

**Farklı Tedavi Modaliteleri Uygulanan Kondiloma Akuminata Olgularının Akım Sitometrik DNA Analizi****Flow Cytometric DNA Analysis of Condyloma Accuminata Patients Treated With Two Different Approaches**Ayçağ YORGANCI<sup>1</sup>, Sevgi TEZCAN<sup>2</sup><sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Ankara, Türkiye**ÖZ**

**Amaç:** Çalışmamızda farklı tedavi protokolleri uygulanan vulvar kondiloma akuminata olgularının akım sitometri ile deoksiribo nükleik asit (DNA) içerikleri analiz edilerek tedavi sonrası rekürrensleri önceden gösterebilecek parametreler olup olmadığı araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 27 vulvar kondiloma akuminata olgusunun 16 tanesi karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer kalan 11 olgu intralezonyer interferon ile tedavi edildi. Tüm olguların tedavi öncesi akım sitometri yöntemi ile DNA içerikleri anöploidi varlığı, DNA indeksi ve ortalama S-fazı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki tedavi grubu hasta yaşı, hastalık süresi, lezyon sayısı, lezyon alanı, partnerde lezyon varlığı, sigara kullanımı ve tedavi sonrası izlem süresi açısından farklılık göstermiyordu. CO<sub>2</sub> lazer tedavi grubunda %25 (4/16), intralezonyer interferon grubunda %9 (1/11) rekürrens saptandı. Olguların DNA akım sitometrik analizinde olguların %18.5 diploidi, %81,5 anöploidi izlendi. Diploid olan olgularda rekürrens izlenmedi. Anöploidi varlığı, DNA indeksleri ve ortalama S-fazı açısından hem her iki tedavi grubu arasında hem de rekürrens izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi.

**Sonuç:** Vulvar kondilomlar için akım sitometri yöntemiyle DNA içerik analizi rekürrensleri belirlemede etkin bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kondiloma akuminata, human papillomavirüs, akım sitometri, DNA ploidi.

**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate vulvar condylomas by flow cytometric DNA analysis to determine parameters that can show recurrences before treatment.

**Material And Methods:** Of the 27 cases of vulvar condylomas attending to the clinics of Ankara University School of Medicine Obstetrics and Gynecology Department, 16 cases were treated by CO<sub>2</sub> laser and 11 cases were treated by intralesional interferon. All cases were analyzed by DNA flow cytometry for the presence of aneuploidy, DNA index and S-phase before treatment.

**Results:** Both treatment groups were similar according to the patient age, disease duration, number of lesions, lesion area, presence of lesion in the partner, smoking habit and surveillance after treatment. The recurrence rates for CO<sub>2</sub> laser and intralesional interferon treatment groups were 25% (4/16) and 9% (1/11), respectively. DNA content analysis of the cases revealed 18.5% diploidy and 81.5% aneuploidy. There was no recurrence in diploid cases. The presence of aneuploidy, DNA index and S-phase were not statistically different between both treatment groups and between cases that showed recurrence or not.

**Conclusion:** Flow cytometric DNA content analysis was not found to be effective in determining recurrences in vulvar condylomas.

**Keywords:** Condyloma accuminata, human papillomavirus, flow cytometry, DNA ploidy.

**GİRİŞ**

Kondiloma akuminata, human papillomavirüs'ün (HPV) neden olduğu kadın ve erkekte anogenital bölgede ekzofitik, papillomatöz siğilimsi lezyonlar şeklinde izlenen seksüel yolla bulaşan bir hastalıktır. Günümüzde subklinik ve klinik genital human papillomavirüs enfeksiyonları en sık seksüel geçiş gösteren hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Human papillomavirüs enfeksiyonunun kliniği benign kondilomatöz lezyonlardan genital kanser prekürsörleri kadar geniş bir yelpazeyi içerir. Çok sayıda HPV tipinin yaklaşık 30 tanesi serviks, vulva

ve vajende değişik enfeksiyonlara yol açar. Kondiloma akuminata olgularının %90'ından HPV 6 ve 11 sorumludur (1).

