

**DİRENÇLİ ANOGENİTAL VERRÜLERİN TEDAVİSİNDE % 5 İMİKİMOD
KREMİN TEK BAŞINA VE KRİYOTERAPİYLE BİRLİKTE KULLANIMININ
ETKİNLİK VE TOLERABİLİTESİ**

Uzmanlık Tezi

**Tıp Fakültesi
Gaziantep Üniversitesi**

**Dr. A. Almıla TUNCEL
Haziran 2005**

ÖZ

DİRENÇLİ ANOGENİTAL VERRÜLERİN TEDAVİSİNDE % 5 İMİKİMOD KREMİN TEK BAŞINA VE KRİYOTERAPİYLE BİRLİKTE KULLANIMININ ETKİNLİK VE TOLERABİLİTESİ

Dr. A. Almila TUNCEL

Uzmanlık Tezi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Zülal ERBAĞCI

Haziran 2005, 51 sayfa

Geleneksel tedavilere dirençli perianal ve genital verrüer, psikolojik rahatsızlığa ve belirgin morbiditeye yol açmaktadır. İmikimod antitümör, antiproliferatif ve antiviral aktivitesi olan bir immünomodülatör ajandır.

Randomize, prospektif, açık, karşılaştırmalı bir klinik çalışmayla dirençli anogenital verrüerlerin tedavisinde topikal %5 imikimodun tek başına ve kriyoterapi ile kombinasyonunun etkinlik ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

En az bir geleneksel tedaviye direnç gösteren perianal ve/veya genital verrüsü olan, diğer yönlerden sağlıklı 60 hasta üç çalışma grubuna randomize olarak dağıtıldı. Grup A'daki 20 hasta tarafından imikimod tüm dış verrüelere toplam 16 hafta ya da verrüer düzeline kadar haftada 3 gün uygulandı. Grup B'deki 20 hasta 3 hafta aralıklarla kriyoterapiyle birlikte eş zamanlı haftada 3 gün imikimod uygulaması ile tedavi edildi. Grup C'deki 20 hasta ise sadece kriyoterapi ile tedavi edildi. Yan etkiler hafif, orta ve şiddetli olmak üzere kaydedildi.

Çalışmanın sonunda Grup A ve Grup B'de Grup C'ye göre anlamlı bir şekilde daha iyi sonuçlar elde edildi ($p<0.05$). Grup B' de Grup A ile karşılaştırıldığında daha

iyi sonuçlar gözlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Rekürrens oranları Grup A ve Grup B'de Grup C'ye göre daha düşüktü (Sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). Grup A ve Grup B'de kadınlarda erkeklere göre daha yüksek iyileşme oranları gözlendi (Sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$). İmikumodun evde uygulanması daha iyi tolere edildi ve kombinasyon tedavisine göre daha az yan etkiyle ilişkiliydi.

Sonuç olarak, imikumod tek başına ya da kriyoterapiyle kombine şekilde özellikle kadınlarda tedaviye dirençli anogenital verrülerin tedavisinde daha az rekürrens oranlarıyla güvenli ve etkili farklı bir seçenek olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Anogenital verrü, İmikumod, Kriyoterapi, Etkinlik, Tolerabilite, Rekürrens

ABSTRACT

AN OPEN-LABEL COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF IMIQUIMOD 5% CREAM ALONE AND COMBINED WITH CRYOTHERAPY IN THE TREATMENT OF RECALCITRANT ANOGENITAL WARTS

Dr. A. Almıla TUNCEL
Residency Thesis, Department of Dermatology
Supervisor: Zülal ERBAĞCI, MD. Assist Prof.
June 2005, 51 pages

Perianal and genital warts that are resistant to the conventional therapies, may lead to psychological disturbance and significant morbidity. Imiquimod is an immunomodulatory agent, which has antiviral, antiproliferative and antitumor activity. We performed an open-label, randomized, prospective clinical study to assess the efficacy and tolerability of 5% imiquimod, alone and combined with cryotherapy, in the treatment of recalcitrant anogenital warts.

Sixty otherwise healthy patients with perianal and/or genital warts, refractory to at least one conventional therapy, were randomly assigned into three study groups. Imiquimod was self-applied to all external warts by 20 patients in Group A, overnight three times each week until wart clearance or for 16 weeks. Twenty patients in Group B were treated with cryotherapy at three-week intervals plus concurrent home application of imiquimod thrice weekly. The remaining 20 patients in Group C was applied only cryotherapy during the same period. Adverse events with severity of mild, moderate, and severe were recorded.

Statistically significant differences were found among the results in the groups at the end of the study ($p < 0.05$). Although better results were observed in

Group B compared to Group A, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). Recurrence rates were lower in both Group A and Group B than in Group C ($p<0.05$ and <0.01 , respectively). Higher cure rates were observed in females compared to males in Group A and Group B ($p<0.01$ and <0.05 , respectively). Home application of imiquimod was better tolerated and associated with fewer side effects than combination therapy.

In conclusion, imiquimod alone or combined with cryotherapy appears to become another safe and effective option with fewer recurrence rates for the treatment of resistant anogenital warts, especially in women.

Key words: Anogenital warts, Imiquimod, Cryotherapy, Efficacy, Tolerability, Recurrence

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI, Sn. Doç. Dr. Zülal ERBAĞCI, Sn. Doç. Dr. H. Serhat İNALÖZ ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin başlangıcından sonuna kadar yoğun ilgi ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Sn. Doç. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya, bugünlere gelmemde emekleri olan ve haklarını hiçbir zaman tam olarak ödeyemeyeceğim sevgili aileme ve kendileriyle çalışmaktan büyük mutluluk ve şeref duyduğum asistan arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Dr. A. Almila TUNCEL

Gaziantep 2005

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Human Papilloma Virus Enfeksiyonları ve Anogenital Verrüler.....	2
2. 1. 1. Epidemiyoloji.....	4
2. 1. 2. Klinik.....	4
2. 1. 3. Histopatoloji.....	6
2. 1. 4. Tanı.....	7
2. 1. 5. Ayırıcı Tanı.....	7
2. 1. 6. Tedavi.....	8
2. 1. 6. 1. Kriyoterapi.....	9
2. 1. 6. 2. Cerrahi eksizyon.....	13
2. 1. 6. 3. Lazerler.....	13
2. 1. 6. 4. Podofilin.....	14
2. 1. 6. 5. Bleomisin.....	14
2. 1. 6. 6. 5-Fluorourasil.....	14
2. 1. 6. 7. Trikloroasetik Asit (TCA) ve Bikloroasetik Asit (BCA).....	14
2. 1. 6. 8. Retinoidler.....	15
2. 1. 6. 9. Fotodinamik Tedavi.....	15
2. 1. 6. 10. İnterferon (IFN).....	15
2. 1. 6. 11. Simetidin.....	16
2. 1. 6. 12. Sidofovir.....	16
2. 1. 6. 13. Kontakt Sensitizasyon.....	16
2. 1. 6. 14. Basillus-Calmette-Guerin (BCG) Aşısı.....	17
2. 1. 6. 15. İndol-3-karbinol.....	17
2. 1. 6. 16. HPV aşılıarı.....	17
2. 1. 6. 17. İmikimod.....	18
2. 1. 6. 18. Diğer Yaklaşımlar.....	21
2. 1. 6. 19. Gebelerdeki Anogenital Verrülerin Tedavisi.....	21

3. MATERYAL VE METOD.....	22
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR

HPV	: Human Papilloma Virus
IFN	: İnterferon
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
Th	: T helper
IL	: İnterlökin
HSV	: Herpes simpleks virus
HIV	: Human immuno-deficiency virus
5-FU	: 5-Fluorourasil
TCA	: Trikloroasetik asit
BCA	: Bikloroasetik asit
BCG	: Basillus-Calmette-Guerin
TLR	: Toll-like reseptörler
NK	: Natural killer

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klinik anogenital lezyonlara neden olan HPV tipleri	6
Tablo 2. Kriyoterapi Endikasyonları.....	10
Tablo 3. İmikumod kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar.....	21
Tablo 4. Tedavi gruplarında iyileşme oranlarına göre tedaviye yanıtın belirlenmesi.....	23
Tablo 5. Yan etkilerin derecelendirilmesi.....	24
Tablo 6. Tedavi gruplarında mükemmel, iyi ve kısmi yanıt veren ve yanıtız olan hastaların dağılımı.....	25
Tablo 7. Gruplarda tedaviye alınan yanıtların cinsiyete göre dağılımı....	28
Tablo 8. Sigara içen ve içmeyen hastalarda tedavilere alınan yanıtlar..	29
Tablo 9. Gruplarda alkol kullanan ve kullanmayan hastalarda iyileşme oranı	29
Tablo 10. Tedavi gruplarında yan etki görülen hastaların cinsiyete göre dağılımı	30
Tablo 11. Tedavi gruplarında rekürrens görülen ve görülmeyen hastaların dağılımı.....	31
Tablo 12. Grup A (Sadece imikumod)'daki olgularla ilgili detaylı bilgiler.....	32
Tablo 13. Grup B (Kriyoterapi+İmikumod)'deki olgularla ilgili detaylı bilgiler..	33
Tablo 14. Grup C (Sadece Kriyoterapi)'deki olgularla ilgili detaylı bilgiler.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İmikumodun kimyasal formülü.....	18
Şekil 2. İmikumodun uyardığı sitokinler ve etkilediği hücreler.....	19
Şekil 3. Gruplarda mükemmel, iyi ve kısmi yanıt alınan ve yanıt alınamayan olguların dağılımı.....	26
Şekil 4. Tedavi gruplarında haftalara göre iyileşme oranı ortalamaları	27

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Human papilloma virus (HPV) asemptomatik enfeksiyondan malignensilere değişen spektrumda hastalıklara neden olan zarfsız, çift sarmallı bir DNA virusudur (1). HPV'nin yol açtığı anogenital verrüeler, cinsel yolla bulaşan viral hastalıklardan en sık görülenidir (2). Yapılan çalışmalarda bazı HPV tiplerinin (16, 18, 31 ve 33) öncelikle servikste olmak üzere genital skuamöz hücreli karsinomla ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Bununla beraber hastalık cinsel yolla bulaştığından ve lokalizasyonu dolayısıyla utanma duygusuna yol açtığından hekime geç başvurulmaktadır. Ayrıca hastalığı bulaştırma korkusu da hastalarda son derece rahatsızlık verici bir durum oluşturmaktadır.

HPV enfeksiyonları immün sistemde çok zayıf bir reaksiyona yol açar. Bunun sebebi HPV'nin sitolizise yol açmaması ve dolayısıyla antijen ve lokal sitokin salınımının minimal olmasıdır (4). Anogenital HPV enfeksiyonlarının tedavisi genellikle yüz güldürücü değildir. Geleneksel tedavi yöntemleri HPV'ye karşı doğrudan bir antiviral etkinlikten çok lezyonların fiziksel olarak destrüksiyonuna dayanmaktadır. Böylelikle bu tedaviler ağırlı olmakta ve sonrasında rekürrenslere sıkça rastlanmaktadır (5).

İmikumod son zamanlarda eksternal anogenital verrüelerin tedavisinde kullanımı onaylanmış imidazokinolin türevi bir immün yanıt düzenleyicidir. İmikumodun lokal olarak kullanımı Thelper-1 (Th-1) cevabına ve interferon-alfa (IFN- α) başta olmak üzere bir çok sitokin salınımına yol açar. Bunun yanısıra doğal immüitenin diğer önemli komponentlerinden biri olan makrofajlardan nitrik oksit salınımını, B lenfositlerinin proliferasyon ve farklılaşmasını ve doğal öldürücü hücre aktivitesini de uyarır (6). İmikumodla yapılan çalışmalarda nüks oranının diğer tedavilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada dirençli anogenital verrülerde imikumod ve kriyoterapinin tek başına ve birlikte kullanımlarının etkinlik ve tolerabilitesinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonları ve Anogenital Verrüler

Papova viruslar polyoma ve papilloma viruslardan oluşur. İnsan papilloma virusları (Human papilloma virus; HPV) insanlarda primer olarak epidermisi enfekte ederler. Papilloma viruslarının deride oluşturduğu lezyonlar verrü (verruka, siğil) olarak adlandırılır (8-10).

HPV bir konaktan diğerine deney yoluyla geçirilen ilk tümör virusudur. Licht 1894 yılında kardeşindeki verrukanın kabuğunun hücrelerinin süzütüsünü kendisine inoküle etmek suretiyle lezyonu kendisine geçirmeyi başarmıştır (9).

HPV'ler 50-55 nm büyüklüğünde ikozahedral kapsid içeren zarfsız çift sarmallı DNA viruslarıdır. HPV tipleri arasında çok sayıda değişken özellikler olmasına karşın genom organizasyonları hemen hemen aynıdır. Viral genom fonksiyonel olarak 2 bölgeye ayrılır. Bunlardan birinci bölge erken (E) genlerin bulunduğu bölgedir. Bu bölgede E1-7 olarak adlandırılan proteinler kodlanırlar ve bu proteinler viral genomun replikasyonundan ve replikasyonun kontrolünden sorumludur. Diğer bölge geç (L) bölgesi olarak bilinir ve L1, L2 olarak adlandırılan kapsid proteinlerini kodlar. Viral genomda bulunan diğer bölgeler kodlama fonksiyonu olmayan ancak viral replikasyonu düzenleyici olarak görev yapan elementlerdir (8). HPV sınıflandırmasında esas olan, serotiplendirmeden ziyade DNA dizi homolojisine göre yapılan genotiplendirme. Serotiplendirmenin yapılamamasının nedeni HPV'lerin in vitro hücre kültürlerinde üretilmemesidir. Yeni tanımlanan bir HPV eğer diğer bilinen tiplerle % 90'dan daha az homoloji gösterir ise yeni tip HPV olarak sınıflandırılır. Moleküler tekniklerin papilloma virus tanımlamasına uygulandığı 1970 yılından sonra bir çok HPV genotipi ortaya

çıkartılmış ve bunlardan bazılarının skuamöz benign ve premalign lezyonlara neden oldukları anlaşılmıştır.

HPV'nin 150'yi aşkın tipi tanımlanmıştır. Düşük riskli tipler (örneğin tip 6 ve 11) benign lezyonlara, yüksek riskli tipler ise (örneğin tip 16 ve 18) premalign ve malign lezyonlara neden olur (8, 11-13).

HPV'ler zarfları olmadığından eter ve kloroform gibi lipid eriticilerine dirençlidirler (9). Radyasyona da nispeten dayanıklıdırlar.

