

## ANOGENİTAL HPV İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Server SERDAROĞLU

*Therapy in anogenital HPV infections.*

1970'lerden bu yana, özellikle de son on yılda kondilomata aküminata insidansının giderek artmakta oluşu, en etkin tedavinin bulunması gereğini doğurmuştur. Bugüne dek sitotoksik haraplama, cerrahi eksizyon, cerrahi haraplama ve immünoterapötik yaklaşımların tümü genital verrü tedavisinde kullanılmış, ancak hiç birisi tümüyle tatminkar sonuç vermemiştir. Yaygın olarak kullanılan podofilin etkinliği nisbeten düşük bir yöntem olup, teratojen olabileceği konusunda kuşkulardır. Ender olarak kullanılan kolşisin, geçici lökopeni, agranülositoz veya aplastik anemi gibi kabul edilemez yan etkilere sahiptir. Kemoterapötik ajanlardan thiotepa ve bleomycin sınırlı kullanımlara sahiptir. Thiotepa'nın başlıca dezavantajı sistemik absorpsiyon olasılığı ve kemik iliği depresyonudur. Bleomycin'in dezavantajı ise maliyetinin yüksek oluşu, uygulamanın ağrılı oluşu ve tedavinin birkaç ay gibi uzun zaman alışıdır. Önceki yıllarda kullanılan immünoterapötik yöntemlerden biri de otojen aşılardır. Otojen aşı uygulaması ile % 80'e varan başarı oranları bildiren yazarların yanısıra, plasebo aşılarla hiçbir üstünlük göstermediği bildirilen çok sayıda araştırma da vardır. Bugün için viral DNA'nın potansiyel onkojen etkisi gözönüne alınarak bu tedavi yönteminden vazgeçilmiştir. Aşağıda bugün için geçerliliği olan tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

**Podofilin**

Podofilin, *Podophyllinum peltatum* ya da *Podophyllinum emodi* bitkilerinin kökünden elde edilen bir reçinedir. Reçine içindeki aktif ajanlar arasında podofilotoksin, alfa peltatum ve beta peltatum vardır. Podofilin sık olarak alkol içinde ve % 20-25'lik konsantrasyonda kullanılır. Ana etkisi sitotoksik etki ile mitozu metafaz safhasında durdurmasıdır. Podofilin losyonu dikkatlice doktor tarafından uygulanmalı ve 4-6 saat sonra hasta tarafından yıkanmalıdır.

Hücrel destrüksiyona bağlı ağrı, yanma, ödem, inflamasyon ve erozyon gibi lokal yan etkiler, yüksek konsantrasyona ve uzun süre lezyon yüzeyinde tutulmasına bağlı olarak gelişir. Bu gibi yan etkileri en aza indirmek için uygulama yüzeyi seans başına 2 cm<sup>2</sup>'yi geçmemelidir. Reçinenin yutulması veya geniş yüzeylerde uygulanmasını takiben gastrointestinal ağrılar, periferik nöropati, taşikardi, pansitopeni, ateş, konvülsiyon, ileus, akut renal yetmezlik ve ölüm gibi sistemik toksisiteye ait belirtiler de gözlenmiştir. Podofilin teratojenik olup, gebelikte kullanılmaz.

**Podofilox (Podofilotoksin)**

Podofilox kimyasal olarak saf, biyolojik olarak aktif podofilinin saflaştırılması ile elde edilen ve sitotoksik özelliği olan, beyaz bir tozudur. Daha önceki yıllarda podofilotoksin olarak bilinen bu maddenin % 8'lik konsantrasyonu podofilinin % 25'lik reçinesi ile eşdeğer etkinliktedir. Ancak her ikisi de doktor tarafından uygulanmalıdır. Hasta tarafından uygulanan podofilox ise % 0.5'lik olmalıdır ve bir hafta içinde 3 gün arka arkaya günde iki kez uygulandığında etkin olmaktadır. Bu tedavi en fazla 6 hafta kullanılmalıdır.