Virüs cinsel ilişki sırasında mikrotravmalar ile çok katlı yassı epitelin bazal hücrelerine ulaşır. İnkübasyon dönemi 2 hafta ile 8 ay arasında değişebilir (2). Bu süre sigara kullanımı, immün sistemin durumu ve genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (3). Özellikle genetik yatkınlığın ve hücrel immünitenin zayıf olduğu kişilerde, erken bölge ve geç bölge gen fonksiyonlarını ekspres eden virüs aktif hastalığa yol açar.

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Ayçağ Yorgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0532 3556950 - 0312 306 57 10

E-mail: aycagyorganci@hotmail.com

Geliş Tarihi : 27.02.2018

Kabul Tarihi : 13.06.2018

Genital human papillomavirüs enfeksiyonlarının tedavisinin amacı hastalığın cinsel ilişki ile yayılımını, enfekte annelerden doğacak bebeklere geçişini ve invaziv karsinom gelişmesini önlemektir. Genital siğillerin tedavisi halen memnuniyet verici olmaktan uzaktır. Cerrahi eksizyon, elektrokoter, kriyoterapi ve CO<sub>2</sub> lazer vaporizasyon gibi lokal destrüktif tedaviler skar dokusu bırakabilmekte ve bi-trikloroasetik asit, podofilin resineleri, podofilotoksin, 5-fluorourasil krem gibi kimyasal ajanlarda lokal olarak iritasyon neden olmaktadır. Lokal olarak kullanılan imiquimod ve sistemik/lokal interferon uzun süreli immun modulator tedavilerdir. Kondiloma akuminata tedavisinde günümüze kadar çeşitli tedavi seçeneklerinin denenmiş olması aslında bu tedavi protokollerinin hiçbirinin etken virüsü yok edememesinden kaynaklanmaktadır. Human papillomavirüs enfeksiyonlarının %20'si üç ile altı ay arasında kişinin humoral ve hücrel immünite cevabı ile kontrol altına alınarak spontan regrese olur. Olguların %60'ında sitolitik veya sitodestruktif tedavilerle uzun süreli remisyon sağlanabilir. Geri kalan %20 olguda ise tedaviye direnç veya tedavi sonrası rekürrensler komplike tedavi yaklaşımlarını gerektirir.

Akım sitometri (*flow cytometry*) tümör hücrelerinin deoksiribo nükleik asit (DNA) içeriklerini incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu ölçüm metodu ile küçük bir tünelden tek tek geçen, ışık kaynağı ile uyarılmış ve floresan boyalarla boyanmış hücrelerin DNA ploidi ölçülür ve histogram şeklinde verilir. Normal bir hücre döngüsünde G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazında yer alan hücreler diploid hücreler iken S (sentez) fazındaki hücrelerin DNA içeriği diploid ile tetraploid hücreler arasında olmaktadır. G<sub>2</sub> + M (mitoz) fazındaki hücreler ise 4n miktarında DNA taşıdıklarından tetraploid olarak izlenmektedir (4). Normal dokularda ve düşük hızda proliferasyon gösteren lezyonlarda hücrelerin %85'i G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazında ve kalan %15 hücre popülasyonu S fazı ve G<sub>2</sub> + M (mitoz) fazındadır. Analiz edilen hücre süspansiyonları DNA içeriklerine göre diploid veya anöploid olarak ayrılırlar. Anöploidi tanısı için histogramlarda en az iki G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> pik dağılımı gerekir. Her tümör kendine özgü çeşitli akım sitometrik değerler gösterir. Elde edilen parametreler prognoz ve rekürrensleri belirlemede kullanılır. Tümör hücre popülasyonundaki anormal DNA içeriği yani "anöploid DNA" genellikle malignite ile birlikte, ancak benign durumlarda da anöploid DNA içeriği görülebilir. Ayrıca, anöploid DNA çeşitli tümörlerde kötü prognostik gösterge olsa da rabdomyosarkom, nöroblastom, multiple miyelom, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi de artmış sağ kalım ile birlikte (5-9). Bu çalışmada, farklı tedavi protokolleri uygulanan vulvar kondiloma akuminata olgularının akım sitometri yöntemi ile DNA içerikleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası rekürrensleri önceden gösterebilecek akım sitometrik parametreler olup olmadığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğine başvuran ve kondiloma akuminata tanısı konan 27 hastada gerçekleştirildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Onamları alınan ve kondilom ön tanısı alan her hasta için vulvaya %5 asetik asit sürüldükten sonra kolposkopik değerlendirme yapıldı. Her olgu için yaş, hastalık süresi, lezyon sayısı, lezyon alanı, partnerde lezyon varlığı, sigara kullanımı not edildi. Lezyonlardan histopatolojik tanı ve DNA akım sitometrik inceleme için 2 adet biyopsi yapıldı. Alınan örnekler %2 formol ile fikse edilip patolojik inceleme için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ve DNA akım sitometri için Düzen Laboratuvar Grubuna gönderildi. Hastaların kondilom tanısı histopatolojik olarak teyit edildikten sonra randomize olarak iki gruba ayrılarak CO<sub>2</sub> lazer veya intralezioner interferon tedavisine alındı. Randomizasyon işlemi bilgisayar tarafından oluşturulan rastgele sayılar ile yapıldı.

