kullanılması seksüel geçişli hastalıkların önlenmesinde esas ise de HPV riskini azaltmasına rağmen tam olarak ortadan kaldırmaz. Semptomatik HIV enfeksiyonu olan hastalarda ameliyat sonrası yara iyileşme problemlerinin sık olarak görülmesi nedeniyle kondiloma akuminata tedavisinde konservatif tedavi yöntemlerinden birisinin seçilmesi önerilmektedir. Mevcut lezyonların spontan gerilemesi nadirdir. Literatürde tedavi başarısızlığı %25-70 arasındadır. Ancak hastalığın inkübasyon süresinin uzun olması dolayısı ile oluşan lezyonların tamamıyla daha önce mevcut olanların tekrarlaması şeklinde değerlendirilmesi yanlış olur. Hastaların partnerlerinden reenfeksiyon riski ve HIV pozitif hastalarda vücut immünesinin düşmesi oranında hastalığın tekrarlama olasılığı yüksektir.^{10,11} Tedavide en düşük maliyet cerrahi eksizyon ve elektrokoterizasyon iken en yüksek maliyet ise Podofilin-Podofilotoksin ve İnterferon α -2b uygulamasındadır.⁷

Tablo 1. İlaç tedavileri ve etki mekanizması

Tedavi	Etki mekanizması
5-Fluorurasil (5-FU)	Antimetabolik
Bikloroasetik-Trikloroasetik Asid	Dokunun kimyasal olarak tahrip edilmesi
Kriyoterapi	Dokunun fiziki olarak tahrip edilmesi (Dondurma)
Cerrahi Eksizyon-Küretaj	Cerrahi olarak çıkartım
Koter ile yakma	Dokunun fiziki olarak tahrip edilmesi (Yakma)
İmiquimod	İmmunomodülatör
İnterferon	Antiviral (İmmunomodülatör)
CO ₂ Lazer	Dokunun fiziki olarak tahrip edilmesi (Buharlaştırma)
Podofilin	Antimitotik

İmiquimod

İmidazoquinolinaminler ailesinden sentetik nükleotid benzeri moleküllerdir. TLR 7 ve TLR 8 reseptörlerinin aracılık ettiği güçlü antiviral ve antitümöral etkisi mevcuttur. İmiquimod uygulamasını ile TLR7

reseptörlerinin aktivasyonu sonrası hücrel immunizasyon düzeyi artar. Ülkemizde mevcut olan Topikal %5 imiquimod topikal krem (Aldara® Eczacıbaşı) adıyla da satılan ilacın lokal uygulanmasının kondiloma akuminatanın yanı sıra aktinik keratoz, yüzeysel bazal hücreli karsinom tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir.^{9,12} Optimal kullanım dozu haftada 3 kez lokal uygulama şeklindedir. Dozun yükseltilmesi daha iyi cevap alınması anlamına gelmediği gibi ilaç yan etkilerin artmasına neden olur. İlaç genel olarak uygulama bölgelerinde iyi tolere edilir. Lokal deri reaksiyonları ertitem, kaşıntı, yanma hissi, hassasiyet, ülserasyon ve erozyondur. Allerjik reaksiyonları olan kişilerde kullanımı kontrendikedir. Genel olarak 16 haftaya kadar tedavi önerilirse de 32 haftalığa kadar kullanımın iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹³ Lazer tedavisi sonrası nükslerin azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Literatürdeki ilaç çalışmaları genel olarak kadın cinsi ve HIV(+) olmayan hastalardadır. Bununla beraber etkinlik oranı %71-77 arasında olup, nüks oranı 3 aylık takiplerde %19, 6 aylık takiplerde ise %21'dir. Her iki grup arasında farklılık bulunmadığından dolayı 3. aydan sonra nüks olasılığı azalmaktadır denilebilir.