Genital HPV tipleri kanser gelişimi ile ilgili olarak 3 grupta sınıflandırılırlar. Bunlardan tip 16, 45 ve 56 yüksek derecede displazi ve servikal kanser oluşumu ile ilişkilidirler ve yüksek risk tipleri olarak bilinirler. Bunların dışında tip 18, 31, 33, 51 ve 52 intermediate ve tip 6, 11, 42, 43 ve 44 düşük risk tipleri olarak sınıflandırılırlar (8). Yüksek ve düşük riskli genital HPV tipleri arasındaki en önemli fark, yüksek riskli HPV tiplerinin tümör süpressör gen ürünü proteinlerini bağlayan E6 ve E7 proteinlerini içermeleridir. Normalde p53 hücre proteini hücre üremesini ve hücrese DNA'nın yıkımını kontrol eder. HPV E6 proteini p53 proteinini bağlayarak hücrenin kontrolsüz mitoz girmesini sağlar. Aynı şekilde diğer bir tümör süpressör gen ürünü olan retinoblastoma proteini E7 proteini tarafından inaktive edilerek bu süpresyon ortadan kalkar (8, 11, 14). HPV enfeksiyonunun enfekte dokuda malign dönüşümü başlatabilmesi için bazı kofaktörlere gereksinim vardır. Bunlardan en çok suçlananlar sigara kullanımı, ultraviyole radyasyonu, oral kontraseptifler, hamilelik, folat eksikliği ve immün süpresyondur (12, 14).

HPV'yi belirlemek için çeşitli tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Direkt immünofloresans, serolojik testler, DNA hibridizasyonu ve PCR bunlardan başlıcalarıdır.

HPV'lerin 2 tip replikasyonu olduğu düşünülmektedir. Bunlar bazal hücrelerdeki epizomal genomun stabil replikasyonu ve daha differansiye hücrelerde vejetatif replikasyondur. Bir lezyondaki tüm hücrelerin viral genomu içermesine karşın viral genlerin ekspresyonu hücrese farklılaşma durumuna sıkı bir şekilde bağlıdır. Bir çok viral gen enfekte keratinositler bazal tabakayı terketmeden aktive olmazlar. Virus partikülleri sadece differansiyasyonu fazla olan keratinositlerde meydana gelir, bu nedenle virus oluşumu hücrelerin çevreye atıldığı epitelyal yüzeyde meydana gelir. HPV lezyonlarının enfekte bazal keratinositlerin proliferasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Enfeksiyon, epitelyal bariyerin bozulması sonucu bazal hücrelerin virusa maruz kalması sonucu oluşur.

Deskuame hücrelerin dejenerasyonu sonucu viral partiküller serbest kalır. HPV, konakçısı olmadan da aylarca düşük ısılarda yaşayabilir (14). Virusun çoğalması çekirdeğe sınırlıdır. Bu nedenle enfekte hücreler yüksek derecede nükleer atipi gösterir. Koilositozis, perinükleer bir açıklıkla piknotik bir nükleusu tanımlar ve prodüktif HPV enfeksiyonunun karakteristik bir özelliğidir. Viral genomun konak hücre genomu ile bütünleşmesi malign transformasyonun bir göstergesidir. HPV'nin enfekte keratinositleri klinik bir lezyon yapmak için nasıl değiştirdiği henüz bilinmemektedir (10).

HPV'ler hem genital hem de ekstragenital enfeksiyonlara yol açar. Ekstragenital olarak deri dışında tuttuğu yerler ağız, burun, özefagus, larinks, trakea ve konjonktivadır (11).

Anogenital deri ve mukozanın HPV ile enfeksiyonu, anogenital verrü ve skuamöz intraepitelyal lezyonlar olmak üzere iki çeşit hastalığa yol açar (1).

2. 1. 1. Epidemiyoloji

HPV'nin çok fazla tipinin olması ve kolayca insanları enfekte etmesinden dolayı verrüler tüm dünyada yaygın olarak görülür. İmmüniteyi baskılayıcı tedavi alan ve hücrel immün yetmezliği olan hastalarda değişik görünümde, büyük ve tedaviye dirençli verrüler daha sık görülür (10-15). Anogenital verrüler (kondiloma aküminata) Amerika'da cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenidir (11, 14). Cinsel olarak aktif 15-49 yaş arası erişkinlerin en az %10'unun HPV ile enfekte olduğu bildirilmiştir (15).

HPV'nin geçiş yollarından biri direkt temas ile dir. Genital verrülerin çoğu seksüel yolla bulaşır. Doğum yoluyla da vertikal olarak anneden çocuğa geçiş bildirilmiştir. Otoinokülasyon kuraldır (12, 13).

2. 1. 2. Klinik

HPV enfeksiyonları latent (asemptomatik), subklinik ya da klinik olarak sınıflandırılırlar. Klinik lezyonlar gözle rahatça görülebilirken latent lezyonlar sadece viral DNA'yı ölçen testlerle saptanabilir. Subklinik lezyonlar % 5 asetik asit uygulanıp mikroskop altında (büyüterek) görülebilir. HPV enfeksiyonlarının çoğu

latenttir. Klinik olarak belirgin enfeksiyonlar malignensilerden ziyade benign verrülerden oluşur (11, 14).

Subklinik genital HPV enfeksiyonu çok sıktır. Subklinik enfeksiyon HPV DNA'nın varlığı ile belirlenebilir. HPV ile enfekte hastaların sadece % 1'inde dış genital verrü şeklinde klinik hastalık oluşur ve bunların % 20'sinde spontan iyileşme görülür (2, 16, 17). Bu bilgiler göstermektedir ki hastaların bir kısmında uygun immün yanıt meydana gelirken, bir kısmında etkin bir immünite oluşmamaktadır. Perzistan subklinik enfeksiyonlarda hiç sitopatolojik etki olmadan viral replikasyon devam edebilir veya bunlar histolojik ya da kolposkopik anormallikler ile karakterize ve latent olabilir (17). Klinik enfeksiyon anogenital verrüer ve kanser gibi semptomatik epitelyal anormalliklerin gelişimi ile sonuçlanır. Klinik olarak belirgin genital HPV enfeksiyonlarının çoğu benignedir (18).

Klinik anogenital HPV enfeksiyonları üç grupta incelenebilir: 1) Klasik kondiloma aküminata 2) Kondiloma plana 3) Dev ya da destrüktif form. Bunların dışında Bowenoid papüloz HPV'nin etken olduğu ve genital bölge tutulumu olan bir hastalıktır.

Kondiloma aküminata: Çok bulaşıcıdır. Genital bölgede çok çeşitli HPV tipleri bulunabilir. Yüzde doksandan fazlası düşük riskli tipler olan HPV-6 ve -11 tarafından meydana gelir (19). HPV-16 ve 18'in onkojenik potansiyeli vardır.

Anogenital verrülerde çocuklarda cinsel istismar olasılığını ekarte etmek gerekir, ancak bunlar genellikle otoinokülasyon sonucudur (10). Genital verrüler labia minor ve anüs gibi sıcak ve nemli ortamda en iyi büyürler.

Perianal dermatit, kronik vajinal akıntı, fimozis HPV enfeksiyonuna yatkınlığı artırır. Bu verrülerin malign dejenerasyonu nadirdir. Başlangıçta küçük, kırmızı bir papül olup hızla yeni lezyonlar gelişir ve birbiriyle birleşir. Tipik yerleşim yeri kadınlarda labia minor, erkeklerde koronal sulkustur (10, 13).

Kondiloma plana: Tipik olarak serviks ya da prepisyumda bulunur. Servikal karsinoma ile ilişkili olan HPV-16 ya da HPV-18 daha sık neden olur.

Dev genital verrüler (Buschke- Löwenstein tümörü): Genellikle tip 6'nın bazen de tip 11'in neden olduğu nadir görülen verrüköz karsinomdur. En sık glans peniste ve sünnetsiz erkeklerde prepisyumda yerleşir, daha az sıklıkla vulva ve perianal bölgeye yerleşir. Derin dokulara invazyon yapabilir. Bölgesel lenf nodlarına nadiren metastaz yapar (12, 19).

Bowenoid papüloz ;Genital bölgede bir kaç milimetreden santimetreye değişen büyüklükte papüllerle karakterize, HPV-16 ve -18'in etken olduğu bir hastalıktır (10, 12). Kadınlarda genellikle serviks ya da rektumda bulunan bir karsinom ile ilişkilidir. Klinik olarak iki çeşit lezyon görülür. Likenoid lezyonlar daha çok glans peniste görülürken, düz ve pigmente papüller penis shaftında yerleşir. Ayrıca vulva ve perianal bölge de diğer tutulum yaptığı bölgelerdir. Histopatolojik olarak in situ karsinom özelliğinde olup Bowen hastalığına benzer. Anormal epitelyal maturasyon, mitozlar, büyük diskeratotik hücreler görülür. Bazı lezyonlarda dermal likenoid infiltrat görülürken, bazılarında dermal melanofajlarda ve keratinositlerde melanin birikimi vardır. Az sayıda olguda invaziv skuamöz hücreli karsinomaya dönüşüm olabilir, bu yüzden sıkı bir şekilde takip edilmesi gerekir (10, 12).

Anogenital verrü oluşumuna yol açan HPV tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Klinik anogenital lezyonlara neden olan HPV tipleri

Lezyon tipi	HPV Tipi
Kondiloma aküminata	6, 11, 42, 44, 51, 54, 55, 69
In situ karsinom	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70
Anal intraepitelyal neoplazi	16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 69
Karsinom	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 69

2. 1. 3. Histopatoloji

Epidermiste akantoz, papillomatoz, hiperkeratoz, parakeratozun yanısıra bazofilik inklüzyonlarla beraber vakuoler ya da balonize dejenerasyon görülür (10). Epidermal rete çıkıntılarında uzama vardır. Dermal kapiller damarlar belirgin olup bazen tromboze olabilir. Mononükleer hücreler bulunabilir. Perinükleer halo ile çevrili piknotik nükleuslu büyük keratinositler koilositler olarak tanımlanır ve HPV

ile ilişkili papillomların karakteristik özelliğidir. Koilositler Malpighi tabakasında bulunmalarına karşın genellikle keratohyalin granülleri içermezler. HPV ile enfekte hücreler küçük eozinofilik granüller ve yoğun bazofilik keratohyalin granül kümesi içerebilir. Bu granüller HPV'nin E1-E4 proteinleriyle ilişkili olabilir ve virus partikül kümelerini temsil etmezler. Anogenital verrülerde hafiften yaygın şekle kadar değişebilen akantoz ve parakeratoz görülür. Bu lezyonlar mukozal yüzeyde lokalize olduklarında granüler tabakaları yoktur. Rete çıkıntıları altta yatan damardan zengin dermise doğru kalın bandlar halinde yaygın olarak genişleyebilir. Koilositler sıklıkla bu viral papillomlarda görülür (10-13).

2. 1. 4. Tanı

Verrü tanısı direkt inspeksiyonla klinik olarak konur. Biyopsi genellikle gerekmez. Verilen hiçbir tedaviye cevap alınamamış olması ya da mavi-siyah renk değişikliği göstermesi, ani büyüme veya pigmentasyonda artış olması ve altta yatan dokulara fikse olması durumlarında biyopsi endikasyonu vardır (12). İmmünohistokimyasal yöntemler, PCR ve hibridizasyon testleri HPV tiplendirmesinde kullanılabilir. Rutinde aseto-beyazlama testi ya da virus tiplendirmesi önerilmez. Kondiloma aküminatalı hastalar diğer veneryan hastalıklar açısından da mutlaka araştırılmalıdır (10, 13).

2. 1. 5. Ayırıcı tanı

Sifiliz ikinci devre lezyonlarından kondiloma lata genital verrülerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ayrıca seboreik keratoz, mikroglandüler papillomatozis, himen kalıntıları, displastik ve benign nevüsler, pearly penil papül, molluskum contagiosum ve neoplazmlarla da karışabilir. Kondiloma lata tanısı için standart serolojik testler ve karanlık saha mikroskopisi gerekir. Seboreik keratoz sık görülen lokalize hiperpigmente lezyonlardır. Mikroglandüler papillomatozis tek bir tabanda birbiri ile birleşen çok sayıda papillalar ile karakterize vulvanın normal bir varyantıdır. Molluskum contagiosum pox virusunun neden olduğu göbekli papüllerle karakterize immünsüpresiflerde sık rastlanan bulaşıcı bir hastalıktır. Pearly penil papüller penil koronada görülen anjiofibromlar olup tedavi gerektirmeyen normal varyantlardır. Bowen hastalığı, bowenoid papüloz, skuamoz

hücreli karsinom, Buschke- Löwenstein tümörü, vulvar intraepitelyal neoplaziler ve displastik nevüsler de dış genital verrülerle karışabilir. Bowen hastalığı epidermiste sınırlı nadiren invazyon yapan in situ skuamoz hücreli karsinomdur. Hem yüksek hem de düşük riskli HPV tipleri ile Bowen hastalığı arasında ilişki saptanmıştır. Bowenoid papüloz klinik olarak eksternal genital verrukaya çok benzer, ancak histolojik olarak skuamoz hücreli in situ karsinomdur. Bowenoid papüloz lezyonlarından hem yüksek hem de düşük riskli HPV tipleri izole edilmiştir. Displastik nevüsler de dış genital verrukaların ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Bunlarda hızlı büyüme veya artmış pigmentasyon öyküsü vardır, genellikle 6mm' den daha büyük olurlar. Ayrıca düzensiz kenarlıdırlar ve şekilleri üniform değildir (13, 18, 20).

2. 1. 6. Tedavi

Verrülerin tedavisinde çok çeşitli yöntemler kullanılır. Hiçbir tedavi rejimi tam olarak etkili değildir. Ancak spontan iyileşme de mümkündür. Çok ağrılı, skar bırakan tedavilerden kaçınmak gerekir (10). İmmünsüprese hastalardaki ve epidermodisplazya verrüsiformisteki büyüyen lezyonlar ve Buschke-Löwenstein tümörleri gibi skuamöz hücreli karsinomaya dönüşme riski yüksek olanlar daha agresif tedavi edilmelidir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, lezyonun yerleşim yeri ve süresi, hastanın isteği ve immünitesi göz önünde bulundurulmalıdır (10, 11). Anogenital verrülü hastaların cinsel partnerleri de muayene edilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir. Üriner meatusu da içeren yumuşak nemli dokulardaki verrüler tedaviye, kuru ve kornifiye bölgelerdekilerden daha iyi cevap verir. Anogenital verrülerin tedavisinde kullanılan yöntemler 4 ana başlık altında incelenebilir. Bunlar;

- 1) Ablatif tedaviler: Elektrokoterizasyon, cerrahi eksizyon, kriyoterapi ve lazer tedavileridir.
- 2) Sitotoksik ajanlar: 5-fluorourasil
- 3) Fotodinamik tedavi: Işığa duyarlandırıcı 5-aminolevulinik asit gibi bir madde kullanılıp verilen ışınla doku harabiyeti yapılır.
- 4) İmmün-modülatörler: İnterferon, imikimod, basillus-carmette-guerin aşısı, simetidin

Cerrahi işlemler ve kriyoterapi sıklıkla ağrılıdır ve uygun yapılmazsa etkili olmaz ya da skar oluşumu ile sonuçlanabilirler (15). Ayrıca bu yaklaşımlar kliniğe sık gitmeyi gerektiren pahalı tedavilerdir.