On altı hastaya (%59) Zeiss OMPI-1 kolposkopa bağlantılı koherent 400 CO<sub>2</sub> lazer ile sürekli formda, 500-750W/cm<sup>2</sup> güç yoğunluğunda lazer tedavisi uygulandı. Girişim öncesi 7 hastaya (%44) genel anestezi, 9 hastaya (%56) ise lokal anestezi uygulandı. Her lezyonun ortasına spot ışınlama ile lazer uygulanarak deri ile aynı seviyeye gelene kadar işleme devam edildi. Operasyon sonrası hastalara vaporize edilen bölgeye günde iki kez %0.2'lik nitrofurazon pomad sürmeleri önerildi. Altı haftalık takiplerle iyileşme süreci izlendi. Bu sürede persiste veya rekürren lezyonların olup olmadığı incelendi. Hastalara yeni lezyon ortaya çıkarsa hemen kliniğimize başvurması söylenerek altı ayda bir kolposkopik inceleme için çağrıldı.

On bir hastaya (%41) hastaya intralezioner rekombinant interferon alfa-2a (Roferon-A® Roche, İsviçre) 250.000IU/siğil, haftada üç kez, dört hafta süre ile uygulandı. Enjeksiyonlar lezyon içine 32G insulin enjektörü ile yapıldı. Hastalar olası yan etkiler hakkında bilgilendirildi ve ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi. Dördüncü haftanın sonunda lezyon boyutları tekrar değerlendirilerek lezyonlar yok olmuşsa komplet cevap, %50'den fazla küçülme varsa parsiyel cevap olarak kabul edilerek haftalık izleme alındı. Bu gruba da yeni lezyonlar ortaya çıkarsa beklemeden kliniğe başvurması söylenerek altı ayda bir kontrol kolposkopisi için tekrar çağrıldı.

## Akım Sitometri ile DNA Analizi

DNA akım sitometrik inceleme için formol ile fikse edilmiş dokular distile su yıkanmadan önce %100, 95,70,50'lik etanol ile rehidrate edildi. Doku örnekleri 37°C'da 30 dakika pH 1,5'da %0,05'lik 1ml pepsin ile inkübe edildi, takiben ribonükleaz-A ile 37°C'da 10 dakika tutularak digesyon tamamlandı. Ayrılmış hücreler ve nükleuslar 30µm'lik filtrelerden süzülerek doku parçalarından temizlendi. Takiben fosfatla tamponlanmış tuzlu suda yıkandı. Solüsyon santrifüj edilerek elde edilen hücreler propitium iyot ile boyandı.

