

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MOLLUSKUM KONTAGİYOZUMLU ÇOCUKLARDA**  
**KRİYOTERAPİ İLE TOPİKAL SALİSİLİK ASİT (%10) VE**  
**5- FLUOROURASİL (%0.5) KOMBİNASYONU**  
**TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ümmü Gülsüm KASTAL**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç. Dr. Sezai ŞAŞMAZ**

**KAHRAMANMARAŞ – 2006**

## ÖNSÖZ

Eğitim sürem boyunca bana ve arkadaşlarıma bilgi ve tecrübelerini aktaran, her zaman sabır ve hoşgörüyle davranan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Sezai Şaşmaz hocama, aynı şekilde bilgi ve becerilerini paylaşmaktan zevk alan, beni ve arkadaşlarımı ders çalışmamız için sürekli motive eden değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özer Arıcan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları rotasyonlarım esnasında bilgilerini paylaştıklarından ve bana gösterdikleri yakın ilgilerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Yrd. Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Doç. Dr. Ömer Faruk Kökoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Uçmak'a,

Eğitimime katkısı bulunan Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Harun Çıralık'a,

Asistanlığım boyunca birlikte gülüp birlikte hüznlendiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Füsün Eser Aksu'ya ve Dr. Hüsniye Önelmiş'e,

Değerli aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümmü Gülsüm Kastal

15/11/2006

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
RESİM ve TABLO LİSTESİ.....	III
ÖZET.....	IV
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MOLLUSKUM KONTAGİYOZUM.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Viral Etyoloji.....	2
2.1.4. Patogenez.....	3
2.1.5. Epidemiyoloji.....	5
2.1.6. Klinik Bulgular.....	5
2.1.7. Tanı.....	7
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.9. Korunma ve Tedavi.....	9
2.2. KRİYOTERAPİ.....	15
2.2.1. Kriyoterapi Tarihçesi.....	15
2.2.2. Kriyobiyojoloji.....	16
2.2.3. Kriyoterapi Ekipmanları.....	17
2.2.4. Kriyoterapi Uygulama Teknikleri.....	18
2.2.5. Kriyoterapinin Avantajları.....	20
2.2.6. Kriyoterapi Endikasyonları.....	20
2.2.7. Kriyoterapi Kontrendikasyonları.....	23
2.2.8. Kriyoterapi Uygulama Sonrası Bakım.....	24
2.2.9. Kriyoterapinin Yan Etki ve Komplikasyonları.....	25

2.2.10. Kriyoterapinin Başarılı Olmasında Etkili Faktörler.....	26
2.2.11. Kriyoterapide Başarısızlık Nedenleri.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

## RESİM VE TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
Resim 1	Molluskum kontagiyozum klinik görünüm	7
Resim 2	Molluskum kontagiyozum histopatolojik görünüm	8
Tablo I	Kriyojen maddeler ve donma dereceleri	17
Tablo II	Kriyoterapi uygulanabilen benign lezyonlar	21
Tablo III	Kriyoterapi uygulanabilen premalign lezyonlar	22
Tablo IV	Kriyoterapi uygulanabilen malign lezyonlar	23
Tablo V	Olguların cinsiyete ve yaş aralığına göre dağılımı	30
Tablo VI	Olguların lokalizasyonlara göre dağılımı	30
Tablo VII	Lezyon sürelerinin, sayılarının ve tedavi sürelerinin olgulara göre dağılımı	31
Tablo VIII	Olguların atopi öyküsüne göre dağılımı	31
Tablo IX	Topikal tedavi kullananlarda gelişen yan etkiler	32
Tablo X	Kriyoterapi uygulanan hastalarda gelişen yan etkiler	32

## ÖZET

Topikal salisilik asit ile 5-fluorourasil molluskum kontagiyozum (MK) tedavisinde kullanılan ilaçlardandır. Literatürde her ikisinin MK tedavisinde kombine kullanımlarına dair bir çalışma yoktur. Kliniğimizde MK'lı çocuk olgulara bu kombinasyon zaman zaman önerilmektedir. Çalışmamızda bu kombinasyonun önerildiği çocuk olgular ile kriyoterapi uygulanan çocuk olgular demografik özellikleri, tedavi başarıları ve yan etkileri yönünden retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda Dermatoloji Polikliniği Nisan 2002-Ağustos 2005 tarihleri arası kayıt defterleri ve hasta dosyaları esas alındı. MK'lı çocuk hastalarımızdan kriyoterapi uyguladıklarımız ile topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonunu önerdiklerimiz seçildi. Kriyoterapi uygulanan 27, bu iki topikal ilacın kombinasyonunu düzenli kullanan 23 çocuk vardı.

Kriyoterapi uygulananlarda ortalama 5.2 haftada, topikal tedavi verilenlerde ise ortalama 7.2 haftada tamamen iyileşme kaydedilmişti. Her iki tedavi şeklinde de etkinlik %100 olarak değerlendirildi. Kriyoterapinin kaydedilen yan etkileri erken dönemde ağrı, eritem, ödem ve hiperpigmentasyon, geç dönemde ise hipopigmentasyon idi. Topikal tedavi sırasında kaydedilen yan etkiler ise erken dönemde eritem, yanma hissi, ağrı, kaşıntı ve erozyon, geç dönemde ise pigmentasyon değişiklikleri idi.

Her iki yöntemin de MK'lı çocuklarda etkili ve güvenli olduğu görülerek çocuk olguların tedavisinde bu iki yöntemin öncelikle tercih edilmesinin daha uygun olacağı düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Molluskum kontagiyozum, topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu, kriyoterapi

## SUMMARY

Both topical salicylic acid and 5-fluorourasil are the medications used for the treatment of molluscum contagiosum (MC). In the literature, there is no study on the treatment of MC with the combination of them. Sometimes we offer this combination to the children with MC in our clinic. In this study, we retrospectively reviewed the patient files and compared the children treated with this combination with those underwent cryotherapy for the demographic characteristics of children, success rate and side effects of this two treatment modalities.

For our study, we used out patient medical records of Dermatology Policlinic from April 2002 to August 2005. On the children patients with MC, we selected the patients underwent cryotherapy alone and those suffered treatment of the combination of topical salicylic acid (10%) and 5-fluorourasil (0.5%). There were 27 patient underwent cryotherapy and 23 patient who treated with the combination of both topical drugs completely.

The mean duration of complete cure was 5.2 weeks in children treated with cryotherapy, and 7.2 weeks in those treated with the application of topical combination. In both therapeutic modalities, effectiveness was 100%. Recorded side effects of cryotherapy were pain, erythema, edema and hyperpigmentation in early period, and hipopigmentation in late period. Children treated with topical therapy suffered from side effects of erythema, burning sensation, pain, itching, erosion in the early period, and pigmentation changes as a late one.

Both methods were found effective and safe for the therapy of children with MC, and as a conclusion, these two methods should be considered primarily for its therapy.

**Key words:** Molluscum contagiosum, topical salicylic acid (10%) and 5-fluorourasil (0.5%) combination, cryotherapy.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Molluskum kontagiозum (MK) Poks virüsler tarafından oluşturulan, deri ve müköz membranları tutan, genellikle kendi kendini sınırlayan viral bir hastalıktır (1,2). Virüs infekte kişilerden direkt temas ve kontamine nesnelere ile bulaşır (3). İnkübasyon periyodu ortalama 2-7 haftadır (4). Normal deri üzerinde keskin sınırlı, genellikle 1-5 mm çapında, deri renginde veya inci tanesi gibi parlak göbekli papüllerle seyrederek. Lezyonların sayısı bir adetten yüzlerceye kadar değişebilir (5,6). MK tedavisinde etkili olduğu bilinen antiviral bir ilaç henüz yoktur. Yaş, immün durum, lezyon sayısı ile yerleşim yeri tedavi seçimini etkileyen faktörlerdir. Az sayıda lezyonu olan immün durumu iyi hastalarda spontan düzelme de beklenebilir. Bununla birlikte spontan düzelme süresi birkaç ay ile birkaç yıl arasında olup hasta ve ailesinin emosyonel stres düzeyi tedavi uygulama kararının alınmasında göz önünde bulundurulur (1,5,7). Günümüze değin MK tedavisinde topikal ve sistemik etkili çeşitli yöntemler kullanılmıştır (8). Cerrahi yöntemler olan küretaj, kriyoterapi ve lazerin yanı sıra sistemik simetidin ve griseofulvin ile topikal kantaridin, podofilin, podofilotoksin, tretinoin, imiquimod, potasyum hidroksit, gümüş nitrat, triklorasetik asit, fenol, salisilik asit ve 5-fluorourasil uygulamaları bunlardan bazılarıdır.