Podofilin - Podofilotoksin

Podophyllum peltatum ve Podophyllum emoli bitkisinden elde edilen bir ekstre olup hücrel mikrotübüllere bağlanarak mitotik bölünmeyi önler ve kondilomun nekrozuna neden olur.¹⁵ Kullanımı takiben 3-5 gün içerisinde nekroz gelişir ve takiben oluşan erozyonlar iyileşme sürecine girer. Ülkemizde %25'lik solusyonu Podophyllin resin (PODOFİLM topikal solusyon ASSOS®) kullanımdadır. Yurtdışında kullanım için krem formlarında mevcuttur. Lezyonun çevresindeki normal deriye dokunmamasına dikkat edilerek lezyon üzerine uygulanır. İlacın sistemik etkilerinin engellenmesi amacıyla bir seansta 0.5 cc'den daha az etken madde kullanılmalı veya uygulama sahasının 10 cm²'den daha küçük olmasına dikkat edilmelidir. Gerekli olduğu takdirde lezyonun çevre dokularla ilişkisinin kesilmesi amacıyla lezyonu çevrelemek için vazelin ile kullanılabilir.¹⁶ İlk uygulamayı takiben 1 saat sonra yıkanmalıdır. Herhangi bir yan etki oluşturmadı ise 4-6 saat süre ile bırakılabilir. Tek kullanım genellikle etkili değildir, Podophyllotoxin ile her bir tedavi periyodu günde iki kez olmak kaydıyla 3 günlük uygulama periyodunu takiben 4-7 gün dinlenme dönemini içerir.

Lezyonlar ortadan kalkıncaya kadar tekrarlanabilir. Yüzde mukozal membranlardaki lezyonlarda kullanılmaz. Küçük çocuklarda kullanılmaz. Gebelik kategorisi C'dir, yani gebelerde kullanılmamalıdır. Ürtiker, geçici ateş, parestezi, polinevrit, lökopeni, trombositopeni gibi sistemik yan etkilerinin yanı sıra lokal kızarıklık gibi yan etkileri görülebilir. Etkinliği %60-80 arasındadır.¹⁷ Tekrarlanabilir tedavi olması açısından sık kullanıma uygundur. Tekrarlayan kullanım sonrasında komşu hücrelerde oluşturduğu değişikliklerin karsinomdan ayırt edilmesi zor olabilir.

Biklorasetik asit-Triklorasetik asit

Kondilomalar üzerinde kostik yanık oluşturarak etkisini gösteren bir tedavi yöntemidir. Biklor ve triklorasetik asit mevcut lezyonların üzerine küçük bir uygulama çubuğu ile sürülerek uygulanır.¹⁸ Uygulamayı takiben bir sonraki seans 1 hafta ile 10 gün sonrasına planlanmalıdır. Kullanımı esnasında çevre dokuda yanık oluşmaması için azami dikkat gösterilmelidir. Kullanımı sonrası etken madde sistemik dolaşıma katılmaz, düşük morbidite oranı vardır, hamilelerde kullanılabilir.¹⁹ Kolay ve ayaktan hastaya uygulanabilirliği nedeniyle önerilir.

5 Fluorourasil

Flor içeren primidin analogu olup DNA sentezini bloke ederek etkili antineoplastik ajandır. FDA tarafından birleşik devletlerde onaylanmamış olmasına rağmen kontrollü olmayan veya Randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmaktadır. %1 veya %5'lik krem veya solüsyonları mevcuttur. 2009'da yayınlanan 988 hastayı içeren Cochrane çalışmasından elde edilen sonuçlara göre 5-FU tedavi edilmeden izlem, plasebo veya Podofilin kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.²⁰ Tedavi başarısızlığı açısından CO₂ lazer, 5-FU +İnterferon'a göre farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak tedavi edici etkinliğinin bulunduğu, gerektiğinde denemesi gerektiği, bununla beraber daha net sonuçlar için fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Cidofovir

HPV'de içeren geniş bir DNA virüslerine karşı antiviral etki gösteren deoksicitidin monofosfatın (dCMP) bir nükleotid analogudur.²¹ Cidofovir etkisini aktif cidofovir difosfata dönüşüp viral DNA polimerazını inhibe ederek gösterir, uzun süreli etkisi aralıklı kullanıma uygundur.

