

# 2013 VE 2014 YILLARINDA ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ GENİTAL KONDILOM SIKLIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

## PREVALENCE AND MANAGEMENT OF GENITAL CONDYLOMATA IN ANKARA ONCOLOGY HOSPITAL BETWEEN 2013 AND 2014

Kadir Çetinkaya, Haluk Dervişoğlu

### ÖZET

**Amaç:** Genital kondilom (Condylomata acuminata) toplumda en sık izlenen hastalıklardan biridir. Polikliniğimize başvuran hastalardaki kondilom sıklığını ortaya koymak, uygulanan tedavi yöntemlerini tartışmak ve ülkemizdeki HPV sıklığı ile karşılaştırmasını yapmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 2013 ve 2014 yıllarında yapılan toplam başvuru ve bunlardan genital kondilom tanısını alanlar tespit edildi. Toplam başvurular içerisindeki kondilom sıklığı hesaplandı. Uygulanan başlıca tedavi şekilleri tespit edildi. Ülkemizdeki HPV sıklığı verileri Sağlık Bakanlığı'ndan temin edildi.

**Bulgular:** Jinekoloji polikliniğine 2013 yılında 20930, 2014 yılında ise 19629 başvuru gerçekleşti. 2013 yılında 278 (%1.32), 2014 yılında ise 482 (%2.45) kondilom olgusu tespit edildi. Toplamda kondilom sıklığı %1.87 olarak hesaplandı. Kondilom tanısı konulmuş hastalar için tedavi şekli ise koterizasyon, eksizyon ya da medikal yöntemler için sırasıyla, %24.2, %29.6 ve %46.1 oranında uygulandığı görüldü. Aynı dönemde Sağlık Bakanlığı'nın geniş tabanlı çalışmasında HPV pozitiflik oranı %2.7-3.1 aralığında izlendi.

**Sonuç:** Sağlık Bakanlığı verileri ile karşılaştırıldığında, hastanemizde 2013-2014 yıllarında %1.87 sıklıkta kondilom tespit edilmiş olması, alt tiplerden bağımsız olarak persiste HPV pozitif olan hastaların toplamda yaklaşık %60'nda genital kondilom geliştiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Genital kondilom; Tedavi, HPV, Sıklık.

### ABSTRACT

**Objective:** Genital condyloma (Condylomata acuminata) is one of the most common diseases in the community. It was aimed to demonstrate the condyloma frequency in patients admitted to our clinic, see the distribution of the treatment methods and make a comparison with the HPV prevalence in our country.

**Materials and Methods:** Genital condyloma diagnosis and total applications between 2013 and 2014 were identified. Condyloma frequency was calculated in total admissions. Mainly applied therapy methods were determined. HPV prevalence data of our country was obtained from the Ministry of Health.

**Results:** 20930 and 19629 patients were admitted to gynecology outpatient clinic and 278 (1.32%) and 482 (2.45%) condyloma cases were detected in years 2013 and 2014, respectively. Totally condyloma incidence was calculated as 1.87%. The types of treatment methods for condyloma patients were cauterization, excision or medical and applied as a rate of 24.2%, 29.6% and 46.1%, respectively. HPV positivity rate was observed in the range of 2.7-3.1% in the same period of broad-based study of Ministry of Health.

**Conclusion:** Compared with the Ministry of Health data, condyloma have been identified as often as 1.87% in the years 2013-2014 in our hospital, regardless of the subtypes, totally approximately 60% of the persistent HPV-positive patients develop genital condyloma.