Mevcut tedavi alternatiflerinin hiçbirisi MK için tam olarak ideal değildir. Etkinlikleri zayıf olan topikal ilaçların çoğunun uzun süre kullanılmaları gerekmektedir. Küretaj gibi invazif yöntemler ise kısa sürede etki göstermekle birlikte neden oldukları ağrıdan dolayı çok sayıda lezyonu olan çocuklar için kullanışlı değildirler.

Kliniğimizde MK'lı çocuk hastalarımız için kriyoterapinin yanı sıra etkili olabileceği bilimsel verilerle desteklenen Verrutol® [salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5)] solüsyonu da zaman zaman önermekte ve hasta özellikleri ile tedavi yaklaşım ve başarılarımızı ayrıntılı olarak hasta dosyalarına kaydetmekteyiz. Her iki tedavi yöntemi ile ilgili çocuklarda yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar henüz literatürde yoktur. Tez çalışmamız uygulayageldiğimiz bu tedavi alternatiflerinin ne ölçüde başarılı ve tercih edilebilir olduklarına dair retrospektif bir değerlendirmenin gelecekteki tedavi yaklaşımlarımız açısından yol gösterici olacağı düşüncesiyle gerçekleştirilmiştir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. MOLLUSKUM KONTAGİYOZUM**

#### **2.1.1. Tanım**

Epitelyoma kontagiyozum ve gamzeli siğil de denilen MK; Poks virüslerce oluşturulan, deri ve müköz membranları tutan ve genellikle kendi kendini sınırlayan viral bir hastalıktır (1,2). Dermatolojik hastalıkların %1'ini oluşturan bu hastalık çocuklarda yüz, gövde ve ekstremitelerde yerleşirken erişkinlerde ise genitoanal bölgeye yerleşme eğilimindedir. Cinsel aktif kişiler ve immünsüpresyonu olanlar risk altındadır. İnsidansı genel popülasyonda %1-5 iken HIV enfeksiyonu olanlarda ise %5-18'dir (9,10).

#### **2.1.2. Tarihçe**

MK'yı ilk kez XIX. yüzyılın başlarında Bateman tanımlamış ve adını koymuştur. Julisberg, Wile ve Kingery ise yirminci yüzyılın başlarında lezyonlardan virüsü izole etmişlerdir (3).

#### **2.1.3. Viral Etyoloji**

1841 yılında Handerson ve Paterson molluskum veya Handerson-Paterson denen intrasitoplazmik cisimcikleri tanımlamışlar ve viral etyoloji ise ilk kez 1905'te Julisberg' in lezyonlardan virüsü izole etmesiyle gösterilmiştir (3,11).

MK virüsü (MCV) Poks virüs ailesinden olup geniş çift sarmallı DNA Ortopoks virüslerindedir. Boyutları 200x300x100 nm'dir (12). DNA'sı tuğla görünümündedir. Genom ağırlığı 120-200 megadaltondur (13). Virüs insanları ve primatları infekte eder. Doku kültürü ve yumurtada üretilmemiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda immün yetmezlikli farelere virüs transfer edilerek kültürü yapılmış ve insan derisinde tipik değişikliklerin oluştuğu gözlenmiştir (5). Dört genomik subtipi tanımlanmıştır. Amerika'da genotip 1 ve varyantları MK enfeksiyonlarının %98'inden, genotip 2 ve varyantları ise yaklaşık %2'sinden sorumlu tutulmaktadır. Nadiren tip 3 ve tip 4 sorumlu tutulmaktadır (14,15). MCV tip 2 ve tip 3'e Avrupa'da biraz daha sık rastlanmakla beraber Avustralya'da ve HIV-1'li hastalarda belirgin sık rastlandığı bildirilmektedir. Bir çalışmada HIV-1'le infekte hastalardaki MK enfeksiyonlarının %69'unda tip 2 sorumlu bulunmuştur

(8,16).

Bütün MCV genetik tipleri benzer benign epidermal tümörlere yol açarlar. MCV tip 1 genomunun büyük kısmı tanınmıştır. 163 proteinden 103'ünde VAR (Variola virüs) homologları bulunmaktadır. VAR'daki 83 genden yoksun olan MCV'nin VAR'da olmayan fazladan 59 geni bulunmaktadır. Poks virüsler oldukça antijeniktir ve latens durum oluşturmazlar. Genellikle hücrel ve sistemik seviyede konak yanıtı oluşturacak proteinleri üretirler. MCV epidermis içinde viral büyümeyi ve yaşamı devam ettirecek düzeyde gen setleri içerir. Viral DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli çekirdek gen komponenti ve virionun yapısal elemanları MCV genomunun merkezinde yer alır ve Poks virüsler arasında en sıkı muhafaza MCV'de yer alır.

Poks virüsler ve herpes virüsler hücrel kemokin homologları ve kemokin bağlayıcı protein içerirler. MCV, CC kemokini üretir ki bu kemokin MIP-1  $\alpha/\beta$  (monosit inhibitör protein-1  $\alpha/\beta$ ) ile homologdur ve bu MIP-1 $\alpha$  kemotaksisini, CXC kemotaksisini (iki sistein rezidüleri arasındaki aminoasit), kemokinleri ve CC kemokinlerini (enfeksiyon alanına lökosit migrasyonunu inhibe eden) antagonize eder. Ayrıca MIP-1 bağlayıcı kemokin reseptörü (CCR) 2B ve CCR8 ile de yarışır. CCR2B, HIV-1 dahil birçok viral enfeksiyon için koadezyon molekülüdür. MCV CC kemokini, CCR2B'ye bağlanarak diğer viral ajanların hücreye girişini inhibe eder. CCR8 antagonistleri monosit fonksiyonunu inhibe ederler. MCV ayrıca viral interlökin-18 (IL-18) bağlayıcı protein salgılar. Bu protein IL-18'e bağlanır ve IL-18 ilişkili interferon (INF) gama üretimini inhibe eder. Sonuç olarak sitotoksik T lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin yayılımı için gereken sitokin paternini üreten Th1 hücrelerinin üretimi inhibe olur. MCV tarafından epidermal büyüme faktörü benzeri sekretuar proteinler üretilir. Bu proteinler enfeksiyon bölgelerindeki artmış epidermal geçiş zamanını açıklamaktadır. Viral subtiplerdeki büyüme faktörü benzeri sekretuar proteinler arasındaki çeşitlilik ile konak faktörleri arasındaki çeşitlilik HIV-1 hastalarında görülen dev ve verrüköz lezyonları açıklamaktadır (8,15,17-19).

#### **2.1.4. Patogenez**

Poks virüsler dermatolojik hastalığa neden olduğu bilinen en büyük virüslerdir. Çiçek virüsü gibi yalnızca insanlarda görülür. Human papilloma virüs (HPV) ve Herpes simpleks virüs'den (HSV) farklı olarak latensinin olduğuna dair bir kanıt yoktur (8). Virüs enfekte kişilerden direkt temas ve kontamine nesnelere (sıklıkla ortak

havlu, banyo süngeri, kıyafet kullanımı) ile bulaşır. Erişkinlerde cinsel temasla bulaşma ön plandadır. Okul yüzme havuzları ve Türk hamamı gibi ıslak nemli ortamlar bulaştırıcılığı artırır. Güzellik salonlarından ve dövme araçları ile de bulaştığı rapor edilmiştir (3,20,21).

İnfeksiyon çoğunlukla deri yüzeyinde, nadiren mukozal yüzeyde ve gözde oluşur. MCV'nin özel olarak foliküler epitel afinitesi var gibi görünmektedir ki bu da mukozal yüzeylerde neden bu kadar nadir görüldüğünü açıklayabilir. Hücreye nasıl girdiği tam olarak açıklanamasa da kemokin reseptörlerinin bunda rol oynadığı düşünülmektedir (8,22). İnkübasyon periyodu ortalama 2-7 hafta olup 6 aya kadar uzayabilir (4).