Hücre içine alımı uzun sürer ve %80'i böbrekler yoluyla atılır. Nefrotoksisite özelliğinden dolayı glomerüler filtrasyon oranı normal olan hastalarda kullanılabilir. Nefrotoksisite oluştuğunda ise ilacın kesilmesi ile birlikte oluşan böbrek hasarının geri dönüşü mümkündür. %1'lik Krem-jel haftanın 5 günü ve maksimum 6 hafta süreyle lezyon üzerine sürülerek veya 2,5 mg/ml solüsyonun lezyon içine enjeksiyonu şeklinde kullanılır.²² Sigara içenlerde ilaç kullanıldığı takdirde lezyonun iyileşme olasılığı içmeyenlere oranla daha düşüktür.

İnterferon

Konağın immun durumunun kondiloma akuminatanın doğal seyri esnasında etkisinin bulunduğu bilinmektedir. Sağlıklı insanlarda infeksiyonun gelişmesini takiben %20-30 oranında spontan remisyon görülürken immunosüprese hastalarda hastalığın daha ağır seyretmesi bunun bir kanıtıdır. İnsan vücudunda bulunan interferonlar biyolojik uyarımlar sonucu T hücreleri, fibroblastlar tarafından üretilen küçük (15-28 kD) protein ve lycoprotein sitokinlerdir, alpha, beta, gamma adı ile üç guruba ayrılırlar ve enzim indükleyici, hücre çoğalmasını baskılayıcı, makrofajların fagositik aktivitesini artırıcı, T lenfositlerin sitotoksik etkilerini artırıcı özellikleri vardır. İnterferon HPV'e karşı hem invivo hem invitro etkisinin olduğu gösterilmiş olup bu özellikleri nedeniyle tedavide kullanımı önerilmektedir. İnterferonun lokal veya sistemik olarak kullanımı önerilmiştir. Lokal kullanım esas olarak lezyon içi enjeksiyonlar veya topikal uygulama şeklinde iken, sistemik kullanım subkutanöz veya intramusküler enjeksiyonlar şeklindedir. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın enfekte olan hücrelerden virüsü temizleyerek etkisini gösterdiği bilinmektedir. Sonuç ne olursa olsun etkinliği konusunda literatürde farklı oranlar verilmektedir. Yang ve ark. 1445 hastayı kapsayan 12 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda elde ettikleri sonuç bir anlamda literatürde gelinen noktayı belirtmektedir.²³ Buna göre interferon uygulaması iyi tolere edilebilen bir tedavi şeklidir. Nüks açısından plasebo grubuna göre daha düşük bir nüks oranına sahip olmasına karşı vücudun virüse karşı tam cevap verme oranını iyileştirdiği tam olarak gösterilememiştir. Lokal interferon uygulanmasının sistemik uygulamaya oranla iyileşme oranları açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

İmmunostimulanlar

İmmun sistemin güçlü olduğu durumlarda hastalığın daha az görüldüğü öteden beri bilinmektedir. Lentinan, Arabinogalactan, Echinacea gibi bazı diğer maddelerin cerrahi sonrasında lezyonların nüks olasılığını azalttığı kullanımı önerilmekte ise de yaygın kullanım alanı bulamamıştır.²⁴⁻²⁷