2. 1. 6. 1. Kriyoterapi

Tarihçe

Kriyoterapi sözcüğü Yunanca kryos (buz gibi, donmuş) ve terapi (tedavi) kelimelerinden meydana gelmiştir. Amerika'da bir dermatolog olan A. Campbell White 1899 yılında ilk defa katı karbondioksiti kullanarak verrukalarda, keratozlarda ve deri kanserlerinde kriyoterapiyi gerçekleştirmiştir. Daha sonra yine dermatolog olan Whitehouse 1907'de bir laboratuvar yıkama şişesinden bir sprey elde etmiştir. Allington 1948 yılında sıvı nitrojeni ilk olarak kullanmıştır Zakarian 1960'lı yılların ortasında bunu kullanarak likid nitrojenin spreyini geliştirmiştir. Aynı zamanlarda Torre de Cooper tarafından beyinde kullanılmak üzere geliştirilen bir cihazla çeşitli deri lezyonları tedavi edilmiştir (21-23).

Etki Mekanizması

Kriyoterapi, dondurucu ajanın uygulanmasıyla deriden ısının uzaklaştırılması tekniğidir. Su merkezi bir rol oynar. Hızlı kristal oluşumundan kaynaklanan hücrelerdeki mekanik hasar, çevredeki donmamış ya da eriyen sıvılardaki yüksek elektrolit konsantrasyonlarına maruziyet, erime esnasındaki tekrar kristalleşme paternleri, vasküler staz ve hasara bağlı iskemi gibi çeşitli faktörler rol oynar.

Yavaş donma hücre dışı buz oluşumuna neden olurken, hızlı donma hem hücre dışı hem de hücre içi buz oluşumuna neden olur. Hızlı donma daha fazla hücre hasara yol açar çünkü hücre kollabe ve dehidrate olur ve elektrolit konsantrasyonlarında toksik bir artış meydana gelir. Yavaş erime esnasında da elektrolit konsantrasyonlarında artma ve bir çok kristalleşme ile beraber harabiyet meydana gelir. Bunların hepsi hücre ölümüne neden olur (24).

Kriyoterapide dört teknik uygulanabilir. Bunlar pamuk uçlu aplikatörle yapılan daldırma, açık-sprey, kryoprob ve koni-sprey teknikleridir. Kriyoterapi endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kriyoterapi Endikasyonları

BENIGN DURUMLAR		PREMALİGN	MALİGN
Seboreik keratoz	V erruka	Aktinik keratoz	Bazal hücreli karsinom
Dermatofibrom	Leiomyom	Aktinik	Skvamöz hücreli karsinom
Cherry anjiom	Variköz venler	chelitis(Lökoplazi)	Kaposi sarkomu
Lentigo maligna	Venöz lake	Bowen hastalığı	Bazoskuamöz karsinom
Molluskum kontagiozum	Akne vulgaris, kistik	Queyrat	
Lupus eritematozus	Mukosel	eritroplazisi	
Sebase hiperplazi	Akne keloidalis	Keratoakantoma	
Lichen sclerozis et atrofikans	Orf	Lentigo maligna	
Miksoid kist	Hipertrofik skar		
Porokeratosis Mibelli	Granüloma fasiyale		
Pruritis ani	Hemanjiyom		
Solar lentigo	Psöriasis		
Siringoma	Rinofima		
Trikiasis	Rozasea		
Trikoepitelioma	Alopesia areata		
Lenfanjioma kutis	Anjiokeratoma		
Adenoma sebaseum	Atipik fibroksantoma		
Elastosis perforans	Granuloma		
serpiginosa	pyogenicum		
Epidermal nevüs	Chromoblastomycosis		
Meme ucunun eroziv	Clear cell akantoma		
adenomatosisi	Chondrodermatitis		
Granuloma annulare	nodülaris helicis		
Steatokistoma	Ksantelezma		
Skin tag	Leishmaniazis		

Kriyoterapinin Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Dondurma işlemi sonrasında ödem, vezikül, bül, krut oluşumu beklenen etkilerdir. Eğer periorbital ödem meydana gelmişse 3-4 gün sistemik ya da topikal potent kortikosteroid kullanmak gerekebilir.

Ağrı, özellikle el içi, ayak tabanı, parmaklar, saçlı deri bölgelerine uygulandıktan sonra görülür. Nadiren asetaminofen ya da aspirin gibi bir ağrı kesiciye ihtiyaç duyulur.

Hemoraji nadirdir, antikoagülan kullananlarda ya da damarlarla ilişkili tümörlerin tedavisinde ortaya çıkabilir (23).

Skar oluşumu görülebilen diğer bir komplikasyondur. En sık yumuşak ve hipopigmente skar görülür. Göğüs, burun ve üst dudaktaki lezyonların tedavisi sonrasında lineer hipertrofik skar meydana gelebilir. Gözkapağındaki lezyonlara (özellikle karsinomalara) uygulama sonrasında kirpik kaybı ve ektropiyon gelişebilir (22).

Alopesi saçlı deride, kaş ve kirpiklerde 20 saniyeden uzun süren donma işlemi sonrasında görülebilir. Ayrıca benign lezyonlardan çok malign lezyonların tedavisinden sonra görülmektedir.

Pigment değişiklikleri de kriyoterapinin komplikasyonlarından. Melanositler donmaya keratinositlerden daha duyarlıdır. Pigment kaybı 20-30 saniyenin altındaki donmalarda genellikle geçicidir. Bazen de özellikle sırt ve bacakta hiperpigmentasyon görülebilir. Topikal steroid, glikolik asit, retinoid ya da hidrokinon kullanımı bu etkileri azaltır.

Sinir harabiyeti nadirdir. Parmakların lateral bölgesi ya da dirseğin ulnar oluşu gibi sinirlerin daha yüzeysel yerleştiği bölgelerdeki lezyonların tedavisini daha dikkatli yapmak gerekir. Duyu kaybı 6-12 ay içinde düzelir. Mukoza kaybı, probun mukozaya değdirilmesinden sonra meydana gelmektedir. Fazla granülasyon dokusu oluşumu da görülebilir.

Kıkırdak nekrozu özellikle kulak heliksinde görülen nadir bir komplikasyondur.

Kriyoterapi sonrası reaktif değişiklikler de meydana gelebilir. Prurigo nodularisin kriyoterapi ile tedavisi sonrasında keratoakantom gelişimi bildirilmiştir (25). Ayrıca venöz lake tedavisi sonrasında pyojenik granülom oluşan bir olgu da rapor edilmiştir (26).

Senkop ve enfeksiyon nadir görülen komplikasyonlardır.

Kriyoterapinin Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları arasında morfea benzeri veya sklerozan bazal hücreli karsinoma; kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, Raynaud sendromu, kollajen doku hastalıkları, trombosit eksikliği hastalıkları gibi anormal soğuk duyarlılığı olan hastalıklar; ülseratif barsak hastalıkları; pyoderma gangrenosum; renal dializ hastaları; immünoşüpresif ilaç kullananlar; multipl myeloma ve agamaglobulinemi yer alır (23, 27).

Rölatif kontrendikasyonları arasında saçlı derideki neoplazmlar, alanazi ve nazolabial sulkustaki neoplazmlar, yüzeysel sinirlerin üzerinde yer alan lezyonlar, tragus önü ve göz kapağındaki lezyonlar, postauriküler lezyonlar, gözün serbest kenarındaki lezyonlar, üst dudak ve vermillion hattındaki lezyonlar, parmakların lateral kenarları, ulnar fossa ve dirsekte yer alan lezyonlar, kartilaj ve periosta fikse olan tümörler, 3 cm.den büyük çaptaki nodüller ve ülseratif lezyonlar (palyatif amaçlar dışında), tekrarlayıcı karsinomalar (palyatif amaçlar dışında), alt ekstremitede özellikle tibia üzerinde yer alan lezyonlar yer almaktadır (23).

Kriyoterapi anogenital verrü tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Abdullah ve ark. (28) dış genital verrü tedavisinde kriyoterapi ve trikloroasetik asitin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında 86 hastaya 6 hafta boyunca, haftada bir kez tedavilerden birini uygulamışlar, çalışma sonunda kriyoterapi tedavisi gören hastaların % 86'sında, trikloroasetik asit tedavisi gören hastalarinsa % 70'inde tam iyileşme elde etmişlerdir.

Bonnez ve ark. (29) ise anogenital verrülerde kriyoterapi ile kombine yüksek doz ve düşük doz parenteral IFN-beta tedavisini karşılaştırdıkları randomize çift kör çalışmalarında hastalardan bir gruba haftada üç kez subkutan 2 milyon ve diğer gruba 4 milyon iü IFN-beta ile her iki gruba 10 gün arayla kriyoterapi uygulamışlardır. Her iki grupta iyileşme oranları yönünden bir fark bulunmazken, yeni lezyon gelişimi yüksek doz IFN-beta verilen grupta daha az oranda görülmüştür.

Kriyoterapi ağrılı bir tedavi olduğu için, ağrının giderilmesinde lokal anestezipler zaman zaman kullanılmaktadırlar. Bununla ilgili Menter ve ark. (30) yaptıkları bir çalışmada genital verrülü erkek hastalarda lidokain+prilokain içeren

kremin kriyoterapi öncesi 15 dakika uygulanmasının ağrıyı gidermekte etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

2. 1. 6. 2. Cerrahi Eksizyon

Verrukalar lokal anestezi altında küretaj, bistüri ya da elektro-cerrahi ile çıkartılabilir. Cerrahi sonrası nüks ve ağrılı skar oluşumu siktir. Cerrahi yöntemler kılız deri üzerindeki az sayıda lezyonda uygundur. Cerrahi eksizyon ile elektrosikkasyonun karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda etkinlik oranları sırasıyla % 93 ve 94, rekürrens oranları ise % 29 ve 22 olarak bulunmuştur (15). Carrasco ve ark. (31), yaptıkları bir çalışmada anogenital verrülü hastalarda 4 ay imikimod tedavisini takiben geri kalan lezyonları cerrahi olarak eksize etmişlerdir. Uzun dönemde yaptıkları izlemde anogenital verrülerde imikimod ile kombine cerrahi eksizyonun, tek başına cerrahi eksizyondan daha az nükse neden olduğunu tespit etmişlerdir.

2. 1. 6. 3. Lazerler

Verrukalar CO₂ lazer ya da pulsed dye lazer tedavi edilebilir (12). Lazer tedavisinin en uygun olduğu yer periungual verrukalardır. Ayrıca çok sayıda perianal ya da intraanal verrukaların tedavisinde de başarılıdır. CO₂ lazer ile yapılan randomize bir çalışmada etkinlik oranı % 43, rekürrens oranı ise % 95 olarak bulunmuştur (15). Lazer tedavisi sonrası dietilstilbesterolla ilişkili olmayan vajinal ve vulvar adenozis bildirilmiştir (32). Ayrıca skar oluşumu, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyona yol açabilir (18).

2. 1. 6. 4. Podofilin

Podofilum peltatumdan elde edilen, hücre mitozunu inhibe ederek etki gösteren sitostatik bir ajandır. Benzoin tentürü içinde % 20-25 solüsyon olarak hazırlanır. Podofilin kullanımı için en uygun yer genital mukozadır. Gebelikte kontrendikedir. Doktor tarafından haftalık olarak uygulanır ve 4-6 saat sonra uygulanan yerin yıkanması gerekir (20). Podofilin ile yapılan çalışmalarda % 32-79 arasında etkinlik ve % 27-65 rekürrens görülmüştür (15).

Daha standardize bir podofilin karışımı olan podofiloks, %1 podofilotoksin içerir. Genital verrülerin evdeki tedavisi için FDA onaylıdır. Günde 2 kez 3 gün ardışık olarak kullanılır, 4 gün ara verilir. Yan etki olarak erozyon, yanma, ağrı, kaşıntı bildirilmiştir. Dört siklus uygulanır. Podofiloks ile yapılan klinik çalışmalarda % 50 etkinlik ve % 60 rekürrens gözlenmiştir (33).

2. 1. 6. 5. Bleomisin

Malign tümörlerin intravenöz bleomisinle tedavisi sırasında hastalarda daha önceden mevcut olan palmar ve genital verrülerin iyileşmesinin görülmesi, bleomisinin verrü tedavisinde etkili olabileceğine dikkat çekmiştir (34). Bleomisinin dirençli verrülerde etkinliği gösterilmiştir (12, 35-37).

2. 1. 6. 6. 5-Fluorourasil (5-FU)

Kondiloma aküminata tedavisinde jinekologlar tarafından sıklıkla % 5'lik 5-fluorourasil kremi kullanılmaktadır (20). Ancak bu preparat şiddetli lokal irritasyon, ağrı ve erozyona neden olur ve eksternal anogenital verrü tedavisi için FDA onayı almamıştır (32, 38). Teratojen olduğu için gebelikte kullanımı kontrendikedir (1).

2. 1. 6. 7. Trikloroasetik asit (TCA) ve Bikloroasetik asit (BCA)

TCA ve BCA uygulamalarıyla anogenital verrüler kimyasal olarak koterize edilebilir. İnce bir tabaka halinde % 50 ya da % 80'lik solüsyon pamuk uçlu aplikatör ile uygulanır. Asit fazlalığı bikarbonat ya da talk pudrası ile nötralize edilebilir. Haftada 3 kez en fazla 4 hafta uygulanır. Yan etkileri genellikle lokal uygulamaya bağlı olarak gelişir. Bunlar yavaş iyileşen ülserler, ağrı ve skar oluşumudur (32). Sistemik olarak emilmediklerinden gebelikte kullanılabilirler (18). Erkeklerde TCA ile yapılan randomize bir çalışmada % 81 etkinlik, % 36 rekürrens oranı bulunmuştur (38).