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Lezyonlu derinin bazal tabakasındaki hücre bölünme hızı normal deriye göre iki kat artmıştır. Hücre proliferasyonundaki bu artışın virüsün epidermal büyüme faktörüne benzer sekretuar proteinler üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir (19,23). Epidermin Malpighi ve granüler tabakalarındaki hücrelere giren virüs bu hücrelerin sitoplazmasında sürekli olarak çoğalır. İnfekte hücreler yüzeye doğru diğer hücrelere göre çok daha hızlı bir şekilde ilerler. Hücresel proliferasyon sonucu epidermiste lobüllü bir yapı oluşur. Bu lobüllü yapılar papillaya bası yaparlar ve bu bası sonucu papillalar lobüller arasında fibröz bir bant görünümü alarak tepesi yukarıya dönük armuta benzerler. Bazal tabaka sağlam kalır. İnfekte hücrelerin yüzeye doğru göçü sırasında intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşmaya başlar. Molluskum cisimcikleri denen bu inklüzyon cisimcikleri viral partiküllerden oluşur. Bunlar infekte hücre içinde nukleusu bir kenara itecek ve hücreyi dolduracak boyutlara ulaşır. Sonuçta infekte hücre tamamen parçalanır. Parçalanma sonucunda Molluskum cisimcikleri 25 µm çapa ulaşan geniş hyalen cisimcikleri meydana getirir ve bunlar lezyonun merkezindeki krateri oluştururlar.

Dermiste inflamatuvar değişiklikler yoktur ya da hafiftir. Lezyonun süresi uzarsa kronik granümatöz infiltrat oluşabilir. Bunun papülün içeriğinin dermise boşalması ile oluştuğu gösterilmiştir (5,23).

MK hastalarının %60-80'inde spesifik antikorlar bulunmuşsa da, lezyonların gerilemesinde hümmoral immüitenin rolü açıklanamamıştır (5).

### **2.1.5. Epidemiyoloji**

MK klinikte görülen dermatolojik hastalıkların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. İnsidansı değişik oranlarda bildirilmektedir. Bunda çoğu hastanın asemptomatik olması, lezyonların genelde vücudun kapalı olan yerlerinde yerleşmesi ve infeksiyonun kendiliğinden geçme potansiyelinin rolü vardır (1,24).

MK infeksiyonu sıklıkla 1-5 yaş arası çocuklarda görülür. Bir yaştan altında anneden geçen antikorların etkisiyle ve uzun süren inkübasyon periyodu nedeniyle nadirdir. Hastalık dünyanın her yerinde görülmekle birlikte tropikal ve subtropikal iklimlerde daha yaygındır. Çocukların ince giyindiği, birbirleriyle yakın temasta bulunduğu, kişisel temizliğin kötü olduğu sıcak ülkelerde sık görülür (1,5). Yeni Gine'de 10 yaş altı çocuklarda görülme sıklığı %6 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise çocuklarda görülme sıklığının %5'den az olduğu tahmin edilmektedir. Bir epidemiyolojik çalışmada çocuklarda insidans %20 olarak saptanmıştır. Soğuk iklimlerde erişkin dönemde daha sıktır (5,25,26).

MK'nın çocukluk çağında iki cinsi de eşit oranda tuttuğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bölgelere ve yıllara göre değişiklik gösterebilmektedir (12).

İnfeksiyon 1960'lardan bu yana gençlerde giderek artmış ve en yüksek insidansını 15-29 yaşları arasında göstermiştir. Cinsel aktif bireylerde ve immünsüprese hastalarda giderek daha yüksek oranda görülmektedir. HIV/AIDS infeksiyonlu hastaları da kapsayan immünsüprese hastalar, konjenital immünyetmezlikli hastalar, transplantasyon hastaları, glukokortikoidler ve/veya diğer immünsüpresif tedavileri gören hastalar ile atopik dermatitli hastalarda MK daha yüksek sıklıkta, daha şiddetli ve daha dirençlidir. HIV infeksiyonlu hastalarda insidans %5-18 olarak bildirilmiştir. AIDS hastalarında ise CD4 sayısı 100/ml'ün altına indiğinde insidansın %30'a çıktığı bildirilmektedir (9,10,27).

Genital, perineal ve çevre deride lezyonu olan erişkinlerde öncelikle cinsel temasla geçiş düşünülmeli, çocuk yaş grubunda ise cinsel istismar araştırılmalıdır. Çocuklarda genital lezyonların sıklıkla otoinokülasyonla bulaştığı kabul edilmektedir (28).

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

Primer MK lezyonları normal deri üzerinde yerleşmiş, keskin sınırlı, genellikle 1-5 mm çapında, deri renginde veya inci tanesi gibi parlak, göbeklenme gösteren papüllerdir (Resim 1). Bunlar tek tek, grup halinde veya lineer bir şekilde (psödo-

köbner) görülebilirler. Sayıları bir adetten yüzlerceye kadar değişebilir. Bazı lezyonlar 3 cm çapa kadar ulaşabilir. Bazen çok sayıda küçük papül birleşip plak oluşturur (agmine form). Bazen de lezyonlar boynuz şeklinde küçük uzantılar içerebilir (molluskum kontagiyozum korniatum) (5,6,23,29,30).

Lezyonlar çocuklarda en sık gövde ve ekstremitelerde, erişkinlerde ise karnın alt kısmı, uyluklar, pubik ve genital bölgelerde yerleşir. Nadiren oral mukoza, göz kapağı, konjunktiva, el içleri, ayak tabanları, dudak, bukkal mukoza, sert damak, retro-molar bölge ve dil de etkilenebilmektedir. Göz kapağı kenarındaki lezyonlar konjunktivit veya yüzeysel noktasal keratite neden olabilir. (5,11,12).

Molluskum papülünün ortasında göbeklenme mevcut olup peynirimsi bir materyal içermektedir. Yumuşak veya kauçuk kıvamında olabilen lezyonlar dermis içerisine boşalırsa ciddi inflamatuvar reaksiyon ve abse gelişebilir (1).

Molluskum infeksiyonunda hümorale immünitenin rolü bilinmemekle beraber birçok hastada viral antijenlere karşı immünglobülin G (IgG) antikorları gösterilmiştir. Hücresele immünitenin lezyonların vücuda dağılmasında önemli rolü belirtilmiştir. Lezyonları yaygın olan çocuklarda atopik dermatit, erişkinlerde ise HIV infeksiyonu düşünülmelidir. Ayrıca tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'yı baskılayan ilaçların ve metotreksatin kullanımından sonra çok sayıda molluskum lezyonu geliştiği bildirilmektedir (1).

AIDS, lösemi veya diğer immün yetmezliği olanların yanı sıra sitostatik veya kortikosteroid tedavisi alanlarda lezyonlar büyük boyutlara ve/veya yüzlerle ifade edilebilecek kadar çok sayıya erişebilir ve özellikle de yüze yerleşirler. Kronik dermatit veya atopik dermatiti olan hastalarda kortikosteroidler ile tedavi edilen deri bölgelerinde bölgesel immün yetmezliğe bağlı yüzlerce lezyon gelişebilir. Otonokülasyonla virüs vücudun değişik yerlerine yayılabilir (1).

Molluskum infeksiyonunda sistemik bulgular gözlenmez. Lezyonların %10'unun çevresinde molluskum dermatiti denilen ekzematize bir reaksiyon gelişebilir. Nadiren bazı hastalar kaşıntı, ağrı ve duyarlılıktan bahsederler (31,32).

HIV-1 pozitif hastalarda lezyonlar hem histolojik hem de klinik yönden atipik olabilir; verrüköz veya hiperkeratotik lezyonlar görülebilir. HIV hastalarında %5-18 olan MK sıklığı AIDS hastalarında %10-30 olarak bildirilmektedir. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, yanaklar, boyun, göz kapakları ve genital bölgede yerleşir. Yardımcı T hücre sayısı 50'nin altına düşünce tedaviye oldukça dirençli oral ve genital mukoza lezyonları oluşabilir (9,10,27). Molluskum infeksiyonu genellikle 6-9

ay içinde kendiliğinden geriler ise de bazen bu süre 3-4 yıla kadar uzayabilir. Soliter lezyonların 5 yıla kadar kalabildiği gösterilmiştir (5).