HPV aşısı

Günümüzde HPV ile ilişkili hastalıkların kontrol altına alınmasında en etkili yöntem gibi görünmektedir. Dörtlü profilaktik HPV aşısı (HPV4) (HPV 6/11/16/18 aşısı Gardasil®; Merck&Co) Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanına absorbe edilmiş Saccharomyces cerevisiae içinde sentez edilen dört tipin L1 viral kapsül proteinlerini içerir. 2006 yılında Birleşik Devletler ve Avrupa'da ruhsatlandırılmıştır. (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 May 28;59:630-32) FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC).) Aşının seksüel ilişki yoluyla HPV ile karşılaşmadan önce yapılması koruyuculuğunu artırmaktadır. 3 doz halinde uygulanan aşının ilk dozunu takiben ikinci dozu 1-2 ay sonra, üçüncü dozu da ilk dozdan 6 ay sonra yapılması önerilir. İlk doz ile ikinci doz arasındaki minimum interval 4 hafta, 2. ve 3. doz arasındaki minimum interval ise 12 haftadır. Aşılama takviminde kesilme olduğu taktirde yeniden başlanması zorunluluğu yoktur, çünkü HPV4 canlı bir aşı değildir. Herhangi bir aşı bileşenine sensitivitesi olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Bu konuda yapılan 4065 hastayı içeren ve 29 aylık izlem süresinin olduğu faz III çalışmasına tüm dünyada devam edilmekte olup plasebo grubu ile çalışma grubu arasında eksternal genital lezyonlar, intraepitelial lezyonlar açısından %90.4 azalma mevcuttur.²⁸ Diğer bir HPV aşısı HPV 16, 18'e karşı geliştirilen Ceravix® GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium)'dur. HPV 16 ve 18 tiplerinin kapsül kılıf proteinlerinden AS04 adjuvan sistemi kullanılarak hazırlanmıştır. Bununla beraber genital siğillerin oluşmasından sorumlu HPV6 ve HPV 11 gruplarını taşımadığından dolayı bu aşının herhangi bir koruyuculuğu yoktur.

Cerrahi eksizyon

Kondiloma Akuminata lezyonunun tabanda birleşik üstte ayrı olan karnibahar görünümü nedeniyle hemen tabanına serum fizyolojik+ 1:200,000'lik Adrenalin submukozal enjeksiyonunu takiben lezyon ile sağlıklı deri arasındaki hat birbirinden daha uzak hale gelir. İşte bu durumda sadece penset ve makas ile eksizyon uygulanması, gerektiğinde sadece kanama noktalarının koterizasyonu sonrası oluşan yanık yüzey alanını daralttığından dolayı tedavide tercih edilebilir; Aynı işlem mukozal yüzeylerde de uygulanabilir. Nispeten küçük lezyonlara uygulanabilirse de geniş tabanlı lezyonlarda uygulama her zaman mümkün olmayabilir.²⁹ Girişim sonrası gelişmesi olası anal stenozun önlenmesi amacıyla derinin olabildiğince korunmasına özen gösterilmelidir.

Elektrokoter ile yakma

En etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak bilinir, gerek iç (anal kanal) gerekse dış (perianal bölge) yerleşimli kondilomaların yakılarak tedavi edilmesinde kullanılabilir. Lokal veya genel anestezi kullanımını gerektirir. Amaç 2.derece yanık oluşturarak skar oluşturmaksızın lezyonların yok edilmesidir. Daha derin yakma nedeniyle daha yüksek dereceli yanık oluşturulması yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Lezyonların büyük olması durumunda epitelizasyonu sağlamak ve gelişebilecek anal stenozu önlemek için aralarda sağlam deri bırakmak önemlidir.⁹ Lazer ile yapılan tedavi benzer etki mekanizması ile olmasına karşın oluşturduğu yanık daha az olduğundan iyileşme dönemi daha kolay atlatılır. Koter kullanımı esnasında HPV'nin DNA'sının bulunabilmesi nedeniyle gerek ameliyatı yapan hekimin gerekse ekipteki diğer elemanların maske kullanması ve yakma işlemi esnasında ortaya çıkan dumanın devamlı olarak aspirasyonu zorunludur. Lezyonların tedavisinde benzer tedavi edici özelliklerine karşın daha az yakma oluşturmaları nedeniyle argon beam koagülatör ve Ultracision kullanımı da literatürde bildirilmiştir.³⁰

Kriyoterapi

Karbondioksit karı veya sıvı nitrojen kullanılarak mevcut lezyonların tahrib edilmesine dayanan bir tedavi yöntemidir.⁹ Anestezi uygulanmaksızın yapılabilmesi en büyük avantajıdır. Lezyon büyüklüğünün artması durumunda her zaman uygulanamaz. Nüks olması

durumunda bile tekrarlayan seanslarla tüm lezyonların ortadan kaldırılması mümkündür.