**Key Words:** Genital condyloma; Treatment, HPV, Prevalence.

Geliş Tarihi: 08/07/2015

Kabul Tarihi: 14/07/2015

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Demetevler, Ankara

**İletişim:** Dr. Kadir Çetinkaya

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Demetevler, Ankara

**Tel:** 0505 388 44 13

**E-posta:** kacetinkaya@gmail.com

## GİRİŞ

Genital kondilomlar (GK), (condylomata acuminata), human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu sonrası genital bölgede oluşan siğillerdir. HPV'nin çok sayıda (100'ün üzerinde) alt tipi vardır ve bunların dörtte biri anogenital bölgede yerleşir. GK sıklığına bakıldığında anogenital siğiller batı dünyasında en sık viral cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Kondilomlar her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte hasta popülasyonunun %67'sini kadınlar oluşturmaktadır (1). Kadınların yaşamları boyunca HPV yakalanma riski %50'den fazladır. Cinsel aktif kadınların %20-40'ı HPV ile enfektedir. Yaş ve cinsel davranış şekli bulaşta önem taşır. Cinsel aktif olmayan kadında çok nadir izlenir. Genç kadınlarda görülen HPV'nin %80'den fazlası geçicidir. Genelde klinik belirtiler görülmeden %70-90'ı 1-2 yılda iyileşir. HPV'nin %10'undan azında persiste enfeksiyon gelişir. Yüksek risk HPV DNA'nın 12 aydan daha uzun süre tespit edilmesi persiste enfeksiyondur. Ancak displaziye ilerleyenlerin bile çoğu iyileşir. CIN 1'in %50-60'ı, CIN 2'nin %30-40'ı geriler. HPV kontrolünde immun cevap etkindir. HPV (+) olanların %1'inden azında servikal kanser gelişir (2).

Dünya çapında PubMed ve EMBASE veritabanları kullanılarak 20-40 yaş arası içeren 2001-2012 yılları arasını kapsayan kapsamlı bir literatür taramasında GK prevalansının ülkelere göre %0.2 ile %5.1 arasında değiştiği izlenmiştir (3).

GK etiolojisinde HPV sorumludur. HPV ailesi yüksek derecede enfeksiyöz olan ve primer olarak cinsel yolla bulaşan çift-sarmal DNA virüsüdür. Bulaştıktan sonraki inkübasyon dönemi: 3 hafta ile sekiz ay arasında değişir. Enfeksiyonların çoğu geçicidir ve iki yıl içinde temizlenebilir.

GK malignite ilişkisi değerlendirildiğinde, kondilomlu bireylerde anogenital kanser riskinin arttığı görülmektedir. Yaklaşık 32000 kadını içeren bir çalışmada kondilomu bulunan 10 yıl üzerinde takipli olanlarda anal, vulvar, vaginal, servikal kanserde sırası ile 7.8, 14.8, 5.9 ve 1.5 kat risk artışı saptanmıştır (4).

100'ün üzerinde altıtipi bulunan HPV'nin, 35'i anogenital epiteli spesifik olarak tutmaktadır. Farklı oranlarda malign değişikliğe yol açar ve HPV serotip 16 ve 18 yassı hücreli kanser ile yüksek derecede ilişkilidir. Düşük riskli alttıpler (6 ve 11) hasta genomuna girmekte, ancak daha sıklıkla benign kondilom ve L-SIL ile ilişkilidir. Orta riskli alttıpler ise High grade displazi yapabilir. Persiste olurken, nadiren invazif forma geçmektedir. (5).

Risk faktörleri araştırıldığında, kondilomların oluşum sebebinin cinsel aktivite ile ilgili olduğu izlenmiştir. Dijital/anal, oral/anal ve vajinal/dijital iletişim ile en-

fekte tozlar virüsü yayabilirler. Bir çalışmada son 5 yıl içinde 5'den fazla cinsel partneri olan kadınlarda, tek partneri olan kadınlara göre 7-12 kat kondilom riski artmıştır. HIV enfeksiyonu olan kadınlarda da kondilom riskinin arttığından bahsedilmektedir (6).

Biz de bu çalışmada, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji polikliniğine başvuran hastalardaki kondilom sıklığını ortaya koymak, uygulanan tedavi yöntemlerini tartışmak ve ülkemizdeki HPV sıklığı ile karşılaştırmasını yapmayı amaçladık.

## YÖNTEM

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji polikliniğine 2013 ve 2014 yıllarında yapılan toplam başvuru ve bunlardan genital kondilom tanısını alanlar tespit edildi. Toplam başvurular içerisindeki kondilom sıklığı hesaplandı. Kondilom tanısı konulmuş hastalara başlıca tedavi şekli olarak koterizasyon, eksizyon ya da medikal yöntemlerin uygulandığı görüldü. Ülkemizdeki HPV sıklığı verileri Sağlık Bakanlığı'ndan temin edildi.