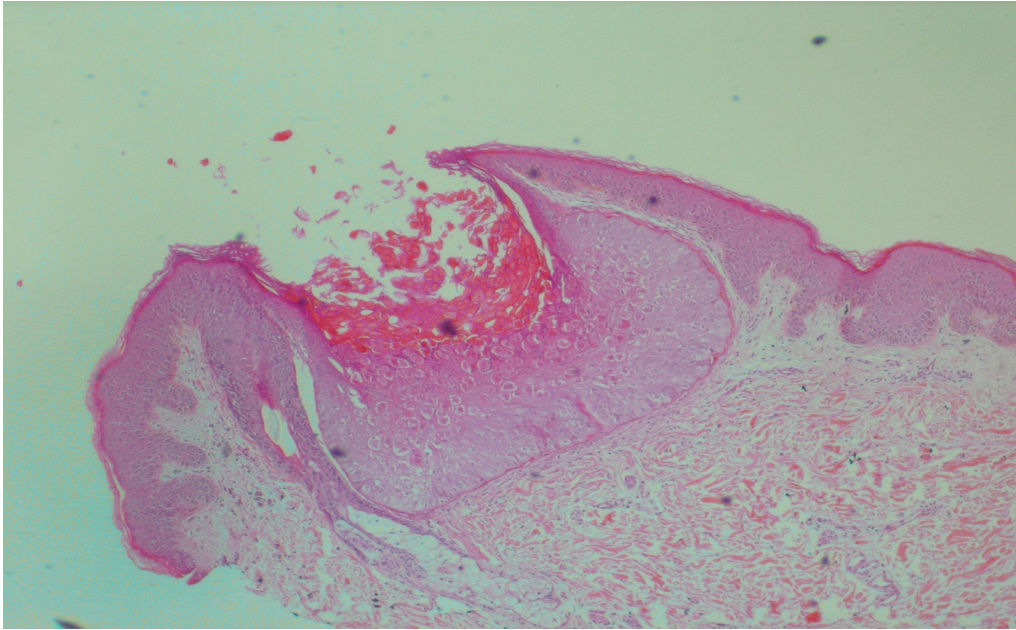


**Resim 1. Molluskum kontagiyozum klinik görünüm;** Olgularımızdan birisinde sırtta çok sayıda, keskin sınırlı, deri renginde parlak ve göbeklenme gösteren MK papülleri.

### 2.1.7. Tanı

Tanı için klinik bulgular genellikle yeterlidir. Normal deri üzerinde ortası göbekli tek tek veya gruplar halinde papüllerin görülmesi halinde tanıyı koymak kolaydır. Lezyonların üzerine etil klorür veya sıvı azot sprey sıkıldığında göbeklenme gösteren yerdeki tıkaç daha kolay görünür hale gelir (5,6,23). Klinik olarak tanıdan şüphelenildiğinde Tzanck preparatı hazırlanabilir. Mikroskopik incelemede molluskum cisimcikleri denilen çok sayıda mor renkli ovoid intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülür. Histolojik olarak ise epidermal hiperplazi ve klinikte lezyonun ortasındaki çukuru gösteren invajinasyon görülür. Bu alanda hematoxilen-eozin ile başlangıçta eozinofilik ve sonra bazofilik boyanan viral inklüzyon cisimcikleri olarak bilinen molluskum cisimcikleri (virüs partiküllerinin olduğu keratinositler) görülür (1,28). Ayrıca virüs partikülleri elektron mikroskopisi ile gösterilebilir. AIDS hastalarında normal deride virüs partiküllerinin gösterilmesi latent infeksiyon açısından önemlidir. Molluskum lezyonu olan

epidermis bölgesindeki anormal keratinizasyon filagrin, lorikrin, Ted-H-1 antijen, involukrin, sistatin A ve CD95 ligand'a karşı gelişen antikorlarla gösterilir. Konak savunmasında hücre bağlantılı immünite önemlidir (31). Virüs doku kültüründe çoğaltılamamaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu, hücre içi hibridizasyon, floresan antikor tekniği ile MCV antijeni tespit edilebilmekte ise de bu yöntemler pratikte tanı için kullanılmamaktadırlar (5,12). Tanı için nadiren gereken biyopsi özellikle tek ve büyük lezyonlarda yapılır. Histopatolojisi çok tipik olup, akantotik epiderminin normal kalınlığı yaklaşık olarak 6 kat artmıştır. Bazal hücreler daha büyüktür ve yoğun granüler nükleusları vardır. Bazal keratinositler genişlemiştir ve koyu mor görünümündedirler (molluskum hücresi). Stratum spinosum tabakasında hücrelerde çok sayıda viral partikül içeren feulgen-pozitif intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri saptanabilir (12). MK'lı bir olgudan alınan biyopsiye ait histopatolojik bir kesit Resim 2'de verilmiştir.



**Resim 2. Molluskum kontagiyozum histopatolojik görünüm;** Santral umblikasyonlu, lobüle, epidermisten dermise doğru büyüme paterni gösteren epitelyal hiperplazi ile karakterize MK papülü (H-E X 40).

### **2.1.8. Ayırıcı tanı**

MK, tek lezyonu olan hastalarda verruka vulgaris, sebase hiperplazi, dermal nevüs, yüzün fibröz papülü, juvenil ksantogranülom, keratoakantoma, Spitz nevus, trikoepitelyoma, kriptokok infeksiyonu veya bazal hücreli karsinoma ile karışabilir. Çok sayıda lezyonu olan hastalarda ise milyum, hidrokistoma, granuloma annulare, molluskum fibrozum, siringoma, liken planus, varisella, verruka, folikülit, furonküloz ve keratozis pilaris ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Genellikle HIV infeksiyonu olan hastalarda görülen dev molluskum lezyonları da skuamöz hücreli karsinoma ve keratoakantoma ile karışabilir (1,7,23,28).

Göz kapağı üzerinde yerleşen infekte lezyonları şalazyon, göz kapağı absesi ve yabancı cisim granülomundan ayırmak gerekebilir (33). Genital bölge lezyonları ise özellikle kondiloma akuminata ve kondiloma lata ile ayırt edilmelidir (34).

HIV/AIDS hastalarında derin fungal infeksiyon, kriptokokozis, penisilliozis, histoplazmozis ve koksidiomikozis ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir (28,35).

### **2.1.9. Korunma ve Tedavi**

Molluskum infeksiyonu, bulaşıcı viral bir hastalık olduğundan otoinokülasyonu önlemek bakımından hasta ve ailesi bilgilendirilmelidir. Hastaya yumuşak ve kokulandırılmamış sabunlarla yıkanması, ılık suyla kısa süreli banyo yapması, hipoallerjenik nemlendiriciler kullanıp irritasyon yapmayan pamuklu kıyafetler giymesi tavsiye edilmeli, özellikle atopik kişilere yayılmayı önlemek bakımından kaşınmaması tembihlenmelidir. İnfeksiyonun başka kişilere bulaşmaması için ortak banyo, yüzme havuzu ve ortak eşya kullanımından kaçınılmalıdır (21,24).

Erişkinlerde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarda olduğu gibi MK'dan da korunmanın en etkin yolu hastalıksız tek cinsel eş seçimidir. İlişki öncesi ve sırasında kullanılan lateks kondomlar bulaşmayı kısmi olarak önleyebilir. Önemli olan deriden deriyeye temasın engellenmesidir. Lezyonlar kaybolana kadar temastan uzak durulmalıdır. MK'lı cinsel aktif kişilerde mutlaka HIV, sifiliz ve gonore gibi diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar da araştırılmalıdır (32,36).

Amerika Birleşik Devletleri'nde atopik dermatitli hastalarda görülen MK insidansının giderek artış gösterdiği ve hesaplanan tahmini insidansın %17.2 olduğu bildirilmektedir. Atopik dermatiti de olan MK hastalarında lezyon sayısı ve skar bırakma riski de artmaktadır (37). Bu hastalarda kaşıntı, atopik semptomlar ve inflamasyon varsa bunlara yönelik tedavi mutlaka verilmelidir. Antihistaminikler ve



topikal kortikosteroidler genelde faydalıdır.

Rezolüsyon sırasında molluskum lezyonlarında hafif derecede eritem ve irritasyonla karakterize inflamatuvar yanıt oluşabilir. Bu klinik gösterge aktif enfeksiyona karşı oluşan hücresel immün yanıtın göstergesidir ve lezyonların geçmesini hızlandırır. Bu durum enfeksiyonla karıştırılmamalıdır (5,7). Süperenfeksiyon genelde püstüler yapıdadır. Yapılan bir çalışmada 578 MK lezyonu histolojisinden 65'inde abse görünümü saptandığı ve bunların infekte kist tedavisine (ılık kompres, gerektiğinde drenaj, oral/topikal antibiyotik) iyi yanıt verdikleri bildirilmektedir (38).

MK'ya etkili spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Uygun tedavinin seçiminde hastanın yaşı ve immün durumu ile beraber lezyonların sayı ve lokalizasyonu göz önünde bulundurulur. Az sayıda lezyonu olan immün durumu iyi hastalarda spontan rezolüsyon için beklenebilir. Spontan rezolüsyon süresi birkaç ay ile birkaç yıl arasında belirtilmiş olup hasta ve ailesinin emosyonel stresi tedavinin planlanmasında göz önünde bulundurulur (1,5,7).