Lazer Tedavisi

Lazer tedavisinin gelişmesi ile kullanıma girmiş olan bir tedavi yöntemidir. Farklı lazer yöntemlerinden biri (Örn: Karbondioksit lazer) kullanılabilir. Daha yüzeysel yanık oluşturduğundan dolayı postoperatif ağrı daha az olur.⁹ Aletin kurulum ve işletme maliyetinin yüksek olması ve kullanım için özel yetiştirilmiş elemanlara gereksinim duyulması en büyük dezavantajlarıdır.

Fotodinamik Tedavi

Lezyon üzerine 5-aminolevulinik asid (5-ALA) kullanılmasını takiben kızıl ışın uygulanmasından ibaret olan tedaviye yeni olarak girmiş bir yöntemdir.³¹ En etkin dozu 5-ALA %16-20 jel şekli ile birlikte 100-150J/cm² dozunda kızıl ışın uygulanmasıdır. Literatürde mevcut sonuçlar yüksek dereceli etkili ve güvenilir olmasına karşın uzun dönem sonuçları henüz mevcut değildir.

Dev Kondyloma Akuminata

Lokal ilerleyici invazyon gösteren kondiloma türüdür, Buschke-Lowenstein tümörü, Dev kondiloma ve Verrüköz Karsinoma ismi değişik isimlerle de anılır. En sık başvuru şikâyetleri değişik boyutlarda (1-10 cm) perianal kitle varlığı, ağrı, apse-fistül veya kanama olabilir. Genellikle yavaş ilerleyici tümörler olup ota çıkılmadan yıllar önce dahi küçük boyutlarda mevcuttur. Ortalama görülme yaşı 40-45 arasında olup erkek/kadın oranı 2.7/1'dir. Bununla beraber lokal ilerleyici özellik taşırlar, kitlenin büyümesi ile bası nekrozu oluşturması sonucu iskioanal fossa, perirektal yapılar ve pelvis

boşluğuna dek yayılabilir ve çevre dokularda invazyon ile harabiyet yaratabilirler, ülserasyon infiltrasyon, ve derin dokulara ilerleme kondilomanın malign davranışını gösterir.³² Buna karşın uzak metastaz gelişimi nadirdir. Yayılımdan şüphelenildiği durumlarda Bilgisayarlı Tomografi seçkin tanı yöntemidir. Bu durumdaki bir grup hastada immün defektin olduğu (en sık HIV pozitifliği) saptanmış olup yüksek dozda antiretroviral tedavinin (HAART) tümör invazyonunda yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu lezyonun intraepitelial bir patolojinin gelişme yolunun değişik bir devamı mı yoksa bir sapması mı olduğu tam belirlenememiştir. Günümüzde kabul edilen daha çok malign değişim gösteren olguların baştan itibaren verrüköz karsinoma olduklarıdır. Mikroskopik görünümü sık görülen kondiloma aküminatadan farklılık göstermemesine karşın maligniteye dönüşebilme şansı %50'ye kadar çıkar ve eksizyon sonrası lokal nüks %66'yı bulur. Operasyonun boyutu kişideki lezyonun yayılımına göre değişmekle beraber geniş lokal eksizyon tedavinin esasını teşkil eder. Sınırların negatif olduğu histolojik olarak gösterilmelidir. Karsinomun anal sfinkteri tutması durumunda abdominoperineal rezeksiyon ile birlikte geniş perineal diseksiyon uygulanmasından kaçınılmamalıdır. Tümörün bazen tüm perianal deriyi işgal etmesi ve kalça derisine kadar yayılabilmesi nedeniyle geniş eksizyonu takiben erken veya gecikmiş deri greftleri ile kapatma gerekebilir.³³ Lokal eksizyon sonrasında dahi nükslerin görülebilmesi nedeniyle operasyonu takiben yardımcı tedavi yöntemleri de önerilmiştir. Podofilin, interferon, radyasyon ve kemoterapi rejimleri en sık kullanılanıdır. Küçük tümörlerde primer radyoterapi kullanılabilirliği bildirilmişse de uzun dönem sonuçları hakkında fikir birliği yoktur.