Çok sayıda hastada yürütülen açık çalışmalarda podofilox'un % 0.5'lik formu genital kondilomalarda etkin ve güvenilir bir tedavi şekli olarak gösterilmiştir. Bu tedavinin başlıca yan etkisi hafif lokal reaksiyonlardır. En önemli eksikliği ise tekrarlama riskinin yüksek oluşudur. Ancak genital HPV infeksiyonlarının latent yapısı düşünülürse, bu durum şaşırtıcı değildir.

**5-fluorourasil**

5-fluorourasil gibi lokal destrüktif yöntemler çoğunlukla dissemine odakları tamamen uzaklaştıramamakta olup, özellikle laser gibi tedavi yöntemleri sonrasında yinelemeyi önlemek için kullanılması önerilmektedir. Böylece çevre derideki latent HPV rezervuarının kontrol altına

almabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada sadece laser tedavisiyle elde edilen şifa oranı % 65 iken, laser tedavisinin 5-fluorourasil ile kombine edildiği grupta şifa oranı % 90 olarak bulunmuştur.

### **Trikloroasetik asit**

% 85'lik konsantrasyonda kullanılır. Ancak erkek genitallerinin keratinize lezyonlarında oldukça etkisizdir. Ayrıca trikloroasetik asit uygulamasında penetrasyonun kontrolü tam olarak sağlanamadığı gibi çok sayıda uygulama da gerektirmektedir.

### **İnterferonlar**

Anogenital HPV infeksiyonlarının hücresel immün mekanizmanın kontrolü altında olduğu bugün için kesindir. Belirgin antiviral ve antiproliferatif etkileri olan ve hücre farklılaşması ile immün fonksiyonları değiştiren özellikleri nedeni ile interferon gibi immünoterapötikler de bugün başarı ile tedavide kullanılmaktadır. İnterferonlar antiviral etkileri ile yeni veya rejenera olan epiteldeki viral replikasyonu sınırlar. Antiproliferatif veya hücre siklusunu inhibe edici etkisi, transforme epidermal hücrelerin hızlı büyümesini yavaşlatır. İnterferonların bu etkileri immünmodulator etkileri ile biraraya gelerek görünen lezyonları ortadan kaldırırlar ve olasılıkla transformasyon olaylarından sorumlu olan viral DNA'yı elimine ederler. İnterferonlar sistemik (i.v., i.m., veya s.c.), intralezyonel veya topikal (jel veya krem) olarak kullanılmaktadır.

Sistemik olarak düşük dozlar (1 milyon I.E. - 5 milyon I.E.) sadece daha etkili olduğu için değil, ayrıca daha az toksik yan etkiler gösterdiği için de tercih edilmektedir. Sistemik olarak çalışmaların çoğunda interferon alfa kullanılmıştır. Özellikle başka tedavilere dirençli ve eski kondilomlu olgularda yeğlenmektedir. Genellikle 1-2 milyon I.E. interferon alfa, ya 10-28 gün devamlı olarak ya da 7 gün verildikten sonra bir ay ara verilerek 3 siklus şeklinde kullanılmaktadır. Bu şekilde yapılan tedavilerdeki başarı oranları da % 33-80 arasında değişmektedir. Sistemik uygulanan tedavinin avantajları arasında üretra veya anal kanaldaki lezyonların da tedaviye yanıt vermesi ve rekürrenslerin daha az olması sayılabilir. Ancak tedavinin uzun sürmesi ve HIV pozitif hastalardaki etkinliğin tatmin edici olmaması dezavantaj olarak kabul edilebilir.