Lezyonların semptomatik olması, ekzema ile birliktelik göstermesi, 2 aydan uzun süreli olması, çok sayıda lezyon bulunması ve yeni lezyon çıkışının sürmesi durumlarında otoinokülasyon ve bulaşmayı engellemek için tedavi uygulanmalıdır (11). Günümüze değin kullanılan çeşitli topikal ve sistemik tedavi alternatifleri destrüktif, sitotoksik, antiviral ve immünmodülatuvar etkilerle fayda sağlamaktadırlar (8).

Bu tedavi alternatiflerinden bazılarını aşağıda değinilmiştir:

**Küretaj:** Tek ve büyük lezyonlu hastalar genellikle topikal tedaviye iyi yanıt vermezler. Bu olgularda küretaj uygun bir seçenek olabilir. Erişkinlerde lokal anestezi gerektirmezken çocuklarda lokal anestetik olan EMLA® krem (lidokain/prilokain) uygulandıktan 60 dk sonra tek seans küretaj ile lezyonlar kolayca çıkartılabilir (7).

**Kantaridin:** Kantaridin MCV ile infekte keratinositlerde epidermal bül ve destrüksiyon oluşumuna neden olur. Yaklaşık 1990'lardan bu yana bilinmesine rağmen FDA (Food and Drug Administration) tarafından henüz onaylanmamıştır. Kantaridin uygulamasının doktor tarafından yapılması gerekmekte olup; %0.7 ve %0.9'luk solüsyonlardan her bir lezyona normal cilt korunarak aplikatörle uygulama yapılır (7,39). Ardından 1-4 saat sonra ailesi tarafından sabunlu su ile yıkanır ve uygulama 2-4 haftada bir tekrarlanır. İşlem sırasında geçici yanma, ağrı, eritem ve

kaşıntı oluşabilir. Sekonder infeksiyon oluşumu ise beklenmez. Uygulama yerinde bül oluşur ve skar bırakmadan geçer (40). Kantaridin yüksek etkinliğe sahip ise de belirgin bül oluşumu ve post-inflamatuvar diskolorasyon nadiren skar oluşumu ile sonuçlanabilir. Yaygın ve büyük bül oluşturabileceğinden yüz ve genital bölgede kullanımı tavsiye edilmez (7).

MK'lı 300 çocuk hastada kantaridin ile yapılan bir çalışmada ortalama iki tedaviden sonra hastaların %90'ında tamamen düzelme olduğu ve herhangi bir komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir. Ailelerin %95'i tekrar bu tedaviyi seçebileceklerini söylemişlerdir (41).

**Podofilin:** %25'lik podofilin solüsyonu bir diğer uzun süreli tedavi seçeneğidir. Keratolitik bir ajan olan podofilin mikrotübül formasyonunu inhibe eder ve böylelikle mitozu durdurur. Çoğunlukla genital siğil tedavisinde kullanılmaktadır.

Her bir lezyona etraftaki normal cildi koruyarak (vazelin sürülebilir) uygulama yapılır ve 1-6 saat sonra yıkanır. Haftada bir olmak üzere 4 hafta boyunca uygulama yapılmalıdır. Yüz ve diğer hassas cilt bölgelerinde belirgin iritasyon yapabileceğinden bu bölgelerde kullanılmamalıdır. Toksisitesi yüksek ve etkisi az olduğu için pek tercih edilmemektedir (7).

**Podofilotoksin:** Podofilin reçinesinin aktif formudur. Podofilinden daha az toksiktir (1). Bir çalışmada 24 hastaya %0.5 podofilotoksin solüsyondan günlük uygulandığında hafif iritasyon dışında bir yan etki oluşmadığı ve 15'den daha az bir uygulama ile tamamen düzelme görüldüğü bildirilmiştir (42).

**Tretinoin:** Muhtemelen lokal inflamatuvar yanıtı uyarak etki gösteren tretinoin küçük ve çok sayıda lezyonların tedavisinde günde 1-2 kez ve 2-3 ay boyunca düzenli kullanım gerektirir. Yüz ve diğer hassas bölgelerin tedavisinde güvenle kullanılır. Lokal iritasyon, kuruluk ve fotosensitivite sık görülen yan etkileridir ve bunlar genelde iyi tolere edilirler. Çok etkili bir tedavi yöntemi değildir. Kontrollü klinik çalışmalar henüz bulunmamaktadır (7).

**Imiquimod:** %5 imiquimod krem erişkinlerde genital ve perianal verrukalarda kullanılan immün cevabı modifiye eden bir ajandır. Antiviral ve antitümör etkinlikleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. INF- $\alpha$ , IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- $\alpha$ 'yı indükler. Son yıllarda çocuklarda MK tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca genital bölge dışı papilloma virüs infeksiyonlarında, aktinik keratoz, bazal hücreli karsinoma, squamöz hücreli karsinoma, Bowen hastalığı ve vulvar intra-epitelyal neoplazide de kullanıldığına

dair yayınlar bulunmaktadır (43,44).

Imiquimod krem her bir lezyona hasta yakınları tarafından haftada üç kez gece uygulanır ve sabah yıkanır. Tedavi 4-12 hafta sürebilir. Yan etki olarak hafif ağrı, eritem ve uygulama yerinde yanma gözlenebilir (7).

Çok sayıda lezyonu olan 12 çocuk olguda kliniğimizde yapılan bir çalışmada 16 hafta boyunca haftada üç kez imiquimod krem (Aldara®) uygulandığında hastaların %58.3'ünde tüm lezyonların tamamen geçtiği, en sık görülen yan etkilerin ise eritem, kaşıntı, ağrı ve yanma hissi olduğu saptanmıştır (45).

Çok sayıda lezyonlu 23 çocukta yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada da 12 hafta boyunca haftada üç kez imiquimod krem uygulanan hastaların %67'sinin lezyonlarında kısmi düzelme saptanırken, plasebo ile tedavi edilenlerde ise kısmi düzelmelerin %18 olarak gözlemlendiği rapor edilmiştir (46).

**Potasyum Hidroksit:** MK'da %10'luk solüsyonu kullanılmakta olan potasyum hidroksitin kostik etkisinden yararlanır. Bir çalışmada 35 çocuğa günde iki kez 30 gün boyunca uygulandığında 32'sinde tamamen düzelme olduğu bildirilmiştir. Güvenli, etkili, ucuz ve çocuklarda invazif olmayan alternatif bir tedavi yöntemi olarak görülebilir (47).

**Gümüş Nitrat:** %40 gümüş nitrat, %2 lidokain jelin ardından uygulanır. Bir uygulama ile %70, üç uygulama ile %97.7 düzelme bildirilmiştir. Ağrı ve irritasyon yapabilir (48).

**Triklorasetik Asit:** %25-50'lik (ortalama %35) solüsyonları iki haftada bir peeling şeklinde uygulanır. Özellikle HIV(+) yaygın MK'lı hastalara uygulanır. Lokal irritasyon, ağrı ve skar yapabilir (40).

**Fenol:** Çok ağrılı bir yöntemdir. %10-20'lik sulandırılmış formları daha iyi tolere edilir. Ancak bu sulandırma etkinliğini azaltır (5).

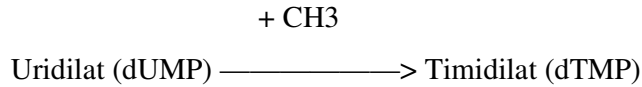
**Salisilik Asit ve Laktik Asit:** Keratolitik etkileri vardır. Kutanöz verrü tedavisinde iyi tolere edilirler (7). Lezyon üzerine sürüldüklerinde kimyasal soyma işlemi ile etki ettikleri düşünülmektedir. MK tedavisinde değişik konsantrasyonlarda kullanılmışlardır (24). %12 salisilik asit ve %4 laktik asit bileşimi (Salatac® jel) ile yapılan randomize, prospektif kontrollü bir çalışmada 37 çocuğun 13'ünün yanma hissinden dolayı tedaviyi bıraktığı, haftada bir veya iki kez uygulama ile 24 çocuğun 21'inde (%87.5) tam düzelme olduğu, bu sonucun ise plaseboya göre belirgin iyi bir oran olduğu rapor edilmiştir (49).