Oluşan hücre süspansiyonlarının akım sitometrik DNA içerik analizi Düzen Laboratuvar Grubu'nda FCAN Scan (Becton Dickinson, Mountain View, CA) ile yapıldı. Her hücre süspansiyonu için en az 15 bin hücre analizi yapılarak hücre siklusları G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, S-fazı ve G<sub>2</sub> + M fazı bölümlerine ayrıldı ve DNA histogramları şeklinde istatistiksel olarak verildi. Analiz edilen hücre süspansiyonları DNA içeriklerine göre diploid veya anöploid olarak ayrıldı. Diğer hesaplanan parametre, DNA indeksi (DI), test edilen hücredeki DNA'nın normal hücrelerdeki DNA miktarlarına oranlanması ile elde edilen değer olup; hücrenin DNA içeriğini yansıtmaktadır. Normalde 1 ± %10 olması beklenir; bundan farklı değerler bulunduğu anöploididen söz edilir. Son olarak akım sitometrisi ile bakılan parametre S-Fazı Fraksiyonu, S+G<sub>2</sub>+M fazındaki hücreleri içerir ve yüksek olması, proliferasyon hızının yüksek olduğunun bir göstergesidir.

FCM aletinin günlük standardizasyonu için hem internal hem de eksternal standartlar uygulandı. İnternal standardizasyon için tavuk kırmızı kan hücreleri, eksternal standardizasyon için ise insan lenfosit hücreleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz Ki-Kare testi ile yapıldı ve p<0.05 ise farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Kondiloma akuminata tanısı alan 27 hasta CO<sub>2</sub> lazer veya intralezioner interferon ile tedavi edildi ve rekürrens oranları belirlendi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo1'de verilmiştir ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir (p>0.05).

**Tablo 1:** Hasta gruplarının demografik özellikleri. Değerler ortalama olarak verildi.

	CO <sub>2</sub> Lazer	İntralezyoner İnterferon
Hasta sayısı	16	11
Hasta Yaşı	30.93	31.18
Hastalık süresi (ay)	9.2	10.8
Lezyon sayısı	12.7	9.6
Lezyon alanı (mm <sup>2</sup> )	249.31	361.63
Partnerde lezyon varlığı	4	2
Sigara içen hasta sayısı	7	7
Tedavi sonrası izlem (ay)	20.6	16.8

CO<sub>2</sub> lazer uygulanan 16 hastanın 4 tanesinde (%25) rekürrens izlendi. Rekürrensler tedavi sonrası ortalama 4 ay (1,5-10 ay) içinde ortaya çıktı. Yeni lezyonlar da CO<sub>2</sub> lazer ile tedavi edildi.

İntralezyoner interferon uygulanan hastalar dört hafta sonunda değerlendirildiğinde 4 olguda komplet cevap izlenirken 7 olguda parsiyel cevap izlendi. Parsiyel cevap izlenen olguların tedavisiz haftalık izlemlerinde 6 olguda da iki hafta içinde komplet cevap elde edildi. Kalan bir olgu tedavisiz dönemde lezyon boyutlarında tekrar büyüme gösterdiği için rekürrens olarak kabul edildi. Hasta tekrar interferon tedavisini kabul etmedi ve izlemden kendi isteği ile çıktı. Altı haftanın sonunda komplet cevap elde edilen 10 hastanın (%90) takiplerinde rekürrens izlenmedi. Yan etki açısından incelendiğinde intralezyoner interferon sonrası 8 hastada (%72.7) hafif derecede grip benzeri bir tablo görüldü.

Tüm olgular tedavi öncesi akım sitometrik DNA kontent analizi ile incelendi. DNA indeksleri, hücre siklus fazları ve histogramları ve proliferatif aktiviteyi gösteren S-fazı fraksiyonları analiz edildi. DNA indeksi bire eşit olan olgular diploid bunun dışında kalan olgular anöploid olarak tanımlandı. CO<sub>2</sub> lazer ile tedavi edilen 16 hastanın ikisi ve intralezyoner interferon ile tedavi edilen 11 hastanın 3 tanesinin DNA indeksi diploid idi. Anöploid olarak saptanan 22 olgunun dördünde birden fazla anöploidi piki (multipl anöploidi) mevcuttu. Multiple anöploidi saptanan olgular her iki tedavi grubunda ikiye adet bulunmaktaydı. Anöploid olanların DNA indeksi CO<sub>2</sub> lazer grubu için 1.17-1.95, intralezyoner interferon için 1.17-1.67 arasında değişmekteydi ( $p>0.05$ ). DNA histogramlarının proliferatif aktiviteyi gösteren S-fazı fraksiyonları açısından bakıldığında CO<sub>2</sub> lazer ve intralezyoner interferon tedavi grupları için sırasıyla  $12.60 \pm 6.72$  ve  $17.03 \pm 17.32$  olarak tespit edildi ( $p>0.05$ ). Tedavi grupları arasında diploid-anöploid olgu sayısı, DNA indeksi ve S-fazı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Rekürrens izlenen olgularla izlenmeyenler başlangıçtaki lezyon boyutları, lezyon alanı, sigara kullanımı ve tedavi şekli açısından incelendiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı.