Topikal veya intralezyonel kullanımda özellikle alfa ve beta interferonlar etkili bulunmuştur. Topikal kullanımdaki etkinlik tartışmalı olmakla birlikte, intralezyonel yolun etkinliği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Dokuya yüksek afinite göstermesi nedeniyle de özellikle IF-beta'nın bu tip olgularda seçilmesi gereken tip olduğu belirtilmiştir. Ancak çok sayıda lezyonu olan hastalarda uygulandığında, lokal tedavinin dezavantajı ortaya çıkmaktadır. Bu gibi olgularda tedavi zaman alıcı olduğu gibi, aynı zamanda doz birikimine bağlı olarak sistemik yan etkiler de gelişebilir. Ayrıca oldukça şiddetli olan ağrı hissinden dolayı hastalar bu tedaviyi iyi tolere edemeyebilir.

### **Destruktif yöntemler**

Yaygın tutulumlarda görülebilen lezyonlar elektroşürji, kriyoşürji veya laser (özellikle de CO<sub>2</sub>) gibi mekanik metotlar ile uzaklaştırılabilir.

Son on yılda sıvı nitrojenin fizikokimyasal özellikleri nedeniyle çeşitli deri ve mukoza lezyonlarında kriyoterapi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi -196°C'lik ısının canlı dokuya uygulanmasıyla yapılır. Bu işlem hücre içi sıvıdaki suyu dehidratasyonla buz kristallerine dönüştürür. Sonuç olarak yapısal suyun kaybolmasına bağlı olarak membran sistemleri ve biyolojik yapı değişime uğrar. Kondilomların tedavisinde kontakt ve sprey tarzındaki her iki kriyoterapi yöntemi de uygulanabilmektedir. Genellikle büyük ya da grupe lezyonlarda sprey yöntemi yeğlenmektedir. Bu tip bir tedavide genellikle skar olmaksızın bir iyileşme söz konusudur. Kondilomlarda kriyoterapinin başarı oranı, yazarlara göre değişmekle beraber % 90 civarında bildirilmektedir. Ancak genel olarak tüm cerrahi yöntemlerin yüksek bir rekürrens riski taşıdıkları bilinmektedir. Bu ise görünürde tamamen normal olan dokudaki HPV-DNA dizilimlerine bağlıdır.

Laser kullanımı diğer operatif yöntemlere kıyasla kansız olması, kısa sürede iyileşme sağlanması, cerrahi sınırların kesin olarak sınırlanabilmesi, minimal ve görsel kontrollü doku hasarı

oluşturması, çevre dokuya hiç hasar vermemesi, postoperatif dönemin önemsenmeyecek miktarda olması, kozmetik skar bırakması, uygulama sonrası ağrı ve infeksiyon oluşumunun az olması gibi üstünlükleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak laser cihazının maliyetinin yüksek olması, immobil olmaları ve güvenli kullanım için gerekli olan koşulların sağlanması gibi dezavantajları da vardır. Ayrıca hasta ve kullanan personel için risk taşıyan duman oluşumu da fazladır.

HPV infeksiyonlarının tedavisinde temel olarak birbirinden farklı olan laser aletleri kullanılmaktadır. CO<sub>2</sub> laser ve neodmium-YAG (Nd:YAG) laser yaygın olarak kabul gören tiplerdir. CO<sub>2</sub> laserler yüzey absorpsiyonu ile karakterizedir, yani etkileri yüzeyde gerçekleşmektedir. Bu yol ile yavaş yavaş lezyonların tümü haraplanabilir. Nd-YAG laserin farkı ise hacim absorpsiyonu ile karakterize olmasıdır. Burada ışın doku koagülasyonuna yol açmak üzere 1-2 mm derine penetre olur. Nd-YAG laser asla kanama oluşturmaması nedeniyle, özellikle HIV pozitif hastalarda yeğlenmektedir.