Povidon iodin (%10) ve salisilik asit (%50) ile yapılan bir çalışmada lezyon

üzerine günlük %10 povidon iodin sürülüp kuruduktan sonra %50 salisilik asit flaster yapıştırılarak eritem olunca sadece povidon iodin ile devam edilmiş ve bu uygulama lezyonlar geçene kadar 1-5 kez tekrarlandığında ortalama 26 gün sonra tüm lezyonların geçtiği bildirilmiştir. Sadece %10 povidon iodin verilen hastaların %60'ının, %50 salisilik asit flaster verilenlerin de %70'inin düzeldiği rapor edilmiştir. Ağrılı olmaması, az sıklıkta infeksiyon oluşturması, ucuz ve ekipman gerektirmemesi yönüyle çok sayıda lezyonu olan çocuk hastalarda bu yöntem etkili bir tedavi alternatifi olarak kabul edilmiştir (50).

Bir diğer çalışmada ise %5 sodyum nitrit %5 salisilik asitle kombine kullanılıp sadece %5 salisilik asitle kıyaslanmıştır. Kombine kullanımda başarı oranı %75 iken sadece salisilik asit kullanımında %21 bulunmuştur. Yan etki olarak ciltte boyanma ve irritasyon rapor edilmiştir (51).

**Fluorourasil (5-fluorourasil) :** Fluorlanmış bir pirimidin analogudur. Oral yolla bazı tümör türlerinde hücrelerin, normal pirimidin bazı olan urasilin normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullanıldığının gözlenmesi üzerine sentez edilmiş bir ilaçtır. Vücutta önce fluorouridilata ve daha sonra bir dezoksinukleotid olan fluorodezoksiuridilata (5-fluoro-2'-dezoksiuridin 5'-monofosfat yani FdUMP'ye) dönüştürüldükten sonra etkinlik kazanır. Bu aktif metabolit folatlı kofaktör olan N5-10-metilentetrafolat ile birlikte timidilat sentetaz ile üçlü kompleks yaparak birleşir ve onu inhibe eder. Bu enzimin katalize ettiği aşağıdaki reaksiyon böylece engellenmiş olur:



Timidilat (timinin dezoksiribotidi) oluşması azalınca hücrede timin sentezi bozulmuş olur ve DNA sentezi duraklar. Fluorourasil, diğer bir mekanizma ile de sitotoksik etki yapar, RNA yapısına katılır ve protein sentezini bozar.

Fluorourasilin sistemik formu çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (52). Topikal formu ise %0.5-1-2-5'lik konsantrasyonlardadır (53,54). Direkt olarak DNA veya RNA tarafından absorbe edilip hücre fonksiyonlarını değiştirip apoptozise yol açar, timidilat sentetazı bloke ederek DNA sentezini inhibe eder ve hasarlı hücreleri yıkıma uğratar. Topikal fluorourasil belirgin şekilde hızlı çoğalan hücrelere etki eder. Böylelikle normal keratinositlere etkisi az olur (55). Topikal fluorourasilin aktinik keratoz, bazal ve squamöz hücreli

karsinoma, keratoakantoma, kutanöz verrü, nasır, epidermal nevüs ve MK hastalıklarında kullanılabildiği bildirilmektedir (1,7,8,55-57). Lokal yan etkileri yanma hissi, kabuklanma, allerjik kontakt dermatit, erozyon, eritem, hiperpigmentasyon, irritasyon, ağrı, fotosensitivite, kaşıntı, skar oluşumu, döküntü ve ülserasyon şeklindedir. Müköz membranlara sürülmemeli, hipersensitivitesi olanlarda ve teratojenite riski nedeniyle hamilelerde kullanılmamalıdır (55). Dihidropirimidin hidrojenaz enzim eksikliğinde sistemik toksik etkiler gelişeceğinden dolayı kullanılmamalıdır (58).

Diğer konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında %0.5'lik formun daha az sistemik absorpsiyona uğradığından daha az sistemik toksisite riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda daha az iritan olup daha iyi tolere edilmektedir (55).

**Pulsed-dye-lazer :** Bir prospektif çalışmada 585 nm pulsed-dye lazer ile tek bir seansta 88 lezyonun 87'sinin gerilediği (59), bir diğer geniş retrospektif çalışmada ise erişkin ve çocuklardan oluşan 43 hastada 585 nm pulsed-dye lazer ile 1-2 seansta tüm lezyonların gerilediği rapor edilmiştir. Komplikasyon rapor edilmemesine karşın hastaların yaklaşık %65'inde yeni lezyon çıkışı olduğu gözlenmiştir (60).

Bu yöntem MK'da hızlı rezolüsyon sağlamakla beraber yüksek maliyeti ve özel ekipman gerektirmesi başlıca dezavantajlarıdır. Yine de dirençli lezyonu olan hastalar için iyi bir seçenek olabileceği düşünülebilir. Genellikle iyi tolere edilir. Minimal ağrı, geçici hiperpigmentasyon ve küçük skar riski mevcuttur (7).

**Simetidin:** Bir H<sub>2</sub> antihistaminik olan simetidin T süpresör hücreleri baskılamakta ve lenfosit proliferasyonunu arttırmaktadır. Kontrolsüz bir çalışmada 13 çocuk hastaya, 2 ay boyunca günde 40 mg verildiğinde 9'unda iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu sonucun başka kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (1,61).

**Diğer Tedaviler:** Griseofulvin oral antifungal ajandır. MK'da etkili olduğu bildirilmişse de bu etki kontrollü çalışmalarla gösterilememiştir.

İmmünsüpresyonu olan hastalarda molluskum infeksiyonunu tedavi etmek oldukça zordur. AIDS hastalarında topikal veya intravenöz cidofovir, intralezyonel streptokokal antijen OK-432 ve intralezyonel INF- $\alpha$  ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu deneysel tedavilerin direkt antiviral etki ile veya inflamatuvar yanıtı uyarak etkili olduğu düşünülmektedir (1,7).

Ailelerin uyguladığı doğal bir tedavi alternatifi de sarımsaktır. Kokusuna katlanabilenlerde bir diş sarımsağı ikiye bölüp molluskum veya verrülerin üzerine

geceleeri koyup üzeri flasterle kapatıldığında 3-4 hafta içinde sonuç alındığı bildirilmiştir. Sarımsağın bu etkisinin irritasyon, bül oluşumu, spesifik antiviral etki ve endotelial hücrelerden lokal nitrik oksid salınımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (24,62).

## **2.2. KRİYOTERAPİ**

Kriyoterapi, doku üzerinde dondurucu ısılarda etki oluşturarak birçok benign, premalign ve malign lezyonların tedavisinde kullanılan etkili bir tekniktir. Daha çok destrüktif olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılır. Çoğu yazar kriyocerrahi terimini tercih eder. Kriyocerrahi dermatolojinin yanı sıra oftalmoloji, jinekoloji, beyin cerrahisi, kardiyoloji ve onkolojide de yaygın olarak kullanılır (63,64).

### **2.2.1. Kriyoterapi Tarihçesi**

Tedavi amaçlı soğuk uygulaması çok eski çağlara kadar uzanmaktadır. M.Ö. 2500 yılında Mısırlılar yaralanmalarda ve inflamasyonların tedavisinde soğuk uygulamasını başarı ile kullanmışlardır. Dewar 1892'de gazların depolanabildiği vakum tanklarını keşfetmiştir. Likid hava (-190°C) ile ilk klinik uygulama New York'lu doktor Campbell White tarafından yapılmıştır. İkinci dünya savaşı sırasında likid nitrojen kullanılmaya başlanmıştır; Dr. Ray Allington likid nitrojeni pamuk uçlu aplikatörlerle çeşitli neoplastik olmayan lezyonların tedavisinde kullanmıştır. Cooper likid nitrojen kullanan bir aparatı dizayn etmiştir.

Setrag Zacarian 1967'de elle tutulan kendinden basınçlı bir alet geliştirmiştir. Daha sonra bu alet modifiye edilmiş ve elle tutulan spreyli aletler geliştirilmiştir. Böylelikle kriyoterapi son yıllarda benign ve malign lezyonların tedavisinde kullanılan iyi tanımlanmış bir tedavi aracı haline gelmiştir (65).

### 2.2.2. Kriyobioloji

Kriyocerrahinin amacı lezyonun tipine ve hacmine bağılı olarak selektif doku nekrozunun oluşturulmasıdır. Dokuların donmaya karşı hasarlanmaları farklı dereceldedir. Bu hasarlanma oranı dokunun yapısına, su içeriğine, damarlanmasına ve soğutucu ajanın niteliğine bağılıdır.