Rekürrens izlenen olguların akım sitometri sonuçları diploidi-anöploidi varlığı açısından incelendiğinde diploid olan 5 olguda rekürrens izlenmedi. Rekürrensler anöploid olgularda (5/22) görüldü. Ancak bu durum istatistiksel farklılık göstermemekteydi ( $p>0.05$ ). CO<sub>2</sub> lazer grubundaki 14 anöploid olgunun 4 tanesinde, interferon grubundaki 8 anöploid olgunun birinde rekürrens görüldü ( $p>0.05$ ). Multipl anöploidi pikinin izlendiği dört olguda rekürrens izlenmedi. Multipl anöploidi olguları için DNA indeksi her bir anöploid pik için ayrı bir değer olarak kabul edildi. Sonuç olarak DNA indeksinin analizi 31 değer üzerinden yapıldı. Rekürrens izlenen olgularla izlenmeyenler arasında DNA

indeksi ( $1.36 \pm 0.161$  ve  $1.27 \pm 0.221$ ) ve ortalama S-fazı ( $16.65 \pm 2.63$  ve  $13.80 \pm 13.35$ ) için istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Kondiloma akuminata tedavisi için günümüze kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Hiçbir yöntem latent HPV virüsünü anogenital epitelden yok edememektedir. Bu nedenle hiçbir tedavi küratif değildir. Çalışmamızda CO<sub>2</sub> lazer grubunda %25, intralezyoner interferon grubunda %9 olguda rekürrens izlenmiş olup yazılı kaynaklarla uyumluluk göstermektedir (10, 11). CO<sub>2</sub> lazer vulvanın %60'ından fazlasını kaplayan veya 1cm'den büyük multipl lezyonları olan olgularda bile skar dokusu bırakmadan başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak maliyet açısından bakıldığında ikincil tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (1). İnterferonun ise sistemik veya topikal uygulamaları rekürren, uzun süreli olgularda etkili bulunmuştur (12). İnterferon tedavisinde cevap tedavi kesile dikten sonra da devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da altı olguda tedavi kesildikten sonra iki hafta içinde komplet cevap elde edilmiştir. İntralezyoner uygulama ile yan etkiler oldukça azaltılmıştır.