Her iki tip laser irradyasyonu uygulaması da ağrılı olması nedeniyle lokal ya da genel anestezi altında yapılmalıdır. Kondilomların laser ile vaporizasyonunda lezyon çevresindeki klinik olarak normal görünümlü 5 mm'lik alanın da uygulama alanına dahil edilmesi özellikle nükslerin engellenmesi açısından tavsiye edilmektedir. Ayrıca laser tedavisi, peniskop veya kolposkop yardımı ile özellikle subklinik lezyonları (aseto-beyaz lezyonlar) rahatça tahrip edebileceğinden de en uygundur. Ancak temas alanında fazla karbonizasyon oluşmasını önlemek için güç yoğunluğu 500-750 W/cm<sup>2</sup> arasında tutulmalıdır. Penis derisi çok ince olduğu için ve 2 mm'den büyük spot büyüklükleri zararlı olduğu için erkek genitalerinin HPV infeksiyonunu tedavi ederken güç ayarı 10-20 W arasında yapılmalıdır. Ne yazık ki laser tedavisinin süresi ile lateral ısı iletimi doğru orantılıdır. Düşük güçler daha uzun uygulama süresini gerektirir, bu ise komşu alanlara ısı iletimini artırır. Bu nedenle teknolojik olanaklar elverdiğinde hızlı süper-pulse modunun uygulanması termal yanık olasılığını en aza indirir.

HPV infeksiyonlarının oluşumu, yayılımı ve gerilemesinde temel rolü hücreye bağlı immün mekanizmalar oynar. Olayın kontrolü büyük ölçüde sitotoksik T lenfositleri ve NK hücrelerine dayanır.

Yeni oluşan verrukalar daha yoğun immün yanıt ile birlikte olduğundan genellikle tüm tedavilere iyi yanıt verirler. Tedavi seçimi büyük ölçüde eldeki olanaklara bağlı olduğundan iyileşme oranları da % 27-91 arasında değişmektedir.

Anogenital HPV infeksiyonlarının tedavisindeki en önemli konu residivlerin çok sık (% 50-80) oluşudur. Bir çalışmada iç çamaşırlarında HPV DNA'sı taşıyan hastalarda nüks oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi süresince veya sonrasında prezervatif kullanımının sonuçları etkileyebileceği söylenmiştir; ancak cinsel partnerin aynı zamanda tedavi edilmesinin tedavinin başarısını artırıp artırmadığı belli değildir.

Genital HPV infeksiyonlarında lezyonun 1-2 cm'lik çevresindeki klinik olarak tutulmamış deride HPV DNA'ları kanıtlanmıştır. Bu ise tedavi sonrası yüksek residiv oranının nedeni olarak yorumlanmaktadır.

Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre;

- Normal popülasyonda bile % 10-18 arasında latent HPV infeksiyonu saptanmıştır.
- Lezyonlar yok edildikten sonra bile subklinik veya latent hastalık devam etmektedir.
- Virüsü yok etmek için subklinik veya latent hastalığa tedavi uygulamanın sonuçsuz olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle her iki partnerin de tanı konduğunda HPV ile yaşam boyu sürecek bir infeksiyona yakalandığı söylenebilir.

- Başarı klinik olarak gözle görülebilen lezyonların rekürrenslerinin uzun süre olmaması anlamına gelmektedir.

Burada cevaplanamayan bir başka soru subklinik ve latent hastalığın ne denli bulaşıcı olduğudur. Gerçi subklinik lezyonların bulaşıcı olduğuna dair belirgin kanıtlar vardır, ancak latent hastalığın infeksiyitesi hakkındaki bilgiler yetersizdir.

Sonuç olarak;

- Virüsü tamamiyle elimine etmek mümkün değildir.
- Her iki partner de zaten infekte olduğuna göre ve hastanın rekürrensleri kendi subklinik ve latent hastalığından kaynaklandığına göre kondom kullanımı veya cinsel temastan

kaçınması rekürrensi etkilemeyecektir.

- Rutin olarak yapılan partner taraması ve tedavisi ne kondilom ne de servikal displaziyi tedavi etmede başarıyı artırmamaktadır.

Bu durumda tedavi gerekli midir?

1. Epidemiyolojik açıdan tedavi edilmelidir. Çünkü klinik hastalığın bulaşıcı olduğuna dair kuşku yoktur ve klinik lezyonlar daha fazla virion taşımaktadır.