Kriyocerrahi sırasında dokularda oluşan biyolojik süreçler dört aşamadan oluşmaktadır:

1. Hücre içi ve dışı buz oluşumu
2. Vasküler faz
3. İmmünolojik faz
4. Tamir fazı

Kriyoterapi uygulaması esnasında oluşan hasar temel olarak donmanın hücrelerde oluşturduğu direkt etki ile çözünmenin oluşturduğu vasküler staza bağılıdır. Yavaş donma hücre dışı, hızlı donma ise hücre içi buz oluşumuna yol açar. Yavaş çözünme esnasında dokularda elektrolit ve kimyasal madde artışı görülür. Hızlı donma ve yavaş erime siklusu teknik açıdan en etkili olanıdır.

Kriyoterapi diğer cerrahi yöntemlerden farklı olarak dokularda immünolojik değişikliklere de yol açar. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Langerhans hücrelerinde azalma, bu hücrelerin dendrit uzantılarında kısalma ve santral cisimlerinde şekil değişikliği gözlenmiştir (64,66).

Likid nitrojen ile yapılan etkili bir kriyoterapi işleminden sonra dokuda birkaç dakika süren donma fazı (sprey uygulaması ile buz topu oluşumu) oluşur. Ardından 5-7 dakika süren erime fazı görülür. Kişiden kişiye değişen şiddette eritem ve ödem gelişir. Ödem giderek artar ve bül oluşumu gözlenir. Bununla beraber iyi sınırlı bir nekroz başlar. Nekroz alanının iyice sınırlanması ve krutun ayrılması hastaya ve lezyona göre haftalar sürebilir. Bu dönem içinde oluşan erozyon ya da ülserasyon üzerinde bir akıntı vardır. Bu akıntı seröz, hemorajik veya pürülan karakterde olabilir. Zaman içinde krut oluşumu başlar ve kollajen lifler hasarlanmamışsa normal anatomi korunarak yara iyileşmesi gerçekleşir. Skatris, olguların büyük çoğunluğunda kozmetik olarak kabul edilebilir niteliktedir. Doğru yapılan bir uygulamada çekilmelerin görülmesi oldukça nadir olup; göz kapakları, burun kanatları gibi bölgelerde şekil bozuklukları oluşma ihtimali azdır. Hipertrofik skar oluşumu, buna eğilimli olan lezyon ve alanlarda bile nadiren görülür (67,68).

Kriyoterapi öncesi genellikle anestezi uygulanmamakla birlikte küçük çocuklarda lokal anesteziklerden (EMLA® krem) yararlanılabilir. Kriyoterapi sonrası oluşacak eritem ve ödem için steroidli kremler tedavi sonrası hemen uygulanabilir.

Apokrin, ektrin ve pilosebace bezler kriyoterapi ile kısa sürede hasarlanırlar. Bunların benign patolojileri kriyocerrahiye iyi cevap verir. Kollajen fibriller ve kıkırdak doku ise donmaya oldukça dirençlidir. Kriyoterapi sonrasında oluşan yara iyileşmesinden bu iki doku sorumludur. Melanositler düşük ısılarda çabuk hasarlanırlar ve depigmentasyona yol açarlar. Melanositlerin -4 ile -7 °C'da yıkıma uğradığı, skuamöz hücrelerin -20 °C'a bile direnç gösterdiği, dermal konnektif doku ve fibroblastların -30 ile -35 °C'a kadar canlılıklarını kaybetmedikleri gözlenmiştir. Malign dokuların tahrip olması için en az -50 °C'a ihtiyaç vardır (67,69).

### 2.2.3. Kriyoterapi Ekipmanları

Ekipman, kriyojen bir madde ve bunu deriye uygulayacak aksesuarlardan oluşmaktadır. Kriyoterapide likid nitrojen, karbondioksit, nitrozoksit, likid helyum, klorodiflorometan, dimetileter ve propan kullanılmış olup bunlardan bir kısmı halen kullanılmaktadır (Tablo I). En çok tercih edilen kriyojen likid nitrojendir. Çünkü en soğuk, en geniş hacimi destrükte eden, en bol ve en kolay erişilebilen ajandır. Likid nitrojen 25-35 lt hacmindeki statik koruyuculu tanklarda saklanır. Hedef lezyona istenilen uygulamayı gerçekleştirmek üzere değişik teknikler geliştirilmiştir (66,70).

**Tablo I. Kriyojen maddeler ve donma dereceleri**

<u>Kriyojen maddeler</u>	<u>Donma dereceleri</u>
Klorodiflorometan	-41
Dimetileter ve propan (Histofreezer)	-24, -42
Karbondioksit (solid)	-78
Nitrozoksit	-89
Likid nitrojen	-196
Helyum	-189.5



#### 2.2.4. Kriyoterapi Uygulama Teknikleri

Uygulamada etkinlik açısından hızlı donma ve yavaş çözünme tercih edilmektedir. Doku ne denli hızlı dondurulursa, yüksek soğukluk derecesine sahip izoterm halkaları o denli derin olur. Yine uzamış erime zamanı hücreler için daha tahrip edicidir (70). En yaygın kullanılan yöntemler şunlardır:

**1. Dipstick Yöntemi:** En basit olan uygulama tekniğidir. Pamuk uçlu aplikatör likid nitrojene batırıldıktan sonra lezyona uygulanır. Genellikle yetersiz kalmakta, donma geç ve yüzeysel olmaktadır. Donmanın derinliğini arttırmak için basınç uygulanması gerekir ki bu da skatris riskini arttırdığından tercih edilmez. Verruka plana, lentigo simpleks ve aktinik keratozlar gibi benign lezyonlarda uygulanabilir. Deriden kabarık veya hiperkeratozik lezyonlarda tercih edilmemelidir (68).

**2. Sprey Yöntemi:** Sprey yöntemi iki şekilde uygulanır.

**a) Açık Sprey Yöntemi:** Dermatologların en sık tercih ettiği yöntemdir. Hızlı ve geniş alanları içeren bir donmaya neden olur. Lezyonun özelliğine göre boyama fırçası veya spiral sprej metodu kullanılır. Sprej uygulamasında daha çabuk ancak daha yüzeysel bir donma sağlanır. Geniş alanları kaplayan ve/veya düzensiz yüzeysel lezyonlarda tercih edilmelidir. Pulse sprej uygulamasından komplikasyonları artıracığı için kaçınılmalıdır. Sprej tedavi bölgesinden 1 cm uzakta tutulur ve 90°lik açıyla püskürtülür. Sıvı nitrojen buz topu oluşuncaya kadar lezyona sıkılır. Geniş ve düzensiz sınırlı lezyonlar için ardışık dondurmalar gereklidir. Spot dondurma metodu yalnız 2 cm çaptan küçük alanlarda başarılı olabilir. Seboreik keratozlar, kistik akne, aktinik keratoz, verruka, MK, aktinik keilit, lentigo maligna, keratoakantoma ve neoplazmların tedavisi başlıca kullanım alanlarıdır. Özellikle malign lezyonlar gibi uzun süreli donma gerektiren durumlarda aralıklı sprej uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilebilir (64,66).

**b) Kapalı Sprej Yöntemi:** Sprej huni şeklindeki bir aparat aracılığı ile deriye ulaşır. Kapalı sprej uygulamasında süre açık sprej uygulamasının yaklaşık yarısı kadar olmalıdır. Kapalı sprej uçları sınırları belirgin verrüköz yüzeysel lezyonlarda tercih edilmelidir (66).

**3. Kriyoprob Yöntemi (Kontakt Tedavi):** Lezyon üzerine uygulanan probun ucu ıslatılarak buz topunun oluşması ve dokuya yapışması sağlanır. Altındaki dokuların çok fazla zarar görmemesi için buz topu oluşup prob iyice yapıştıktan sonra hafif bir şiddetle geri çekilmelidir. Yüzeysel sınırların geçtiği alanlarda dikkatli olunmalıdır.

Mukozalara prob uygulaması yapılırken probun donma işleminden sonra yapıştığı alandan dikkatlice ayrılması gerekmektedir. Probun dikkatsizce çekilmesi laserasyon ve kanamaya neden olabilir. Hemostaz için Monsel solüsyonu veya triklorasetik asit kullanılabilir (70,71). Bu yöntem yuvarlak şekilli, yassı ve düz lezyonlarda oldukça kullanışlıdır. Venöz göllenme, hemanjiyom, piyojenik granülom, dermatofibrom, miksoid kist, sebace hiperplazi ve granüloma annülar en sık kullanım alanlarıdır. Göz çevresi, ağız, vajina gibi açık sprey uygulamalarının sakıncalar oluşturabildiği alanlardaki lezyonların tedavisi için de oldukça uygun bir seçenektir (71).