Çalışmamızda kondiloma akuminata olgularının DNA akım sitometrik analizinin tedavi sonrası rekürrensleri belirlemede yeri olup olmadığı araştırıldı. Tümör hücrelerinde DNA akım sitometri ile üç parametre incelenmektedir. Bu parametreler anöploid hücre popülasyonu varlığı, anöploidi derecesini gösteren DNA indeksi ve hücre proliferasyon hızını belirleyen S-fazıdır. Kondiloma akuminata nükleer atipi ile seyreden benign bir hastalıktır. Aktif viral hastalık sırasında erken genlerden kodlanan mitojenik proteinler devamlı DNA sentezine yol açmaktadır. Bunun sonucunda nükleuslarda morfolojik ve kromozomlarda sayısal değişiklikler izlenmektedir. Çalışmamızda vulvar kondilom olgularında %18.5 diploidi izlenirken %81.5 olguda anöploid hücre popülasyonu tespit edilmiştir. Anöploidi oranının yüksek olması nükleer viral içeriğe bağlı olabilir. Ekzofitik veya flat kondilomlar hastalığın aktif proliferasyon döneminde olduğunun bir göstergesidir. Bu dönemde her hücrede 200-50 virüs kopyası bulunur ve nadir de olsa bu sayı 100 bine kadar çıkabilir (2). Diğer taraftan, servikal lezyonlarda in situ hibridizasyon yöntemi ile diploid olgularda da çok sayıda viral kopya olduğu gösterilmiştir (13). Virüsün varlığının doğal hücresele DNA'yı değiştirerek anöploidiye yol açtığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda HPV tiplemesi yapılmamıştır ancak literatürde HPV tiplemesi ve DNA ploidi analizlerinin birlikte yapıldığı çalışmalar incelendiğinde sonuçlarımız uyumluluk içerisindedir. HPV tip 6 ve 11 içerdiği bilinen yedi üretral kondiloma akuminata olgusunun 6 tanesinde anöploid patern izlenmiştir (14). Ek olarak, Rihet ve arkadaşları, HPV tip 6 ve 11 içerdiği bilinen anal kondilom olgularının %53.3'ünde anöploid patern bildirmişlerdir (15). Dolayısıyla, kondilomlardaki DNA anöploidisi spesifik HPV tipi (onkojenik veya onkojenik olmayan) için belirgin birliktelik göstermemektedir. Diğer taraftan, servikal HPV lezyonları için benzer durum söz konusu değildir. Yani, servikal lezyonlarda DNA anöploidisi ve özellikle DNA multiploidisi belirgin olarak onkojenik HPV içeren olgularla birliktedir (16). Benzer olarak, servikal flat kondilomlar ile servikal intraepitelial neoplazi (CIN) 1 olgularında anöploidi varlığı ile yüksek riskli onkojenik HPV tipleri arasında korelasyon saptanmazken, CIN 2-3 olgularında anöploidi varlığında yüksek riskli onkojenik HPV tipleri saptanmıştır (13).

Çalışmamızda anöploid hücre popülasyonu varlığı tedavi sonrası rekürrensleri belirlemede anlamlı bulunmamıştır. Ancak, çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Yazılı kaynaklarda, vulvar kondilomlardan ziyade servikal HPV enfeksiyonları DNA içerik analizi ile incelenmiş ve hangi servikal HPV enfeksiyonunun serviks kanserine ilerleyeceği ploidi analizi ile saptanmaya çalışılmıştır. Singh ve arkadaşları, servikal displazisi olan hafif

olgularda %49.36, orta şiddette %77.77 ve şiddetli olgularda %91.66 oranında anöploidi saptamışlar ve takiplerde anöploid DNA içeriğinin maligniteye ilerleyen progresif servikal değişiklikleri göstermede %92 pozitif prediktif değerinin olduğunu bildirmişlerdir (17). Yüksek riskli HPV tipleri içeren servikal sürüntü örneklerinde de DNA ploidi analizi ile benzer sonuçlar gösterilmiştir (18-20).

Akım sitometrik inceleme ile saptanan anöploidi derecesi DNA indeksi olarak ifade edilmektedir. Bu değer DNA ploidisinin kantitatif bir göstergesi olarak kabul edilir. Çalışmamızdaki dört olguda (%14.8), DNA indeksleri farklı birden fazla anöploidi piki izlenirse de bu olgularda rekürrens görülmemiştir. Rihet ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada da HPV tip 6 ve/veya 11 içeren anöploid anal kondilomların %15.5'inde multiple ploidi izlenmiştir (15). Ancak multipl ploidi servikal lezyonlar için kötü prognostik gösterge iken çalışmamızda kondilomlar için hem multipl ploidi hem de DNA indeksi rekürrens göstergesi olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızda vulvar kondilomlarda tedavi sonrası rekürrensleri belirlemede akım sitometrik DNA analizi ile ölçülen parametreler anlamlı bulunmamıştır. Çalışmadaki 27 olgunun beşinde rekürrens izlendiğinden rekürren olgu sayısının azlığı istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasını engellemiş olabilir. Eğer rekürrens olacak olguları gösteren bir değer saptanabilseydi bu grup hastalara başlangıçta tek bir tedavi yöntemi yerine kombine tedavi yaklaşımı önerilebilirdi.