Kaynaklar

1. Thappa DM, Senthilkumar M, Laxmisha C. Anogenital warts: an overview. *Indian J Sex Transm Dis* 2004;25:55-66.
2. Sultan S. Anal condyloma: its management is still difficult. *J Chir* 2001;138:277-80.
3. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, *et al.* Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Transm Dis* 2002;29:121-25.
4. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, *et al.* Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIVpositive patients treated with iniquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1054-60.
5. Scheinfeld NJD, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J* 2006;12:15.

6. Roongpisuthipong A, Chalermchockcharoenkit A, Thamkhantho M, *et al.* Current therapy for condyloma acuminata of the patients attending female STD Unit, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010;93:643-46.
7. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2001;137:337-41.
8. Rozmus-Warcholiska W, Loch T, *et al.* Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy--a case report and analysis of treatment options. *Ginekol Pol* 2007;78:888-91.
9. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007;18:365-68.
10. Opaneye AA. The cellular immune system in female patients with or without genital warts: a study of peripheral white blood cell components. *Int J STD AIDS* 1999;10:815-16.
11. de la Fuente SG, Ludwig KA, Mantyh CR. Preoperative immune status determines anal condyloma recurrence after surgical excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:367-73.
12. Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology* 2006;213:218-23.
13. Diamantis ML, Bartlett BL, Tyring SK. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Lett* 2009;14:1-3, 5.
14. Hoyme UB, Hagedorn M, Schindler A-E, *et al.* Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:79-88.
15. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;66:16-19.
16. Claesson U, Lassus A, Happonen H, *et al.* Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996;7:429-34.
17. Strand A, Brinkeborn R-M, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med* 1995;7:387-90.
18. Taner ZM, Taskiran C, Onan AM, *et al.* Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med* 2007;52:521-25.
19. Stark M, Hilinski A. Treatina genital warts. Application of trichloroacetic acid *Adv Nurse Pract* 2008;16:24.
20. Claudio S Batista, Álvaro N Atallah, Humberto Saconato, *et al.* 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No: CD006562. DOI: 10.1002 / 14651858. CD006562.
21. Fleshner PR, Freilich MI. Adjuvant interferon for anal condyloma: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1255-59.
22. Coremans G, Snoeck R. Cidofovir: clinical experience and future perspectives on an acyclic nucleoside phosphonate analog of cytosine in the treatment of refractory and premalignant HPV-associated anal lesions. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1343-52.
23. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, *et al.* Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009;9:156.
24. Agnew LL, Guffogg SP, Matthias A, *et al.* Echinacea intake induces an immune response through altered expression of leucocyte hsp70, increased white cell counts and improved erythrocyte antioxidant defences. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:363-69.
25. Kim LS, Waters RF, Burkholder PM, *et al.* Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Med Rev* 2002;7:138-49.
26. Brush J, Mendenhall E, Guggenheim A *et al.* The effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 expression and immune cell activation in humans. *Phytother Res* 2006;20:687-95.
27. M. Mistrangelo S. Cornaglia, M. Pizzio, *et al.* Immunostimulation to reduce recurrence after surgery for anal condyloma acuminata: a prospective randomized controlled trial. *Colorectal Disease* 2010;12:799-803.

28. Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines J Microbiol Immunol Infect 2009;42:101-06.
29. Mistrangelo M. Surgical treatment of anal condylomata acuminata. Dis Colon Rectum 2009;52:1803.
30. Viazis N, Vlachogiannkos J, Vasiliadis K, *et al.* Earlier eradication of intraanal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 2007;50:2173–79.
31. Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. Int J Infect Dis 2010 Mar 24.
32. Sarzo G, Mistro A, Finco C, *et al.* Extensive anal condylomatosis: prognosis in relation to viral and host factors. Colorectal Disease 2010;12:e128-34.
33. Balik E, Eren T, Bugra D. A surgical approach to anogenital Buschke Loewenstein tumours (giant condyloma acuminata). Acta Chir Belg 2009;109:612–16.