## SONUÇLAR

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji polikliniğine 2013 yılında 20930, 2014 yılında ise 19629 başvuru gerçekleşti (Tablo 1). 2013 yılında 278 (%1.32), 2014 yılında ise 482 (%2.45) kondilom olgusu tespit edildi. İki yıllık dönemde toplam 40559 başvuru içerisindeki kondilom sıklığı %1.87 olarak hesaplandı. Kondilom tanısı konulmuş hastalar için tedavi şekli ise koterizasyon, eksizyon ya da medikal yöntemler için sırasıyla, %24.2, %29.6 ve %46.1 olarak uygulandığı görüldü (Tablo 2). Sağlık Bakanlığı'nın geniş tabanlı çalışmasında HPV pozitiflik oranı sırasıyla %2.9, %3.1 ve %2.7 olarak izlenmiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Alttıplerden bağımsız olarak persiste HPV pozitif olan hastaların toplamda yaklaşık %60'nda genital kondilom geliştiğini düşündürmektedir.

**Tablo 1 • Ankara Onkoloji Hastanesi Jinekoloji Polikliniği Toplam Başvuru ve Kondilom Tanısı**

Yılı	Başvuru	Kondilom	%
2013	20930	278	1.32
2014	19629	482	2.45
Toplam	40559	760	1.87

**Tablo 2** • Ankara Onkoloji Hastanesi Kondilom Tedavi Yaklaşımı

Yıl	Kondilom	Koter (%)	Eksizyon (%)	Medikal (%)
2013	278	83 (29.85)	92 (33.09)	103 (37.05)
2014	482	101 (20.95)	133 (27.59)	248 (51.45)
Toplam	760	184 (24.21)	225 (29.60)	351 (46.18)

**Tablo 3** • Türkiye'de 30 Yaş Üzeri HPV Pozitifliği (Sağlık Bakanlığı verisi)

Yıl	HPV (+) Yüzdeleri	Çalışma Sayısı
2011	2.9	2500
2013	3.1	800
2014	2.7	150.000

Genital kondilomlarda klinik semptomlar lezyonların sayısına ve yerine bağlıdır. Az sayıda kondilomu olan hastalar genelde asemptomatiktir. Kaşıntı, kanama, yanma, hassasiyet, ağrı ve vajinal akıntı izlenebilir. Büyük egzofitik kondilomlar cinsel ilişki, defekasyon ve vajinal doğumda kitle etkisi yapabilir. Tanı, etkilenmiş alanın direk inspeksiyonu ile konur. Ayrıca, %5'lik asetik asit ile lezyonlar beyaz renk almaktadır, ancak spesifik değildir. Kesin tanı için biopsi yapılır. Tedavide, kimyasal veya fiziksel yok etme, immünoterapi ve cerrahi uygulanabilir.

Tedavi yöntemin seçiminde lezyonun sayısı ve büyüklüğü önemlidir. Tedaviden sonraki ilk 6 ayda %30-70 tekrar eder. Bu nedenle tüm yöntemler tatminkâr olmaktan uzaktır. İlk üç ayda %20-30 hastada spontan regresyon da izlenebilir. Tedavi seçeneklerinden hiç birinin diğerine üstün olduğu yönünde bir kanıt mevcut değildir.

Kimyasal ajanlardan, podofilin, trikloroasetik asit (TCA) ve 5-fluorouracil/epinefrin jel kullanılmaktadır. Podofilin; podofilum pellatum ekstraktı olup, antimetabolik ajan olarak podofilotoksin içerir. Hücre siklusunu metafaz fazında durdurarak hücre ölümüne yol açar. Podofilin solüsyonu topikal kullanımda tek ajan olarak haftada bir ya da iki kez, toplam üç ay süre ile uygulandığında kondilomların temizlenmesinde başarı oranı %20-50'dir (7). Genellikle %25'lik solüsyonu kullanılır ve krioterapi gibi başka bir tedavi metodu ile kombine edilir. Solüsyon cildin küçük bir alanına, kuru olması sağlanarak uygulanır ve 6 saat sonra yıkanır. Geniş alanlar için tek uygulama uygun değildir. Nörotoksisite ve uygulama alanında nekroza bağlı ağrı izlenebilir. Podofilin, kimyasal yanık riski nedeniyle serviks ve vajinal epitele uygulanmamalıdır. Teratojenik olduğundan gebelikte ya da gebelik şüphesinde kullanılmaz. İnternal (mukozal) kullanım için uygun değildir. Kullanı-

lan solüsyonun konsantrasyonu ve uygulama süresinin uzunluğuna bağlı olarak hafif cilt irritasyonundan, ülserasyona kadar değişebilen yan etkileri mevcuttur.