2. Onkojenitesi açısından tedavi edilmelidir.

3. Hastalık asemptomatik bile olsa üretral, anorektal ve skrotal tutulumlar sıklıkla tedavi gerektirecek denli semptomatik bir hal alabilirler.

4. Kozmetik nedenlerden tedavi edilmelidir. Kozmetik görünümün hastaların seksüel performansları ve kendilerine duydukları saygıda önemli bir rolü olduğunu unutmamak gerekir ve HPV ile yaygın tutulumun kişinin ruhsal durumunu ve karşı cinsle ilişkilerini olumsuz yönde etkileyeceği de bilinmelidir.

Tedavi, anatomik yerleşim, hastalığın şiddeti ve klinik seyire göre her hasta için ayrı seçilmelidir. Lokalize lezyonlar genellikle fulgurasyon veya kimyasal tedavilerle kontrol altına alınabilir. Daha yaygın penil, meatal ve perianal lezyonlar CO<sub>2</sub> laser ile fotovaporizasyona iyi yanıt verirler.

Sünnetsiz erkeklerde sünnet derisinin yaygın tutulumu sünnet olmayı gerektirir. Son bulgular, zor olgularda adjuvan olarak düşük doz 5-fluorourasil krem ile tedavinin çevre derideki latent HPV rezervuarını kontrol altına alabileceğini göstermektedir.

Operasyon alanının asetik asitle ıslatılması optimal sınırları belirlemesi açısından önemlidir. Deneyimler, laser ile haraplanan bölge sınırının normal görünümlü deriye 5 mm taşması ile rekürrens sıklığının azaldığını göstermiştir. Ancak skrotal derinin fotovaporizasyonu çok ağır olmaktadır. Skrotal lezyonların tedavisinde yüksek doz 5-FU krem 1 hafta süreyle her gece kullanılmış, kemoinflamasyona bağlı şiddetli lokal rahatsızlığa yol açmasına rağmen 4-6 haftada iyileşme gerçekleşmiştir (% 82).

CO<sub>2</sub> laser ile operasyon sonrasında kullanılan sistemik interferon residiv sıklığında önemli bir azalma sağlamaktadır. Sistemik olarak günde 1 milyon IE, interferon alfa'nın subkütan olarak 2 hafta ara verilerek kaydı ile 6 günlük 2 siklus şeklinde kullanılması ile residiv oranının % 81'den % 42'ye düştüğü bildirilmiştir. Ara verilmeden kullanılmasında immün yanıt azalmaktadır. Residiv profilaksisinde laser tedavisi ile kombine edilmesi önerilen interferon tipi ise alfa interferondur. Post operatif olarak jel formunda interferon kullanımı da residiv profilaksisinde tavsiye edilmektedir.

Herşeye rağmen hastalara hastalıklarının şifasının bu gün için mümkün olmadığı ve ancak latent devreye çevrilmeye çalışıldığı ve bu hedefe ulaşmada immün sistemlerinin oynadığı rol anlatılmalıdır.

Olguların % 5-10'unda 18 ay içinde servikal displazi veya karsinoma in situ geliştiği bildirildiğinden, HPV enfeksiyonu bulunan hastaların sürekli olarak displazi açısından taranması, pigmente ve keratozik lezyonlardan biyopsi yapılması ve HPV tip tayini yapılması kanser riskini anlamak için gereklidir. Ancak HPV tipi ne olursa olsun anogenital HPV enfeksiyonlu tüm hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Elgart ML: Sexually transmitted diseases of the vulva, *Dermatologic Clinics* 10:387 (1992).
- 2- Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner H: *Genital Papillomavirus Infections*, Springer-Verlag, Berlin (1990).
- 3- Grussendorf-Conen EI: HPV in der Onkogenese, *Hautarzt* 44:427 (1993).
- 4- Geschnait F, Korting HC, Stary A: *Sexuell übertragbare Erkrankungen*, Springer-Verlag, Wien (1990).
- 5- Landthaler M, Hohenleutner U: Lasertherapie, *Hautarzt* 44: 413 (1993).