Sonuç olarak, klinik olarak aşikar genital siğiller ile birlikte hücrelerdeki latent virüsü tamamen yok edip nüksleri önleyen tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Hastalığın ortaya çıkışı ve seyirinin kişiler arasında farklı olmasının nedeni bilinmese de kişinin immün sistemi önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, genital siğillerin koruyucu tedavisinde günümüzde var olan HPV aşılı önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Thurgar E, Barton S, Karner C, Edwards SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* (Winchester, England). 2016;20(24):1.
2. Ferenczy A, Jenson AB. Tissue effects and host response: the key to the rational triage of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996;23(4):759-82.
3. Champion MJ, Greenberg MD, Kazamel TI. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infections. *Obstet and Gynecol Clin North Am*. 1996;23(4):783-809.
4. Kanev M, Muranlı FG. Flow sitometri ve kullanım alanları. *Sakarya University Journal of Science*. 2016;20(1):33-8.
5. Brown M, Wittwer C. Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology. *Clin Chem*. 2000;46(8):1221-9.
6. Duque RE, Andreeff M, Braylan RC, Diamond LW, Peiper SC. Consensus review of the clinical utility of DNA flow cytometry in neoplastic hematopathology. *Cytometry*. 1993;14(5):492-6.
7. Look AT, Roberson PK, Williams DL, Rivera G, Bowman WP, Pui C-H, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1985;65(5):1079-86.
8. Dressler LG, Bartow SA, editors. DNA flow cytometry in solid tumors: practical aspects and clinical applications. *Semin Diagn Pathol*; 1989.
9. Gunawan B, Granzen B, Keller U, Steinau G, Füzesi L, Schumpelick V, et al. Clinical aspects of alveolar rhabdomyosarcoma with translocation t(1;13)(p36; q14) and hypotetraploidy. *Pathol Oncol Res*. 1999;5(3):211-3.
10. Reid R, Greenberg MD, Lörincz AT, Daoud Y, Pizzuti D, Stoler M. Superficial laser vulvectomy. IV. Extended laser vaporization and adjunctive 5-fluorouracil therapy of human papillomavirus-associated vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 1990;76(3 Pt 1):439-48.
11. Eron LJ, Judson F, Tucker S, Praver S, Mills J, Murphy K, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1059-64.
12. Yang J, Pu Y-G, Zeng Z-M, Yu Z-J, Huang N, Deng Q-W. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):156.
13. Clavel C, Zerat L, Binnering I, Boutterin M-C, Polette M, Monsonego J, et al. DNA content measurement and in situ hybridization in condylomatous cervical lesions. *Diagn Mol Pathol*. 1992;1(3):180-4.
14. Chacho MS, Eppich E, Wersto R, Koss LG. Influence of human papillomavirus on DNA ploidy determination in genital condylomas. *Cancer*. 1990;65(10):2291-4.
15. Rihet S, Bellaich P, Lorenzato M, Bouttens D, Bernard P, Birembaut P, et al. Human papillomaviruses and DNA ploidy in anal condylomata acuminata. *Histol Histopathol*. 2000;15(1):79-84.
16. Rihet S, Lorenzato M, Clavel C. Oncogenic human papillomaviruses and ploidy in cervical lesions. *J Clin Pathol*. 1996;49(11):892-6.
17. Singh M, Mehrotra S, Kalra N, Singh U, Shukla Y. Correlation of DNA ploidy with progression of cervical cancer. *J Cancer Epidemiol*. 2008;2008(1):1.
18. Lorenzato M, Bory J-P, Cucherousset J, Nou J-M, Bouttens D, Thil C, et al. Usefulness of DNA ploidy measurement on liquid-based smears showing conflicting results between cytology and high-risk human papillomavirus typing. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(5):708-13.
19. Bollmann R, Méhes G, Torka R, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance. *Cancer*. 2003;99(2):113-7.
20. Bollmann M, Várnai Ad, Griefingholt H, Bánkfalvi A, Callenberg H, Speich N, et al. Predicting treatment outcome in cervical diseases using liquid-based cytology, dynamic HPV genotyping and DNA cytometry. *Anti-cancer Res*. 2006;26(2B):1439-46.