Benzer bir ajan olan %0.5'lik podofilox (podofilotoksin) hastanın kendisi tarafından da uygulanabilir. Palpabl eksternal kondilomlarda üç gün süre ile günde iki kez uygulanır. Ardından 4 gün dinlenme süresi verilir. Bu kür 4 defaya kadar tekrarlanabilir. Tedavi alanı 10 cm<sup>2</sup>'yi ve her tedavide kullanılan doz da 0.5 ml'yi aşmamalıdır (8). Hastanın kendisi tarafından %0.5 solüsyon ya da %0.15 krem podofilotoksin ile %25 podofilin uygulamasının kıyaslandığı randomize kontrollü bir çalışmada, anogenital kondilomların podofilotoksin uygulaması ile daha etkin ve klinik yanıt açısından daha yüksek fayda/fiyat oranı ile tedavi edildiği bildirilmiştir (8). Her şeye rağmen, ilk tedavide tamamen tedavi olan kondilomların, tedaviyi izleyen 12 hafta içinde, tedavi şekline bağımsız olarak %43 oranında tekrar ortaya çıktığı izlenmiştir.

TCA ise, (%80-90 konsantrasyonda), fiziksel olarak kondilom dokusunda protein koagülasyonu yaparak etki eder (9). Tedavi oranı ve yan etkileri podofilin ile benzerdir. Tekrarlayan uygulamalar gereklidir. Podofilinden farklı olarak, ilk basamak tedavi planlandığında internal mukozal lezyonlarda ve gebelikte TCA kullanılabilir. Solüsyon yüksek oranda hasar verici olduğundan, çevredeki cilt korunmalıdır. Petroleum jel, çevresel cilt hasarını engellemek için kullanılabilir.

5-Fluorouracil/epinefrin jel, primidin antimetaboliti olup, deoksiüridilik asit metilasyonunu bloke ederek DNA sentezine engel olur ve hücre ölümüne yol açar. Lezyon içine enjekte edilerek uygulanır. Randomize, 401 hastalık bir çalışmada, 5-FU/E, 5-FU ve plasebo uygulanmış. 6 hafta süre ile haftada bir kez enjeksiyon yapılmış ve 3 ay izlenmiş. Yanıt oranı sırası ile %61, %43 ve %5 olarak bildirilmiş, üç ay takipte, komplet yanıt sonrası tekrarlama oranı ise, %50-60 olarak bildirilmiştir (10).

**İmmün modülasyon yöntemlerinden;** imikvimod krem ve interferon-alfa kullanılmaktadır.

**İmikvimod,** lokal sitokin uyarımı ile etki eden bir pozitif immün yanıt düzenleyicidir. %5'lik krem olarak topikal uygulandığında, %72-84 kısmi yanıt, %40-70 tam yanıt ve %5-19 ise nüks bildirilmektedir (11). Tam yanıt alınamayan hastalarda ise lezyon boyutunda an-

lamlı küçülme gelişmektedir. İnternal mukozal kullanım için uygun değildir. Krem sürülür, 6-10 saat kadar bırakılır ve ardından yıkanır. İlk tedaviye haftada 3 kez olarak başlanır. Günlük tedavi şekli toplam tedavi süresini kısaltmak amacı ile tasarlanmıştır (12).

Sinekatekin (Veregen) ise, botanik kökenli bir ilaçtır. Eksternal anogenital kondilom tedavisinde topikal olarak hastanın kendisi uygular. Kunekekin aktif içeriktir. Katekin ve yeşil çay içeriği karışımıdır. Antioksidan, antiviral ve immünite artırıcı etkilerinden bahsedilmektedir. %10-15'lik Veregen merhem ile plasebo günde 3 kez 16 hafta boyunca uygulanmış. Başarı oranı sırası ile %57 ve %35 olup, %10 hastada yeni veya rekürren kondilom bildirilmiştir. %5 hasta kaşıntı, eritem, ağrı, inflamasyon, ülserasyon gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesmiştir (13,14).