2. 1. 6. 8. Retinoidler

Sentetik vitamin A türevleri olan retinoidlerin genital HPV tedavisinde, servikal intraepitelyal neoplazi ve serviks kanserinin önlenmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Georgala ve ark. (39), randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada tedaviye dirençli servikal kondiloma aküminatada 12 hafta 0.5mg/kg dozunda isotretinoinin plaseboya göre daha etkili olduğunu ve daha az nükse neden olduğunu göstermişlerdir.

Anogenital verrü tedavisinde retinoidlerin IFN- α ile kombine olarak kullanıldığı olgular da bildirilmiştir. Yıldırım ve ark. (40) kondiloma aküminatada bir hastada haftada 3 gün 3 milyon İÜ subkutan IFN- α 2a'nın 0.5 mg/kg/gün izotretinoinle kombinasyonu ile 2 aylık tedavi sonunda iyileşme gözlemişlerdir.

2. 1. 6. 9. Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) gibi ışıkla aktive olan ışığa duyarlandırıcı bir madde tarafından yüksek reaktif oksijen türlerinin serbestleştirilmesiyle doku harabiyeti oluşturulması esasına dayanır (41). Işığa duyarlandırıcı maddeler sistemik ya da topikal olarak uygulanabilir. Topikal 5-ALA ile fotodinamik tedavi uygulanmasıyla başarı elde edilen olgular bildirilmiştir (41-44).

2. 1. 6. 10. İnterferon (IFN)

İnsan vücudu verrüleri hücrel immün yanıt ile yendiğinden bu yolla tedavi yöntemleri uzun süredir araştırılmaktadır. Bu amaçla IFN intralezyonel, subkutan ya da topikal jel olarak kullanılmıştır, ancak çok pahalı olması ve geleneksel tedaviden daha iyi cevap alınmamasından dolayı kullanımı pek kabul görmemiştir. Ayrıca IFN tedavisi ile sistemik yan etkiler sık olarak görülür (15, 20). Bornstein ve ark. (45), kondiloma aküminatada hastalarda rekombinant IFN- β 1a ile yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada IFN'un plaseboya göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunun dışında rekombinant IFN- β 1a'nın kondiloma aküminatada etkili olduğunu bildiren başka yayınlar da

mevcuttur (46). Trizna ve ark. (47) tedaviye dirençli kondiloma aküminatalı hastalarda IFN- α ve gama ile yaptıkları bir çalışmada IFN tedavisinin etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bunların dışında IFN'un retinoik asitle kombine şekilde anogenital verrüde etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (40, 48).

2. 1. 6. 11. Simetidin

Simetidin verrülerin rezolüsyonu ile ilişkili bulunan, immünomodülatör etkisi gösterilmiş bir H₂ histamin reseptör antagonistidir. Verrü tedavisinde oral yolla 30-40 mg/kg/gün dozunda kullanılır (12). Kutanoz ve genital verrülerin, tekrarlayan respiratuvar papillomatozisin ve konjonktival papillomatozisin tedavisinde değişen başarı oranlarında kullanılmıştır (49). Simetidin tek başına kullanıldığında etkinliği % 30 gibi düşük bulunmuştur (12). Franco (50) yaptığı bir çalışmada 4 çocuğa 3 ay boyunca 30-40 mg/kg/gün simetidini 3'e bölünmüş dozda uygulamış ve 24 ay boyunca hastaların takibi esnasında hepsinde iyileşme olduğunu bildirmiştir.

2. 1. 6. 12. Sidofovir

Sidofovir, DNA viruslarına karşı etkinliği olan bir nükleotid analogudur. Aktif metaboliti olan sidofovir difosfat viral DNA polimerazları selektif olarak inhibe eder (11). HPV enfeksiyonu konakçı hücrede nükleotid kinazların ve hücresel DNA polimerazın ekspresyonunu 10 kat artırır. Böylece sidofovir difosfat oluşumu artarak HPV-DNA'ya dahil olur ve DNA zincir uzamasını bozmak suretiyle viral replikasyonu inhibe eder. Bununla beraber sidofovirin apoptozisi indüklemek suretiyle de HPV'ye etki ettiği düşünülmektedir (51). Dış genital verrülü HIV seropozitif hastalarda topikal sidofovir jel ile yapılan bir çalışmada % 15 hastada tam iyileşme, % 50 hastada kısmi iyileşme görülmüştür (5).

2. 1. 6. 13. Kontakt sensitizasyon

Kontakt sensitizasyon dinitroklorobenzen ve skuarik asit dibütilester ile yapılabilir. Verruka vulgaris ve plantariste kullanıldığında dinitroklorobenzen % 85 oranında etkili bulunmuştur (12). Bu ajanların genital bölgede kullanımı irritasyon yapıcı özelliklerinden dolayı kısıtlıdır. Dall' Oglio ve arkadaşları (52) tedaviye

dirençli, tekrarlayan mukokutanöz anogenital verrülü 9 hastada skuarik asit dibütilester ile yaptıkları bir çalışmada tedaviyi tamamlayan 8 hastanın tümünde tam iyileşme tespit etmişlerdir.

2. 1. 6. 14. Basillus-Calmette-Guerin (BCG) aşısı

Bohle ve arkadaşları (53) topikal BCG ile anogenital verrülü 10 hastanın 6' sında tam iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Yu ve arkadaşları (54) kondiloma aküminatada CO₂ lazer uygulamasını takiben bir grup hastaya lokal BCG enjeksiyonu, diğer gruba subkutan IFN enjeksiyonu uyguladıklarında, 3 ay takipten sonra BCG uygulanan grupta daha yüksek oranda iyileşme tespit etmişlerdir.

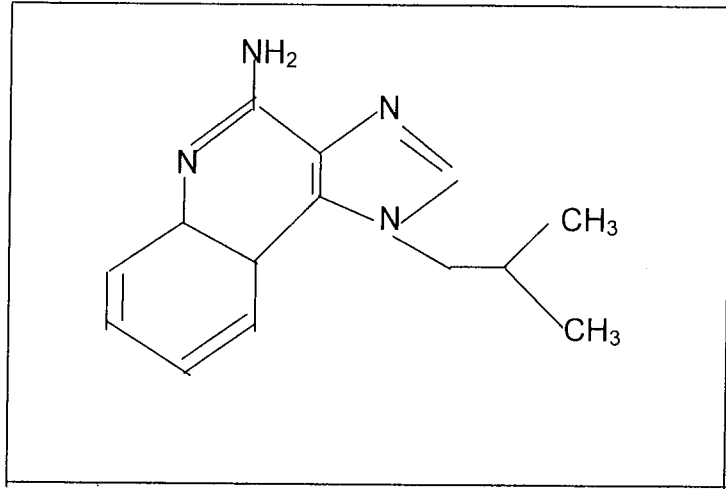
2. 1. 6. 15. Indol-3-karbinol

Indol-3-karbinol turpgillerde bulunan kemopreventif etkisi prelinik çalışmalarda gösterilmiş bir maddedir (1). Bell ve arkadaşları (55) plasebo kontrollü çalışmalarında servikal intraepitelyal neoplazili hastalarda 12 hafta süreyle 200 ve 400 mg/gün oral indol-3-karbinol kullanımıyla lezyonlarda önemli ölçüde gerileme gözlemişlerdir. Farelerde yapılan bir çalışmada ise diyetle eklendiğinde serviks kanseri gelişimini önlediği gösterilmiştir (56).

2. 1. 6. 16. HPV Aşıları

HPV aşılı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Çalışmaların erken sonuçları aşılıların güvenli ve etkili olduğunu da bildirmektedir (57). Aşılılar önleyici ve tedavi edici olmak üzere iki çeşit etki gösterebilmektedir. Virüs benzeri partikül içeren aşılılar hem humoral hem de hücrel immünite sağlamaktadır. Ayrıca bunlardan şimerik olanlar HPV'nin erken proteinlerinden E1 ya da E2'yi içermekte olup tedavi edici özellikleri vardır. Rekombinant aşılılar hayvan modellerinde önleyici ve tedavi edici özellik göstermektedir ve bunların düşük dereceli benign genital lezyonlarda kullanımlarının uygun olacağı düşünülmektedir. HPV'nin E6 ve E7 onkoproteinlerine karşı sitotoksik T-lenfosit yapımını uyaran aşılıların hayvan deneylerinde etkin ve immünojenik olduğu gösterilmiştir (1, 58).

2. 1. 6. 17. İmikimod

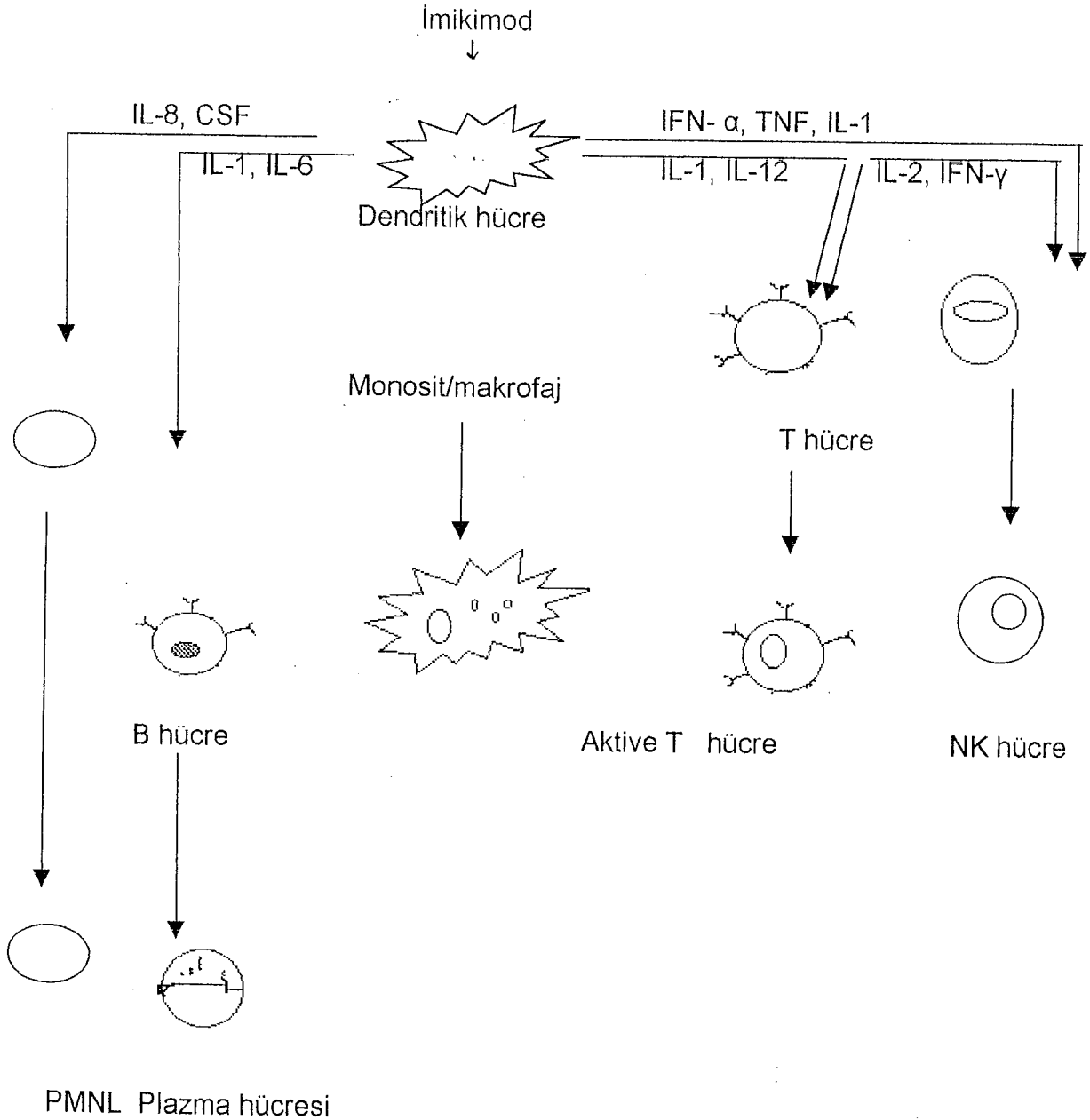


Şekil 1. İmikimodun kimyasal formülü

Doğal immünite tehlike sinyallerini farkedir ve adaptif immüniteyi hedeflenmiş, uygun ve etkili bir cevapla aktive eder. Dendritik hücreler ve makrofajlar bu işlemde merkezi bir rol oynadıklarından bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen farmakolojik ajanların terapötik etkisi vardır. İmidazoquinolin bileşiklerinden biri olan imikimod (1-[2-methylpropyl]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine) bunlara bir örnektir. İmikimodun *in vitro* antiviral etkisi yoktur, *in vivo* çalışmalarda ise verildikten sonra sitolitik ve lenfoproliferatif cevaplarda artış görülmüştür (11, 59-62).

Köprü görevi gören hücre yüzey reseptörleri [Toll-like reseptörler (TLR)], ekstrasellüler bölgelerinde ligandları tanıyan ve intrasitoplazmik bölgelerinde konakçı savunmasında önemi olan genlerin ekspresyonu için hücreden çekirdeğe sinyaller gönderen hücre yüzeyinde lokalize proteinlerdir. İnsanda en az 11 farklı TLR vardır. Her TLR spesifik bir patojeni tanır. Örneğin TLR-4 bakteriyel lipopolisakkaritleri tanırken, TLR-2 mikobakteriyel hücre duvarını tanır (63). İmikimod ve homologları TLR-7 gibi hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak makrofaj ve diğer hücreleri aktive ederler ve özellikle IFN- α , tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-12 (IL-12) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu indüklerler. Lokal olarak oluşan bu sitokinler sitotoksik efektörlerin oluşumu ile Th-1 aracılıklı immün yanıtı neden olurlar ki bu da antiviral ve antikanser immünite için gereklidir (15, 64). Klinikte imikimod bu özelliğinden dolayı nonmelanoma deri

kanserlerinin ve HPV, herpes simpleks virus (HSV), molluskum kontagiozum gibi viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. İmikimod ayrıca doğal bağışıklık sisteminin diğer komponentlerini de uyararak etki eder. Bunlar B-lenfosit farklılaşması ve proliferasyonu, makrofajlardan nitrik oksit salınımı ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücre aktivasyonudur (6). İmikimodun immün sistem komponentleri üzerine etkileri Şekil 2'de şematize edilmiştir.