Ablatif ya da eksizyonel cerrahi tedavi medikal tedaviye yanıtız olanlarda düşünülebilir. Krioterapi ekipman bulunan bir odada yapılabilirken, laser yada eksizyonel tedavi için ameliyathane koşulları önerilmektedir. Çok büyük lezyonlar için ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Krioterapide, sıvı nitrojen (azot) sprey püskürtülmesi, sıvı azot emdirilmiş pamuklu çubuk (swab), nitröz oksid ile soğutulmuş krioprob ile lezyona temas edilir. Gebelikte güvenlidir. Uygulama sırasında ağrı ve sonrasında inflamasyon yapabilir. 3 aylık tedavi başarısı %63-92'dir. Nüks durumunda yeniden uygulama gerekir. Buz topuzu eksternal lezyonlarda 2-3 mm, servikal lezyonlarda ise 5 mm ötesine geçebilir. Nitröz oksit vajinada uygulanmamalıdır (14,15).

Lazer ise, CO<sub>2</sub> yada NdYag olarak ameliyathane de ve anestezi ile uygulanır. Lazer yönlendirme için kolposkop faydalı olur. Doku lazer enerjisini absorbe eder, ısı enerjisine dönüşür ve kondilomu buharlaştırır. Doku hasarı 1 mm derinliğin ötesine ulaşmaz. Bir yıllık takipte kondilom yok etme başarısı %100'e yakındır. Ancak rekürrens %45'dir. Skar, ağrı ve laser aletine bağlı mukozal sigiller gibi yan etkiler gelişebilir. (7,15).

Eksizyonel prosedürler, anestezi altında, bistüri veya makas ile uygulanır. Enfeksiyon ve kanama riski taşır. Lezyon alanı normal cilt ya da mukozaya kadar inilmeli ve lezyonun kökleri koterize edilmelidir. Koterizasyon subkütan ya da submukozal dokuya kadar ulaşmamalıdır. Aşırı koterizasyon striktüre bağlı disfonksiyon riskini artırır. Büyük kondilomlar eksize edilmeli, patolojik incelemede yassı hücreli karsinom dışlanmalıdır. (7,15).

Diğer tedaviler ise, topikal sidofovir, Bacillus Calmette-Guerin (BCG aşısı), kızılötesi koagülasyon ve HPV aşılama olarak sıralanır (7,15).

HPV aşılama da HPV enfeksiyonunu önlemede aşılama etkin bir yöntemdir. Avustralya'dan, kuadrivalan HPV aşısı ile genç kadınların kitlesel olarak aşılandığı gözlemsel bir çalışmada, bu popülasyonda kondilom tanısında azalma izlenmiştir. HPV aşılması, kondilom tedavisinde ya da rekürrensini önlenmesinde önerilmektedir (2).

## KAYNAKLAR

1. Fleischer AB Jr, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis.* 2001 Nov;28(11):643-7.
2. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 18;13:140.
3. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 25;13:39. doi: 10.1186/1471-2334-13-39. Review.
4. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012 May 15;205(10):1544-53.
5. Pfister H. The role of human papillomavirus in anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 Sep;23(3):579-95. Review.
6. Habel LA, Van Den Eeden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JR. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women. A population-based study. *Sex Transm Dis.* 1998 Jul;25(6):285-92.
7. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatol Online J.* 2013 Jun 15;19(6):18559. Review.
8. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllo-toxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2003 Aug;79(4):270-5.
9. Taner ZM, Taskiran C, Onan AM, Gursoy R, Himmetoglu O. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med.* 2007 Jun;52(6):521-5.
10. Swinehart JM, Sperling M, Phillips S, et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata. A phase 3 clinical study. *Arch Dermatol.* 1997 Jan;133(1):67-73.
11. Wagstaff AJ, Perry CM. Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs.* 2007;67(15):2187-210. Review.
12. Diamantis ML, Bartlett BL, Tying SK. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Lett.* 2009 Jun;14(5):1-3, 5.
13. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):233.e1-7. Review.
14. On SC, Linkner RV, Haddican M, et al. A single-blinded randomized controlled study to assess the efficacy of twice daily application of sinecatechins 15% ointment when used sequentially with cryotherapy in the treatment of external genital warts. *J Drugs Dermatol.* 2014 Nov;13(11):1400-5.
15. Shi H, Zhang X, Ma C, et al. Clinical analysis of five methods used to treat condylomata acuminata. *Dermatology.* 2013;227(4):338-45.