Şekil 2. İmikimodun uyardığı sitokinler ve etkilediği hücreler

Anogenital verrü, imikimodun gelişiminde ilk hedef durum olarak seçilmiştir. Bunun nedeni popülasyondaki HPV sıklığının fazla olması, güncel tedavilere iyi cevap alınamaması, immün upregülasyona cevap için potansiyel olmasıdır. Organ transplantasyonu yapılanlar ve HIV'li hastalar gibi özellikle hücresele immün yetmezliğı olanlarda HPV enfeksiyonu insidansı artmıştır. Ayrıca bu hastalarda daha büyük, multifokal ve displastik lezyonlar daha fazla görülür (18). İmikimodun genital verrülerin tedavisinde plaseboya göre belirgin olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizmasını araştıran çalışmalar bunun Th-1 cevabı ve proinflamatuvar sitokinlerin oluşumu ile meydana geldiğini açığa çıkarmıştır. İmikimod ayrıca Th-2 immün cevaplarını baskılar (15). Kutanöz ve mukozal yüzeylerin intra-epitelyal neoplazmaları da HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğundan immün yanıt düzenleyicilerin bu lezyonlar için de tedavi değerlerinin olabileceğine dair kanıtlar vardır (20, 64). Ayrıca imikimod kutanöz layşmania ve lepra gibi intrasellüler patojenler üzerine de etkili olabilir. İn vitro çalışmalarda fare kemik iliğı makrofajlarında Leishmania donovani proliferasyonu imikimodla inhibe olmuştur (65). Ayrıca alopesi areata, keloid, Th-2 aracılıklı bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusun cilt bulguları da imikimoda cevap verebilecek durumlardır. Buna karşın psöriasis ve kontakt dermatit gibi aşırı Th-1 cevaplarına bağılı deri inflamasyonu olan hastalıklar imikimodla kötüleşebilir (15).

İmikimod % 5 krem dış genital verrükaların tedavisi için Şubat 1997'de FDA onayı almıştır. Haftada 3 kez gece yatarken 16 hafta uygulanır. İmikimod hem hayvanlarda hem de insanlarda denenmiştir (5, 59, 60). İmikimodla yapılan plasebo-kontrollü randomize çalışmalarda hastaların % 37-54'ü 16 haftada düzelme göstermiştir (5, 66, 67). Ayrıca diğere bir çalışmada kadınlardaki iyileşme oranı erkeklere göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (5). O' Mahony ve ark. (68) imikimodla yaptıkları faz IIIB çalışmasında hastaların imikimod uygulamasından önceki tedavilere göre daha çok memnun kaldıklarını belirlemişlerdir. İmikimodun günlük uygulamada perkutan absorpsiyonu da araştırılmıştır ve bunun sonucunda topikal uygulamadan sonra sistemik maruziyetin minimal (<%1) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca imikimodun lezyonsuz bölgede vazeline göre daha az iritasyon yaptığı bildirilmiştir (15). Gebelikteki güvenilirliğı henüz tam olarak bilinmemekte olup B kategorisindedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik, mutajenik ya da karsinojenik olmadığı gösterilmiştir (11, 18).

İmikimod kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 3'te özetlenmiştir. İlacın uygulanması sonrasında hafiften şiddetliye değişebilen eritem bildirilmiştir (20). Ayrıca lokalize yüzeysel erozyon, kaşıntı ve yanma hissi sıklıkla bildirilmişken, şiddetli irritasyon, indurasyon, hassasiyet, ağrı ve ülserasyon daha az sıklıkta görülür (69). İmikimod kullanan bazı olgularda sistemik interferon kullanımı sırasında görülen reaksiyonları anımsatan ve ateş, halsizlik, kas-eklem ağrıları, iştahsızlık gibi belirtilerle karakterize grip benzeri reaksiyon gözlenebilir. İmikimod'la yapılan klinik çalışmalarda % 10-20 oranında rekürrens bildirilmiş olup bu oran diğer tedavi yöntemlerine göre belirgin bir şekilde daha düşüktür (70).

Tablo 3. İmikimod kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar

1) İmikimod krem akşamları sürüldükten 6-8 saat sonra sabah su ve sabunla yıkanmalıdır.
2) Krem sürüldükten sonra cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır.
3) Haftada gün aşırı 3 gün uygulandıktan sonra 2 gün ara verilerek kullanılır.
4) Bazen lokal olarak deride yan etkiler görülebilir. Böyle durumlarda krem kullanımına ara verip doktora başvurmak gerekir.

2. 1. 6. 18. Diğer yaklaşımlar

Verrukalar kendiliğinden iyileşebildiği için özellikle çocuklarda bazen tedavisiz de bırakılabilir. Hiçbir tedaviye cevap alınamayan durumlarda plasebo kullananlar da olmuştur. Ewin (71), verrü tedavisinde hipnozun etkisini gözden geçirdiği derlemesinde bu yöntemin % 80 oranında etkili olduğunu bildirmiştir.

2. 1. 6. 19. Gebelerdeki anogenital verrülerin tedavisi

Topikal TCA/BCA ya da kriyoterapi gebelikte ilk basamak tedavisi olarak düşünülmelidir. Bununla beraber büyük lezyonlarda cerrahi tedavi gerekebilir. Sezaryen endikasyonu sadece büyük, obstrüktif kondiloma aküminatada vardır. Yenidoğan laringeal papillomatozisinin genital verrülerdeki HPV serotipleri ile benzer olmasına karşın bu durum sezaryen için endikasyon teşkil etmemektedir (18, 20).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Ocak 2004 - Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran anogenital verrülü 21'i kadın (% 35), 39'u erkek (% 65) 60 hastada yapıldı. Çalışmaya en az 6 aydan beri mevcut olan ve önceki tedavilerden en az birine dirençli perianal ve genital verrüsü olan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 31.9 (SD, \pm 10.5; limit, 18-65 y) idi.

Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olanlar; psoriasis, liken planus, pemfigus, büllöz pemfigoid gibi otoimmün etyolojinin sorumlu tutulduğu bir dermatozu olan hastalar; soğuk duyarlılığı ve soğukla agreeve olan Raynaud fenomeni, soğuk ürtikeri, kriyoglobulinemi ve kriyofibrinojenemisi olanlar; immüniteyi baskılayıcı tedavi altında olanlar; 18 yaşından küçükler, hamileler ve eşlik eden diğer bir veneryan hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar çalışma gruplarına dahil edilirken tedavi protokolü konusunda bilgilendirildi ve sözel olarak onayları alındı.

Anamnezde hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, sigara ve içki kullanımı, öz ve soygeçmişi, tedaviye başladığı sırada başka bir hastalığının olup olmadığı, sürekli kullanılan ilaç öyküsü, önceki tedaviler ve bunlara alınan yanıtlar, lezyonların süresi ve yerleşim yeri sorgulandı. Ayrıca cinsel partnerlerinde de benzer bir hastalığın olup olmadığı araştırıldı, olumlu yanıt alınanlarda bu şahısların da muayeneye gelmeleri ve tedaviye alınmaları sağlandı.

Fizik muayenede lezyonların yerleşim yeri, sayısı, büyüklüğü, başka bir deri hastalığının varlığı araştırıldı. Sistemik muayene yapılarak diğer sistemlerle ilgili bir patoloji olup olmadığına bakıldı.

Laboratuvar araştırmalarında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, diğer veneryan ve cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklara ait parametrelere (VDRL, HbsAg, anti-Hbs, anti-HCV, anti-HIV) bakıldı. Ayrıca gerektiğinde akciğer grafisi gibi radyolojik tetkikler de yapıldı.

Hastalar randomize olarak 20'şer kişiden oluşan 3 gruba ayrıldı.

Birinci gruba (Grup A) sadece % 5 imikimod krem (*Aldara®*) uygulama bölgesinin kuru olmasına dikkat edilerek, haftada 3 kez gün aşırı olmak üzere geceleri bir stikle uygulatılıp sabah (8-12 saat sonra) bol suyla temizletildi. Tedavi sırasında cinsel ilişkiden kaçınılması önerildi.

İkinci gruba (Grup B) Brymill cryogun cihazı ile sıvı azot gazı kullanılarak 3'er hafta aralarla kriyoterapi uygulandı. Her uygulama açık-sprey tekniğiyle lezyondan 1-2 mm. uzağa ulaşan buz topu oluşturularak ve çift donma-erime siklusu şeklinde yapıldı. Bu gruba ilave olarak imikimod krem, kriyoterapiden 48 saat sonra başlayarak haftada 3 kez hasta tarafından yukarıda anlatıldığı şekilde tatbik edilmek üzere reçete edildi.

Üçüncü gruba (Grup C) sadece kriyoterapi aynı cihaz ile 3'er hafta aralarla aynı prensiplerle uygulandı.

Bütün gruplarda tedaviye lezyonlar tamamen iyileşinceye kadar veya 16 hafta süreyle devam edildi. Hastalar her iki haftada bir kontrole çağrılarak etkinlik ve yan etkiler yönünden değerlendirildi. Tedavi öncesi lezyonların sayıları, büyüklükleri ve lokalizasyonları kaydedilerek her kontrolde iyileşme oranları tespit edildi. Gruplarda tedaviye alınan yanıtların belirlenmesinde Tablo 4'te gösterilen parametreler esas alındı. Lezyonların tamamen geçmesi (% 100 iyileşme) **mükemmel yanıt**; lezyonlarda % 60-99 arası iyileşme **iyi yanıt**; % 30-59 arası iyileşme **kısmi yanıt**; % 0-29 arası iyileşme ise **yanıtsız** olarak değerlendirildi.

Tablo 4. Tedavi gruplarında iyileşme oranlarına göre tedaviye yanıtın belirlenmesi

Mükemmel yanıt	% 100 iyileşme
İyi yanıt	% 60-99 iyileşme
Kısmi yanıt	% 30-59 iyileşme
Yanıtsız	% 0-29 iyileşme

Kontroller sırasında kriyoterapi, imikimodun teker teker veya her ikisinin birlikte uygulamasına bağlı lokal ve sistemik yan etkiler sorgulandı ve tespit edilen istenmeyen reaksiyonlar kaydedildi.

Topikal imikimoda bağlı reaksiyonlar hafif, orta ve Şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Hastaların günlük aktivitelerini bozmayan ve minimal ya da hiç rahatsızlık vermeyen lokal eritem **hafif**; belirgin rahatsızlığa yol açan ancak normal günlük aktiviteyi bozmayan belirgin lokal eritem, vezikülasyon ve yüzeysel erozyon gelişimi **orta**; günlük aktiviteyi engelleyecek kadar Şiddetli ağrı, bül ve ülserasyon gelişimi ± grip benzeri (ateş, halsizlik, kas ve eklem ağrıları) tablo gelişimi **Şiddetli** reaksiyon olarak değerlendirildi. (Tablo 5)

Tablo 5. Yan etkilerin derecelendirilmesi.

Hafif reaksiyon: Asemptomatik minimal eritem
Orta Şiddette reaksiyon: Yanma kaşınıtı gibi sübjektif yakınmalar+Belirgin eritem, vezikül, yüzeysel erozyon
Şiddetli reaksiyon: Şiddetli ağrı+ Bül ve/veya ülserasyon gelişimi ± Grip benzeri sistemik reaksiyonlar

Hastaların tümü çalışma sonlandıktan sonra da 3-6 ay süreyle nüks yönünden ayda bir kez kontrol edildiler.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 paket programında non-parametrik testlerle yapıldı. Verilerin türüne göre Kruskal Wallis varyans analizi, dört gözlü ve çok gözlü düzenlerde X^2 ve Fisher'in kesin X^2 testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

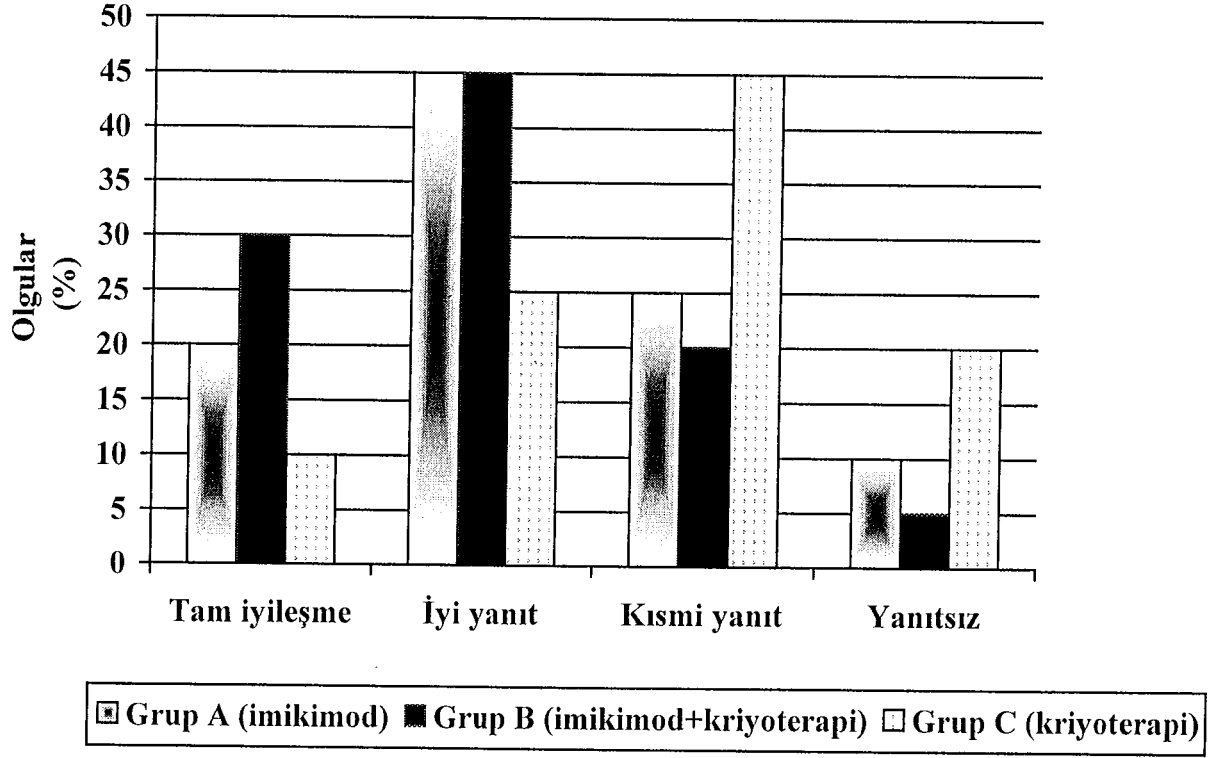
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalar tedavi protokolüne iyi uyum göstererek çalışmayı tamamladılar. Yaş ortalamaları Grup A'da 31.8 ± 11.2 , Grup B'de 30.3 ± 7.4 , Grup C'de 33.5 ± 12.6 idi. Grup A ve B'de 8 kadın, 12 erkek Grup C'de ise 5 kadın, 15 erkek hasta bulunuyordu. Hastaların yaş ve cinsiyete göre gruplarda dağılımında istatistiksel bir farklılık görülmedi ($p < 0.05$).

Grup A (sadece imikimod)'da mükemmel yanıt alınan 4 (% 20), iyi yanıt alınan 9 (% 45), kısmi yanıt alınan 5 (% 25) hasta mevcuttu, 2 (% 10) hasta ise yanıtızsıdı. Grup B (imikimod + kriyoterapi)'de 6 hastada (% 30) mükemmel yanıt, 9 (% 45) hastada iyi yanıt, 4 (% 20) hastada kısmi yanıt gözlemlendi, 1 (% 5) olguda tedaviye yanıt yoktu. Grup C (sadece kriyoterapi)'de mükemmel yanıt 2 (% 10) olguda, iyi yanıt 5 (% 25) olguda, kısmi yanıt 9 (% 45) olguda tespit edildi, 4 (% 20) hasta ise yanıtızsıdı. (Şekil 3) Grup A ve B'de mükemmel ve iyi yanıt alınan hasta sayıları Grup C'ye göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($\chi^2 = 7.13$, $p < 0.05$). Lezyonlarının tümü iyileşen hasta sayısı Grup B (6, % 30)'de Grup A (4, %20)'ya göre daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2 = 0.476$, $p > 0.05$). Tedavi gruplarında mükemmel, iyi ve kısmi yanıt veren ve yanıt vermeyen hasta sayı ve oranları Tablo 6 ve şekil 3'te gösterilmiştir.

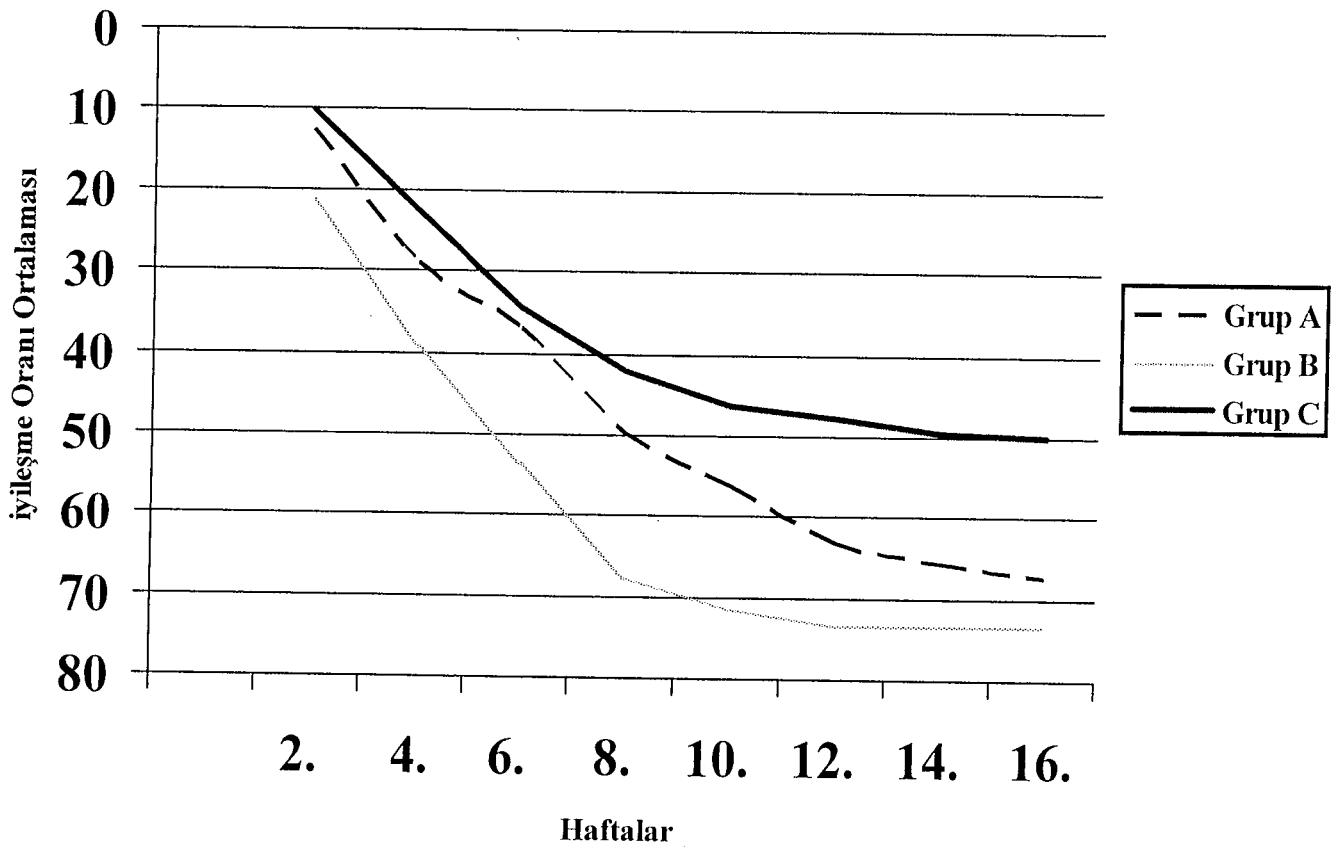
Tablo 6. Tedavi gruplarında mükemmel, iyi ve kısmi yanıt veren ve yanıtızsız olan hastaların dağılımı

	Mükemmel yanıt (% 100 iyileşme)	İyi yanıt (% 60-99 iyileşme)	Kısmi yanıt (% 30-59 iyileşme)	Yanıtızsız (% 0-29 iyileşme)
Grup A (n: 20) (Imikimod)	4 (%20)	9 (% 45)	5 (% 25)	2 (% 10)
Grup B (n:20) (Imikimod + Kriyoterapi)	6 (% 30)	9 (% 45)	4 (%20)	1 (% 5)
Grup C (n:20) (Kriyoterapi)	2 (% 10)	5 (% 25)	9 (% 45)	4 (%20)



Şekil 3. Gruplarda mükemmel, iyi ve kısmi yanıt alınan ve yanıt alınamayan olguların dağılımı

Her bir tedavi grubundaki hastaların iyileşme oranlarının ortalaması Grup A' da % 67.65 (SD, $\pm 27,15$), Grup B'de % 73.55 (± 26.66), Grup C'de % 49.95 (± 26.51) olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı idi (KW=8.64, $p<0.05$). (Şekil 4)



Şekil 4. Tedavi gruplarında haftalara göre iyileşme oranı ortalamaları

Tedaviye devam süresi ortalamaları Grup A'da 11.3 (SD, \pm 4.18) hafta, Grup B'de 9.1 (\pm 2.52) hafta, Grup C'de ise 9.7 (\pm 3.35) idi. İyileşme süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (KW=5.87 $p>0.05$).

Tedavi gruplarında kadın ve erkek hastalardaki mükemmel, iyi ve kısmi yanıt alınan hastaların dağılımına bakıldığında, Grup A'da kadın hastaların % 25' inde mükemmel, % 75' inde iyi yanıt alınmıştı, bu oranlar erkeklerdekine göre (sırasıyla % 16.7 ve % 25) anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($X^2 = 7.179$, $p<0.01$). Yine Grup B'de kadınların % 37.5'inde mükemmel ve %50'sinde iyi yanıt görülmüş olup bu oranlar erkeklerdekine (sırasıyla % 25 ve % 50) göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($X^2 = 4.444$, $p<0.05$). Grup C'de iyileşme açısından kadın ve erkekler arasında fark yoktu ($X^2 = 0.073$, $p>0.05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplarda tedaviye alınan yanıtların cinsiyete göre dağılımı

Gruplar		Mükemmel yanıt (%)	İyi yanıt (%)	Kısmi Yanıt (%)	Yanıtsız (%)	
Grup A	Kadın	2 (25)	6 (75)	0	0	$X^2= 7.18$ $p<0.01$
	Erkek	2 (16.7)	3 (25)	5 (41.7)	2 (16.7)	
	Toplam	4	9	5	2	
Grup B	Kadın	3 (37.5)	4 (50)	1 (12.5)	0 (0)	$X^2= 4.44$ $p<0.05$
	Erkek	3 (25)	5 (41.7)	3 (25)	1 (8.3)	
	Toplam	6	9	4	1	
Grup C	Kadın	0 (0)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	$X^2=0.07$ $p>0.05$
	Erkek	2 (13.3)	3 (20)	7 (46.7)	3 (20)	
	Toplam	2	5	9	4	

Tedavilere alınan yanıtlar sigara kullanan ve kullanmayanlarda karşılaştırıldığında her 3 grupta da anlamlı farklılıklar görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Sigara içen ve içmeyen hastalarda tedavilere alınan yanıtlar

GRUPLAR		Mükemmel yanıt	İyi yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	
Grup A	Sigara içen	2	5	4	2	$x^2 = 2.32$
	Sigara içmeyen	2	4	1	0	$p > 0.05$
Grup B	Sigara içen	1	7	3	1	$x^2 = 6.92$
	Sigara içmeyen	5	2	1	0	$p > 0.05$
Grup C	Sigara içen	1	3	2	3	$x^2 = 1.85$
		2	5	3	1	$p > 0.05$

Benzer şekilde alkol kullanan ve kullanmayanlarda da bütün gruplarda tedaviye verilen yanıt sıklıklarında anlamlı farklılıklar yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplarda alkol kullanan ve kullanmayan hastalarda iyileşme oranı

GRUPLAR		Mükemmel yanıt	İyi yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	
Grup A	Alkol kullanan	1	4	3	2	$x^2 = 3.31$
	Alkol kullanmayan	3	5	2	0	$p > 0.05$
Grup B	Alkol kullanan	2	3	2	2	$x^2 = 3.32$
	Alkol kullanmayan	5	3	3	0	$p > 0.05$
Grup C	Alkol kullanan	1	1	3	1	$x^2 = 0.75$
	Alkol kullanmayan	2	5	5	2	$p > 0.05$

Yan etkiler açısından hastalar değerlendirildiğinde Grup A'da 3 hastada hafif eritem, 2 hastada erozyon şeklinde orta şiddette reaksiyon ve 2 hastada ülserasyon+ grip benzeri reaksiyonlar şeklinde şiddetli reaksiyon görüldü. Grup B' de ise 7 hastada hafif eritem, 2 hastada vezikülasyon, 2 hastada erozyon, 1 hastada grip benzeri tabloyla birlikte şiddetli ağrı ve ülserasyon, 2 hastada ise sadece lokal ülserasyon gelişti. Grup C'de 9 hastada hafif eritem, 2 hastada belirgin eritem, 2 hastada bül formasyonu gözlemlendi.

Her bir tedavi grubundaki yan etkiler tümüyle değerlendirildiğinde Grup A' da (n: 7) gözlenen yan etki insidansı Grup B'ye (n:14) ve Grup C (n: 13)'ye göre anlamlı derecede daha düşüktü ($\chi^2 = 4.912$, $p < 0.05$). Gruplarda yan etki görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında bir fark gözlenmedi ($p < 0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10. Tedavi gruplarında yan etki görülen hastaların cinsiyete göre dağılımı

Reaksiyon tipi	Grup A (Imikimod)		Grup B (Imikimod+kriyoterapi)		Grup C (Kriyoterapi)	
	K (n: 8) N, %	E (n: 12) N, %	K (n: 8) N, %	E (n: 12) N, %	K (n: 5) N, %	E (n: 15) N, %
Hafif	1	2	3	4	4	5
Orta	0	2	0	4	1	1
Şiddetli	1	1	1	2	0	2
Toplam	2 (% 25)	5 (% 42)	4 (% 50)	10 (% 83)	5 (%100)	8 (% 53)
Genel Toplam	7 (% 35)		14 (% 70)		13 (% 65)	
	$\chi^2 = 4.912$, $p < 0.05$					

Tüm olgular en az 3 ay süreyle rekürrens yönünden izlendiler. Rekürrens oranları Grup A'da % 15, Grup B'de % 10, Grup C'de ise % 50 olarak saptandı. Grup B ve A rekürrens oranları Grup C'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü (Sırasıyla $\chi^2 = 7.619$ $p < 0.01$ ve $\chi^2 = 5.584$ $p < 0.05$). Ancak Grup A ve B'de nüks

oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hastalar bütün olarak ele alındığında kadınlarda rekürrens oranı % 9 (2/21) erkeklerdekine göre % 33 (13/39) anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($\chi^2 = 4.127$, $p<0.05$) (Tablo 11)

Tablo 11. Tedavi gruplarında rekürrens görülen ve görülmeyen hastaların dağılımı

	Rekürrens görülen olgular N, %	Rekürrens görülmeyen olgular N, %
Grup A	3 (E:3, K:0), % 15	17 (E: 9, K:8), % 85
Grup B	2 (E: 2, K: 0), % 10	18 (E: 10, K:8), % 90
Grup C	10 (E:8, K: 2), %50	10 (E:7, K:3), % 50

Tablo 12, 13 ve 14'te çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri lezyonları ve tedaviye alınan yanıtlarla ilgili detaylı bilgiler verilmiştir.

Tablo 12. Grup A (Sadece imikimod)'daki olgularla ilgili detaylı bilgiler

No	Cins	Yaş	Sigara	Alkol	Önceki tedaviler	Lezyonların süresi ve yerleşimi		Lezyon Sayısı		İyileşme oranı (%)	İyileşme süresi (hafta)
								Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
1	E	40	-	+	5-FU+SA	6 ay	Penis, pubis	6	2	67	8
2	K	25	-	+	Podofilin	1 yıl	Pubis	10	1	90	6
3	E	29	-	-	TCA	2 yıl	Penis	25	10	60	8
4	K	54	+	+	Kriyoterapi	8 ay	Vulva	16	2	87	10
5	E	27	+	-	SA+LA	7 ay	Penis, pubis	10	3	70	8
6	E	29	+	+	Kriyoterapi	10 ay	Penis	7	2	71	12
7	E	33	+	+	5-FU+SA	6 ay	Pubis	8	4	50	10
8	E	24	-	-	Kriyoterapi	6 ay	Penis	5	0	100	8
9	E	36	+	+	5-U+SA, beta glukon	1 yıl	Penis, pubis	5	6	0	16
10	E	23	-	-	SA+LA	8 ay	Penis	10	0	100	10
11	K	27	-	-	SA+LA	9 ay	Vulva, pubis	40	8	80	12
12	E	30	+	+	5-FU+SA	3 yıl	Pubis	10	2	80	8
13	E	24	+	+	Kriyoterapi	18 ay	Penis, skrotum	4	0	100	8
14	E	21	-	-	5-FU+SA, SA+LA	1 yıl	Penis	20	10	50	8
15	K	34	+	+	TCA	8 ay	Vulva	10	2	80	12
16	K	25	+	-	5-FU+SA	7 ay	Vulva	2	1	50	6
17	K	28	-	-	TCA	10 ay	Perianal	3	0	100	8
18	K	34	-	-	SA+LA	11 ay	Vulva	6	0	100	10
19	K	30	-	-	IFN	13 ay	Perianal	4	0	100	6
20	E	32	+	-	Kriyoterapi	10 ay	Penis, skrotum	11	7	36	8

5-FU+SA= 5-fluorourasil 5 mg/g + salisilik asit 100 mg/g

TCA= Trikloroasetik asit

SA+LA= Salisilik asit 167 mg/g + laktik asit 167 mg/g

Tablo 13. Grup B (Kriyoterapi+İmikimod)'deki olgularla ilgili detaylı bilgiler

No	Cins	Yaş	Sigara	Alkol	Önceki tedaviler	Lezyonların süresi ve yerleşimi		Lezyon sayısı		İyileşme oranı (%)	İyileşme süresi (hafta)
						Tedavi öncesi	Tedavi sonrası				
1	K	18	-	-	TCA	6 ay	Vulva	10	1	90	14
2	K	37	+	-	5-FU+SA	6 ay	Vulva	2	0	100	4
3	E	65	+	+	TCA	11 ay	Perianal	15	0	100	4
4	E	31	-	+	SA+LA	8 ay	Penis, skrotum	16	9	43	16
5	K	18	-	-	5-FU+SA	6 ay	Vulva, perianal	16	0	100	2
6	E	45	+	-	Kriyoterapi	7 ay	Penis	8	4	50	16
7	K	24	+	-	5-FU+SA	6 ay	Vulva	10	2	80	12
8	E	24	-	+	SA+LA, 5-FU+SA	1 yıl	Penis, skrotum	10	4	60	12
9	K	28	+	-	Podofilin	7 ay	Vulva	15	5	67	10
10	K	44	+	+	Kriyoterapi	1 yıl	Vulva	10	2	80	14
11	E	42	+	+	5FU+SA, beta glukon	2 yıl	Penis	8	4	50	12
12	K	24	+	-	TA	8 ay	Vulva, Perianal	25	5	80	8
13	E	32	+	+	TCA	1 yıl	Penis	5	4	20	12
14	E	36	+	+	5-FU+SA	2 yıl	Penis, pubis	2	4	0	16
15	E	33	-	-	TCA	8 ay	Penis	8	2	75	12
16	K	24	+	+	Kriyoterapi koter	3 yıl	Vulva, perianal	15	5	67	14
17	E	31	-	-	5-FU+SA	9 ay	Penis	6	0	100	10
18	E	20	+	+	İnterferon	8 ay	Pubis	11	5	55	12
19	E	27	+	-	SA+LA	1 yıl	Penis	10	5	50	16
20	E	33	-	+	TCA	1 yıl	Penis, skrotum	25	5	80	10

Tablo 14. Grup C (Sadece Kriyoterapi)'deki olgularla ilgili detaylı bilgiler

No	Cins	Yaş	Sigara	Alkol	Önceki tedaviler	Lezyonların Süre ve yerleşimi		Lezyon sayısı		İyileşme oranı (%)	İyileşme süresi (hafta)
								Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
1	E	53	-	-	5-FU+SA	1 yıl	Pubis, skrotum	10	3	70	10
2	E	30	+	+	SA+ LA	6 ay	Penis	8	5	37	8
3	E	21	+	-	5FU+ SA	8 ay	Pubis, penis	6	8	50	14
4	K	36	-	-	TCA	7 ay	Vulva	10	4	60	8
5	E	30	-	-	TCA	6 ay	Penis	7	2	71	6
6	E	33	+	-	Podofilin	8 ay	Pubis	9	7	22	8
7	E	28	+	+	Koterizasyon	1 yıl	Penis	11	12	0	16
8	E	52	-	-	TCA	6 ay	Penis	5	2	60	8
9	K	30	+	+	5-FU+SA	9 ay	Pubis	15	11	27	8
10	E	25	-	-	TCA	8 ay	Pubis, penis	9	0	100	6
11	E	30	-	-	SA+LA	11 ay	Penis, skrotum	6	0	100	8
12	E	36	-	+	Podofilin	1 yıl	Penis	4	7	50	6
13	E	27	+	-	5-FU+SA	7 ay	Pubis	12	8	33	10
14	E	47	-	-	Koterizasyon	13 ay	Pubis, penis	16	11	31	12
15	E	65	+	-	SA+LA	8 ay	Penis	10	8	20	10
16	E	43	-	+	TCA	9 ay	Penis, skrotum	9	5	44	6
17	K	18	-	-	Koterizasyon	1 yıl	Vulva	10	1	90	14
18	K	22	+	-	5-FU+ SA	6 ay	Vulva, perianal	11	6	45	8
19	E	20	+	-	SA+ LA	8 ay	Penis, pubis	12	6	50	12
20	K	24	+	-	Koterizasyon	1 yıl	Vulva	18	11	39	16

5. TARTIŞMA

Anogenital verrüer, en çok HPV tip 6 ve 11'in etken olduğu ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Ülkemizdeki prevalansı bilinmemektedir. Amerika'daki prevalansı % 15'tir, bu da yaklaşık 24 milyon kişiye karşılık gelmektedir (18). Tedavisiz bırakılması bazen kendiliğinden iyileşme ile sonuçlanabilse de, genellikle hastalıkta ilerlemeye yol açmaktadır ve bulaşıcı olma özelliğinden dolayı toplumsal bir sorun teşkil etmektedir. Bunun yanısıra bazı HPV tiplerinin genital bölge skuamöz hücreli karsinomuyla ilişkisi bilindiğinden erken tedavi edilmesi morbidite ve mortaliteyi de önemli ölçüde etkiler (1, 4, 5, 8, 9).

Anogenital HPV enfeksiyonu gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde bazı hedefler vardır. Bunlar enfeksiyonun eradikasyonu, semptomların giderilmesi, uzun dönem sekellerin önlenmesi ve bulaşmanın durdurulmasıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek için tek bir tedavi yöntemi genellikle yeterli olmamaktadır (1,8-12).

Günümüzde anogenital verrü tedavisinde en sık kullanılan yöntemler fiziksel destrüksiyona dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemlerle subklinik ve latent enfeksiyonlar tedavi edilememektedir. Böylece immünitinin zayıf olduğu durumlarda enfeksiyon nüks etmekte ve semptomatik hale geçmektedir. Bu da hastalar için hem psikolojik hem de fiziksel olarak rahatsızlık oluşturmaktadır. Buna karşın immünitinin aktive edildiği ve virusa yönelik anti-viral tedaviler, subklinik enfeksiyonların da iyileşmesini sağlayacağı için uzun dönemde daha az nükse sebep olmakta ve hasta memnuniyetini sağlamaktadır. İmikumod gibi immün modölatör ilaçlar hafıza hücrelerinin de oluşumunu aktive ettiklerinden yeni verrü oluşumunu da azaltmaktadır (1, 7, 15, 73).

Anogenital verrülerde fiziksel destrüksiyon yapan tedaviler sıklıkla ağrıya sebep olur ve bunların uygulanması poliklinik ve kliniklerde yapıldığı için hem zaman hem de maddi açıdan harcama gerektirirler (31). Anogenital verrü

tedavisinde bazen tek bir tedavi yöntemi başarılı olamamakta ve kombinasyon tedavisi ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (1,11,12). Ülkemizde anogenital verrü tedavisinde kriyoterapi, elektrokoterizasyon, cerrahi eksizyon, podofilin, TCA, 5-FU + salisilik asit kombinasyonu, IFN ve son zamanlarda kullanıma sunulan imikimod krem kullanılmaktadır.

Imikimod antiviral, antitümör ve antiproliferatif etkisini doğal ve hücrel immüniteyi aktive ederek gösterir. IFN- α , IL-1, -6, -8, -10 ve -12, TNF, IL-1 reseptör antagonisti, makrofaj inflamatuvar proteinleri 1-alfa ve 1-beta gibi çeşitli sitokinlerin sentezini ve salınımını uyarır (15, 75). Langerhans ve diğer dendritik hücreleri aktive eder ve B hücre proliferasyonu da stimüle eder. Ayrıca IFN- γ gibi Th -1 sitokinlerini dolaylı yoldan uyarır. Buna karşın IL-4 ve -5 gibi Th-2 sitokinlerini inhibe eder (73).

Imikimod anogenital verrüler dışında verruka vulgaris, verruka plantaris ve verruka plana tedavisinde de başarılı bulunmuştur. Ekstra-genital verrülü 10 hastadan dokuzu bir aylık imikimod uygulamasıyla başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, 3 aylık izleme periyodunda hastaların hiçbirinde nükse rastlanmamıştır (74). Grussendorf-Conen ve ark. (4) standart tedavilere dirençli verruka vulgariste günde 2 kez en fazla altı ay imikimod tedavisinden sonra hastaların yarısının lezyonlarında % 50'den fazla gerileme tespit etmişlerdir. Zamiri ve ark. (75), verruka plantarisli iki olguda 12 hafta imikimod krem tedavisi ile kür iyileşme elde etmişlerdir. Housman ve ark. (76), tedaviye dirençli iki verruka vulgaris ve bir verruka plantarisli olguda kriyoterapiyi takiben uygulanan imikimod krem ve salisilik asit tedavisi ile % 50-100 arası düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Hengge ve ark. da (77), imikimodla ekstra genital yerleşimli verruka vulgarisli olguların % 56'sında tam ya da % 50'den fazla iyileşme tespit etmişlerdir. Tedaviye dirençli el ve ayak verrüsü olan immünsüpressif hastaların üçte birinde tama yakın ya da % 30'dan daha fazla iyileşme bildirilmiştir (78).

Imikimodun etkili olduğu diğer bir hastalık pox virusun etken olduğu molluskum kontagiozumdur. Liota ve ark (79), molluskum kontagiozumlu immünitesi normal 19 hastanın 14'ünde, HIV'li 4 hastanın hepsinde, 13 çocuk

hastanın 6'sında imikimod kremle 4 aydan daha kısa sürede iyileşme tespit etmişlerdir. Hengge ve ark (80), molluskum kontagiozumu olan % 80 hastada imikimodla tam ya da yüzde elliden fazla iyileşme saptamışlardır.

Keloidler imikimodun diğer bir kullanım alanıdır. Kompresyon tedavisi, kriyoterapi, intralezyonel steroid enjeksiyonu, oklüzif örtüler, cerrahi eksizyon, lazer gibi tedaviler keloidlere günümüzde kullanılan tedavilerdir. Bu tedavilerle keloidlerde % 50'ye varan oranlarda nüks görülmektedir (6). Keloidli 12 hastaya cerrahi eksizyonu takiben 8 hafta imikimod tedavisi verilen bir çalışmada tedaviyi tamamlayan 10 hastanın hiçbirinde nüks görülmemiştir (81).

Aktinik keratoz ve süperfisiyel bazal hücreli karsinom imikimod kullanımı için FDA onaylı diğer endikasyonlardır. Stockfleth ve ark. (82), aktinik keratozlu hastalarda haftada 3 kez toplam 12 hafta süreyle uygulanan imikimod kremle, % 84 hastada iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Lebwohl ve ark. (83), randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz III çalışmalarında aktinik keratozlu hastalarda tam iyileşme oranını imikimod grubunda % 45.1, plasebo grubunda % 3.2 olarak bulmuşlardır. Süperfisiyel bazal hücreli karsinomu olan hastalarda imikimodla yapılan diğer bir faz II çalışmasında ise iyileşme oranı % 90 bulunmuştur (84). Bunun dışında imikimodun bazal hücreli karsinomda etkili olduğuna dair diğer bildirilmiş yayınlar da mevcuttur (85, 86).

İmikimodun etkili olduğu bildirilen diğer hastalıklar arasında vulvitis sirkumskripta plazmasellülaris, infantil hemanjiyom, aktinik keilit, diskoid lupus eritematozus, granuloma annulare, porokeratoz, mikozis fungoides, kutanöz layşmania yer almaktadır (87-94).

Anogenital verrülü hastaların % 20-40'ında imikimoda yanıt alınamamaktadır (64). Bu durum çeşitli teorilerle izah edilmiştir. Uzun süreli bir enfeksiyonu olanlarda hastalığa karşı tolerans gelişmiş olabilir. İmikimoda lezyonların iyi cevap vermesi için hücrel immünitinin sağlam olması gerekmektedir (31). İmikimoda dirençli genital verrülerde dermal dendritik hücrelerin ve makrofajların belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir (95).

İmmünomodülatör bir ajan olan imikimod kremin tek başına ve destrüktif bir yöntem olan kriyoterapi ile kombine edilerek etkinliğini ve tolerabilitesini araştırdığımız bu çalışmada kombine tedavi grubunda -istatistiksel olarak anlamlı olmasa da- diğer gruba göre iyileşme oranı daha yüksek, rekürrens oranı daha düşük bulunmuştur. Öte yandan bu çalışmada yer alan hastalardaki iyileşme oranlarının literatürde bildirilenler kadar yüksek olmaması daha önce bir ya da daha fazla tedaviye dirençli olguların çalışmaya alınmış olmasıyla açıklanabilir.

Diğer önemli bir bulgumuz kadın hastalarda yanıtın erkek hastalara göre daha yüksek olmasıdır. İyi ve mükemmel yanıt oranları, sadece imikimod krem verilen Grup A'da kadınlarda % 100 erkeklerde % 41.7 iken kombinasyon tedavisi (imikimod + kriyoterapi) verilen Grup B'de kadınlarda % 87.5 erkeklerde % 66.7, sadece kriyoterapi yapılan Grup C'de ise kadınlarda % 40, erkeklerde % 33.3'tür. İstatistiksel değerlendirmeler Grup A ve Grup B'deki iyileşme oranlarının kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla $p < 0.01$; $p < 0.05$). Sadece kriyoterapi uygulanan grupta ise kadın ve erkeklerde iyileşme bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Önceki çalışmalarda da kadınların imikimod tedavisine erkeklere göre daha hızlı ve iyi yanıt verdikleri, ayrıca rekürrens oranının da kadınlarda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Edwards ve arkadaşları (5), dış anogenital verrülü hastalarda yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü, karşılaştırmalı bir çalışmalarında imikimod verilen grupta kadınların % 85'inde, erkeklerinse % 70'inde lezyonlarda % 50'den fazla gerileme gözlemişlerdir. Arıcan ve ark. (7), randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada imikimod verilen gruptaki kadınların hepsinde % 100 iyileşme, erkeklerin % 95'inde % 50 ve üzerinde iyileşme saptamışlardır.

Kadınlardaki anogenital verrüler kılsız, keratinize olmayan mukozada daha çok lokalize olur. Bu bölgede ilacın emilimi daha fazla olmakta ve böylece etkisi de artmaktadır. Erkeklerde ise keratinize, sert ve kılsız deri üzerinde yerleşim daha sık olduğundan ilaç iyi nüfuz edememekte ve etkisi de azalmaktadır (73, 96). Bu durumu düzeltmek için bu çalışmada yapıldığı gibi ilave olarak fiziksel destrüksiyon yapan bir yöntemin tedavi protokolüne eklenmesiyle ilacın

absorbsiyonu artırılabilir. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi bu yaklaşım daha fazla yan etkiye ve tolerabilitenin azalmasına yol açabilmektedir.

Literatür taramasında anogenital verrüelerin tedavisinde imikimodla beraber diğer yöntemlerin kombine edildiği kontrollü prospektif bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak kombine tedavilerden nükslerin önlenmesinde yararlanılmıştır. Kaspari ve ark. (97), anal kanalda kondilomu bulunan 10 erkek hastada cerrahi ablasyon sonrasında verilen imikimod tedavisi ile başarılı sonuçlar almışlardır. Carrasco ve arkadaşları (31), anogenital verrülü 60 hastayla yaptıkları çalışmalarında sadece cerrahi tedavi uyguladıkları hasta grubunun % 65'inde, cerrahi tedaviyi takiben imikimod verdikleri hasta grubunun % 20'sinde ve sadece imikimod verdikleri hasta grubunun ise % 15'inde rekürrens tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tedaviden sonraki takiplerimiz esnasında Grup A ve Grup B'deki kadın hastalarda rekürrense rastlanmamış, erkek hastalarda ise Grup A ve B'de, Grup C'ye oranla daha az nüks saptanmıştır.

Sonuç olarak imikimod krem dirençli anogenital verrülerde, özellikle kadın olgularda etkili, güvenilir ve tolerabilitesi oldukça iyi, nüks oranı düşük bir tedavi seçeneğidir. İmikimodun tek başına yetersiz kaldığı durumlarda, özellikle erkek hastalarda kriyoterapi ile kombinasyonu denenebilir. Ancak bu kombinasyonun yan etkilerinin daha fazla ve tolerabilitesinin daha düşük olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. İmikumod krem klasik tedavilere dirençli dış anogenital verrü tedavisinde tek başına ya da kriyoterapi ile birlikte kullanıldığında sadece kriyoterapi uygulamasına göre daha etkili bir tedavi yöntemidir ($p<0.05$).
2. Topikal imikumod ve kombinasyon tedavisi verilen gruplarda kadın hastalarda iyileşme oranı erkeklere göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$).
3. Sadece imikumod veya sadece kriyoterapi uygulamasına yanıt alınamayan erkek hastalarda bu tedavilerin kombinasyonu ile tedaviye alınan yanıtlar artırılabilir. Ancak bu uygulama daha fazla yan etkiye yol açmaktadır.
4. İmikumodun tek başına uygulanması ve kriyoterapiyle kombinasyonu bazı olgularda (genellikle lokal) yan etkilere yol açmışsa da hastalardan hiçbiri bu nedenle çalışmadan ayrılmamış olduğundan bu yaklaşımların tolerabilitesi oldukça iyi olarak değerlendirilebilir.
5. Topikal imikumod ve bunun kriyoterapiyle kombinasyonu ile, sadece kriyoterapi uygulamasına göre anlamlı bir şekilde daha düşük rekürrens oranları gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$).
6. Erkek hastalarda rekürrens oranı bütün tedavi gruplarında kadın hastalara göre daha fazladır. İmikumod ve kombinasyon tedavisi alan kadın olgularınsa, sadece kriyoterapiyle tedavi edilen olguların aksine hiç birinde rekürrens görülmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections – Current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 117-124.
2. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122-163.
3. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685.
4. Grussendorf-Conen E-I, Jacobs S, Rübber A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Dermatology* 2002; 205: 139-145.
5. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25–30.
6. Berman B, Hengge U, Barton S. 3. Successful management of viral infections and other dermatoses with imiquimod 5% cream. *Acta Derm Venereol* 2003; Suppl. 214: 12-17.
7. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004; 31: 627-631.
8. Ustaçelebi Ş. Papilloma viruslar. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds.) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 1211-1217.

9. Akan E. Papova viruslar. Genel ve Özel Viroloji. (3. baskı) İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1994: 277-290.
10. Braun-Falco O, Plewig G. Viral Diseases. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (eds). Dermatology (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag 2000: 54-63.
11. Severson J, Evans TY, Lee Patricia, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and therapy. J Cutan Med Surg 2001; 5: 43-60.
12. Odom RB, James WD, Berger TG: Viral diseases. In: Andrews' Diseases of The Skin Clinical Dermatology (9th ed). Philadelphia, W.B Saunders Company, 2000; 509-517.
13. Lowy DR, Androphy EJ. Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., (eds.) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6th ed) Vol. 2. New York, McGraw-Hill, 2003: 2119-2131.
14. Gearhart PA. Human Papillomavirus. www.emedicine.com/med/topic1037.htm
15. Richwald GA. Imiquimod. Drugs of Today 1999; 35: 497-511.
16. Coleman N, Birle HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. Am J Clin Pathol 1994; 102: 768-774.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423-8.
18. Gunter J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: S3-11.

19. Carrasco D, Straten MV, Tyring SK. Prophylactic and therapeutic vaccines for genital papillomavirus infection. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2001; 6: 238-243.
20. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki A-B, Fukumoto L. External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S210–224.
21. Kotoğyan A. Kriyoterapi. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. (ed.) *Dermatoloji* (2. Baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 808-809.
22. Graham GF, Cerveny CA, SanFilippo J. Cryosurgery. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (6th ed). Vol. 2. New York, McGraw-Hill, 2003: 2575-81.
23. Kırtak N: Kutanöz leishmaniasis tedavisinde kriyoterapi. Uzmanlık tezi. Gaziantep 1996, s. 16-21.
24. Rompel R. Operative dermatology. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (eds). *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag 2000: 1809-11.
25. Okuyama R, Takahashi K, Ohi T, Tagami H . Keratoacanthoma developing in prurigo nodularis treated with cryotherapy. *Dermatology* 1997; 194: 290-292.
26. Cecchi R, Giomi A. Pyogenic granuloma as a complication of cryosurgery for venous lake. *Br J Dermatol* 1999; 140: 373.
27. Erbağcı Z, Kırtak N, Özgöztaşı O. Verruka vulgaris ve plantariste kriyoterapinin etkinliği. *T Klin Dermatoloji* 1996; 6: 18-20.

28. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 344-5.
29. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan D, Corey L et al. A randomized, double-blind trial of parenteral low dose versus high dose interferon-beta in combination with cryotherapy for treatment of condyloma acuminatum. *Antiviral Res* 1997; 35: 41-52.
30. Menter A, Black-Noller G, Riendeau LA, Monti KL. The use of EMLA cream and 1% lidocaine infiltration in men for relief of pain associated with the removal of genital warts by cryotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 96-100.
31. Carrasco D, vander Straten M, Tyring SK. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S212-6.
32. Mayeaux EJ, Spiegner JR and SD. Treatment of human genital papillomavirus infections. *Hospital Practice* 1997; 15: 87-90.
33. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, 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: 270-5.
34. Mishima Y, Matunaka M. Effect of bleomycin on benign and malignant cutaneous tumor. *Acta Derm Venereol* 1971; 52: 211-5.
35. Özgöztaşı O, Erbağcı Z. Plantar verrüelerde puncture metodu ile bleomycin tedavisinin etkinliği. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1992: 449-52.
36. Hayes ME, O'Keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1002-6.

37. Bunney MH, Nolan MW, Buxton PK, Going SM, Prescott RJ. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: A controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1984; 111: 197-207.
38. Centers for disease control and prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993; 43: 78-80.
39. Georgala S, Katoulis A C, Georgala C, Bozi E, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo controlled trial. *Sex Transm Inf* 2004; 80: 216-218.
40. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Kesici D, Candir O. A case of condyloma acuminatum treated successfully with low-dose isotretinoin and interferon. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 889–891.
41. Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillemanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2004; 151: 880-5.
42. Stefanaki IM, Georgiou S, Themelis GC, Vazgiouraki EM, Tosca AD. In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 972-6.
43. Uhlir M, Jirsa M, Otcenasek M, Halaska M, Feyereisl J. Photodynamic therapy of benign viral vulvar lesions. *Ceska Gynekol* 2002; 67: 320-3.
44. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 273-9.
45. Bornstein J, Pascal B, Zarfati D, Goldshmid N, Abramovici H. Recombinant human interferon-beta for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 614-21.

46. Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C, Harris JR, McMillan A, Radcliffe KW, et al. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 622-8.
47. Trizna Z, Evans T, Bruce S, Hatch K, Tyring SK. A randomized phase II study comparing four different interferon therapies in patients with recalcitrant condylomata acuminata. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 361-5.
48. Cardamakis EK, Kotoulas IG, Dimopoulos DP, Stathopoulos EN, Michopoulos JT, Tzingounis VA. Comparative study of systemic interferon alfa-2a with oral isotretinoin and oral isotretinoin alone in the treatment of recurrent condylomata accuminata. *Urology* 1995; 45: 857-860.
49. Allen AL, Siegfried EC. What 's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 365 –369.
50. Franco I. Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children. *J Urol* 2000; 164: 1074-1075.
51. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Cidofovir in the treatment of HPV-associated lesions. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 93 –120.
52. Dall' Oglio F, Nasca MR, D'Agata O, Micali G. Adult and paediatric contact immunotherapy with squaric acid dibutylester (SADBE) for recurrent, multiple, resistant, mucocutaneous anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 309-310.
53. Bohle A, Buttner H, Jocham D. Primary treatment of condylomata acuminata with viable bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2001; 165: 834-6.
54. Yu X, Ye Z, Yang W, Deng R. Efficacy of local injection of bacillus calmette-guerin polysaccharide nucleic acid following CO2 laser resection on condyloma acuminatum. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10: 117-8, 121.

55. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DV, Schmidt-Grimminger D, Howell P et al. Placebo-controlled trial of indole-3 - carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 123 –129.
56. Jin L, Qi M, Chen DZ, Anderson A, Yang GY, Arbeit JM, et al. Indole 3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res* 1999; 59: 3991 –3997.
57. Chu NR. Therapeutic vaccination for the treatment of mucosotropic human papillomavirus-associated disease. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 477-86.
58. Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 381-389.
59. Harrison CJ, Jenki L, Voychegovski T, Bernstein DI. Modification of immunological responses and clinical disease during topical R-837 treatment of genital HSV-2 infection. *Antiviral Res* 1988; 10: 209–223.
60. Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992; 52: 3528–3533.
61. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of therapy with an immunomodulator (imikimod, R-837) alone and with acyclovir on genital HSV-2 infection in guinea-pigs when begun after lesion de-velopment. *Antiviral Res* 1993; 20: 45–55.
62. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178: 551–555.
63. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS. Imiquimod. A topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1347-1350.

64. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 571-577.
65. Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis* 1999; 179: 1486-1494.
66. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 230-239.
67. Maitland JE, Maw R. An audit of patients who have received imiquimod cream 5% for the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 268-270.
68. O'Mahony C, Law C, Gollnick HPM, Marini M. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favourably by patients. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 565-570.
69. Wiley DJ, Beutner KR. Genital warts. *Clin Evidence* 2000; 3: 764-74.
70. Skinner RB Jr. Imiquimod. *Dermatol Clin* 2003; 21: 291-300.
71. Ewin DM. Hypnotherapy for warts (*verruca vulgaris*): 41 consecutive cases with 33 cures *Am J Clin Hypn* 1992; 35: 1-10.
72. Tyring S, Conant M, Marini M. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 810-816.
73. Salasche S, Shumack S. A review of imiquimod 5% cream for the treatment of various dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: S1-3.
74. Muzio G, Massone C, Rebora A. Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol*. 2002 ; 12: 347-349.

75. Zamiri M, Gupta G. Plantar warts treated with an immune response modifier: a report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 Suppl 1: 45-47.
76. Housman TS, Jorizzo JL. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(4 Suppl): S217-220.
77. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E, Goos M. Self-administered topical 5 % imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1026-1031.
78. Harwood CA, Perrett CM, Brown VL, Leigh IM, McGregor JM, Proby CM. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuppressed individuals. *Br J Dermatol* 2005; 152: 122-129.
79. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 76-82.
80. Hengge UR, Goos M, Arndt R. Topical treatment of warts and mollusca with imiquimod. *Ann Intern Med* 2000; 132: 95
81. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5 % cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(Suppl 4): S209-211.
82. Stockfleth E, Ulrich C, Salasche SJ, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1498–1502.
83. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two

- phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714-721.
84. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5 % cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807-813.
 85. Peris K, Campione E, Micantonio T, Marulli GC, Fagnoli MC, Chimenti S. Imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial. *Dermatol Surg* 2005; 31: 318-323.
 86. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5 % imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1165-1171.
 87. Ee HL, Yosipovitch G, Chan R, Ong BH. Resolution of vulvitis circumscripta plasmacellularis with topical imiquimod: two case reports. *Br J Dermatol* 2003; 149: 638-641.
 88. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC. Infantile hemangioma clinical resolution with 5 % imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002; 138: 881-884.
 89. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 497-501.
 90. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M, Bieber T, Petrow W. Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod. *Dermatology* 2002; 205: 416-418.
 91. Kuwahara RT, Skinner RB Jr. Granuloma annulare resolved with topical application of imiquimod. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 368-371.

92. Agarwal S, Berth-Jones J. Porokeratosis of Mibelli: Successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2002; 146: 338–339.
93. Dummer R, Urosevic M, Kempf W, Kazakov D, Burg G. Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides. *Dermatology*. 2003; 207: 116-118.
94. Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng T-C, Najjar E- Alvarez E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1847-1851.
95. Arrese J, Paquet P, Claessens N, Pierard-Franchimont C, Pierard G. Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 131–134.
96. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM, Brown DR, Smith M, Owens ML, et al. Treatment of external genital warts in men using 5 % imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226-231.
97. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Broderson JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 757-759.