**4. Karbondioksit Yöntemi:** Dondurulmuş karbondioksit, kuru, katılaştırılmış çubuk veya kütük şeklindeki kalıplar halinde direkt olarak deriye uygulanır. Yalnız uygulama yerinde *Staphylococcus epidermidis* kolonizasyonu bildirilmiştir. Bunu önlemek amacıyla asetona batırılmış kuru buz kullanılması önerilmektedir (64,66). Yüzeysel dokudaki donma görülebildiği halde derin dokulardaki görülemez. Klinik değerlendirme için lezyon altına yerleştirilen iğne şeklinde ısı sensörleri (termocouples) ile lezyonun altındaki ve çevresindeki ısı ölçülebilir. Karbondioksit yöntemi akne vulgaris, akne kistleri ve rozasede tercih edilen bir yöntemdir (63).

**5. İntralezyonel Kriyoterapi Yöntemi:** Yüzeysel dondurma 2 cm'den daha derin lezyonlarda başarısızdır. Ayrıca yüzeysel dondurma sırasında ödem, hemorajik bül ve sinir hasarı gibi yan etkiler daha fazla görülmektedir. Bu nedenle 2 cm'den derin lezyonlar için intralezyonel kriyoterapi yöntemi daha etkili olur. İntralezyonel kriyoterapi yönteminde özel kriyoterapi uçları doğrudan lezyonun tabanına uygulanır. Buradaki amaç yüzeysel minimum, derinde ise maksimum etki elde etmektir (72).

Kriyoterapide hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın temel hedef uygulamanın yapıldığı dokuda yeterli ve etkin ısının oluşmasını sağlamaktır. Oluşturulan etkinliğin yeterli olup olmadığını belirlemek için donma derecesini ölçebilmek çok önemlidir. Donma derecesini ölçmede donma zamanı, çözünme zamanı ve hedefte oluşan buz topunun ölçülmesi dikkate alınır (66).

### **2.2.5. Kriyoterapinin Avantajları**

Kriyoterapi alternatif tedavi yöntemlerine göre bazı üstünlük ve avantajlara sahiptir. Bu avantajlar;

- Güvenli ve nisbeten basit bir işlem olması,
- Her türlü çalışma ortamında uygulanabilen ucuz bir tedavi yöntemi olması,
- Genel anestezi gerektirmemesi/nadiren lokal anestezi gerekmesi,
- Çalışma hayatını, günlük aktiviteleri ve spor aktivitelerini engellememesi,
- Kozmetik sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması,
- Gebelikte kullanılabilmesi,
- Cerrahi müdahalelerin riskli olduğu hastalarda (pacemaker kullanan, kan yolu ile geçebilen infeksiyonu olanlar ve oral antikoagülan alan hastalar gibi) kullanılabilmesi,
- Çok ileri yaşlar ve çocuklar dahil tüm yaş gruplarında uygulanabilmesi,
- Burun, kulak ve parmaklar gibi cerrahi olarak rahat uygulama olanağı bulunmayan alanlarda güvenli bir şekilde uygulanabilmesi,
- Yaygın ve çok sayıda lezyonu olan hastaların aynı seansta tedavi edilebilmesidir (66,70).

### **2.2.6. Kriyoterapi Endikasyonları**

Kriyoterapide amaç hedef dokunun selektif olarak nekroze edilmesidir. Ancak nekrozun seviyesi lezyonun tipine göre değişmektedir. Benign lezyonlarda ihtiyaç duyulan nekroz seviyesi minimal olup kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar daha ön planda iken, malign lezyonlarda ise tümörün total rezeksiyonu yoluyla tam iyileşmenin sağlanması ön plandadır. Kozmetik ve fonksiyonel endişeler ikinci planda olup büyük hacimli donma gereklidir. Buna göre kriyoterapi endikasyonları benign, premalign ve malign lezyonlar olarak sıralanabilir (66,73).

#### **Kriyoterapi uygulanabilen benign lezyonlar**

Aşağıda Tablo II’de listesi verilen kriyoterapinin uygulanabildiği benign lezyonlarda, lezyonun büyüklüğüne göre değişmekle beraber bir donma-erime zamanı için 3-60 sn’lik uygulama yeterli olmaktadır. Klinik izlemde gözle değerlendirme, buz topunun palpasyonla değerlendirilmesi, lateral yayılımın, donma zamanının ve erime zamanının ölçümü yeterlidir. Pratik olarak lateral yayılımın

donma derinliğine eşit olduğu kabul edilebilir (66,67).

**Tablo II. Kriyoterapi uygulanabilen benign lezyonlar**

Adenoma sebaceum	Lentigo simpleks
Akne keloidalis	Liken sklero-atrofik (vulval)
Akne vulgaris, kistik akne	Lupus eritematozus
Alopesi areata	Miksoid kist
Anjiokeratomlar	Molluskum kontagiyozum
Cherry anjiomlar	Mukosel
Dermatofibrom	Orf
Dissemine süperfisyel aktinik keratoz	Piyojenik Granülom
Epidermal nevus	Prurigo nodularis
Granüloma annülare	Pruritus ani
Granüloma fasiyale	Psoriasis
Hemanjiyom	Rinofima
Herpes labialis	Rozase
İdiyopatik guttat hipomelanozis	Sarkoidoz
Kondiloma aküminata	Sebase hiperplazi
Kondrodermatitis nodularis helisis	Seboreik keratoz
Kromoblastomikoz	Siringoma
Ksantoma	Solar lentigo
Kyrle hastalığı	Trikoepitelyoma
Leishmaniasis	Variköz venler
Lenfanjiyom	Venöz göllenme
Lenfositoma kutis	Verrukalar

### **Kriyoterapi uygulanabilen premalign lezyonlar**

Aşağıda Tablo III'de listesi verilen premalign lezyonların tedavisinde daha uzun süreli donma zamanı gerekmektedir. Klinik izlem benign lezyonlarda olduğu gibidir (66,67).

**Tablo III. Kriyoterapi uygulanabilen premalign lezyonlar**

Aktinik keilit (Lökoplaki)
Aktinik keratoz
Bowen hastalığı
Queyrat eritroplazisi
Keratoakantoma
Lentigo maligna
Skvamöz karsinoma insitu

### **Kriyoterapi uygulanabilen malign lezyonlar**

Aşağıda Tablo IV'de listesi verilen kriyoterapinin uygulanabildiği malign lezyonların tedavisinde, 1 cm'lik bir alan için 30-60 sn'lik bir dondurma uygulanmalıdır. Lateral yayılım en az 3-5 mm olmalıdır. İki donma-çözünme zamanı 3 mm'den daha derin lezyonların tedavisinde uygulanmalıdır. Klinik monitorizasyonda gözle değerlendirme, buz topunun palpasyon ile ölçülmesi, donma zamanı, halo çözünme zamanının ölçülmesi, ısı duyarlı uçlar aracılığı ile lezyon tabanındaki donma derecesinin pirometre ile hesaplanması, elektrik impedansının ölçülmesi ve ultrasonografi yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Lezyon tabanında ölçülen ısının -40 ile -60 °C arasında olması tercih edilmektedir. Halo çözünme zamanı yaklaşık 60 sn olmalıdır. Büyük lezyonlarda lezyonun destrüksiyonundan sonra kriyoterapi uygulamasıyla daha başarılı sonuçlar alınmaktadır (64,67).

**Tablo IV. Kriyoterapi uygulanabilen malign lezyonlar**

Bazal hücreli karsinoma
Skvamöz hücreli karsinoma
Bazoskuamöz karsinoma
Kaposi sarkomu

### **2.2.7. Kriyoterapi Kontrendikasyonları**

Kriyoterapinin bir kısmı mutlak, diğerleri kısmi bazı kontrendikasyonları vardır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

#### **A- Mutlak Kontrendikasyonlar**

- Soğuk ürtikeri
- Kriyoglobülinemi
- Kriyofibrinojenemi
- Kollajen vasküler hastalık öyküsü olanlar
- Ülseratif barsak hastalıkları
- Piyoderma gangrenozum
- Renal dializ hastaları
- İmmünsüpresif ilaç kullanan hastalar
- Trombosit eksikliği
- Bilinmeyen orijinli kan hastalığı olanlar
- Çok sayıda myeloma
- Agammaglobulinemi

#### **B- Kısmi Kontrendikasyonlar**

- Morfea benzeri veya sklerozan bazal hücreli karsinomalar
- Burun kanadı ve nazolabial sulkustaki neoplazmlar
- Saçlı derideki lezyonlar
- Ön tragus ve göz kapağındaki lezyonlar
- Post-auriküler lezyonlar
- Gözün serbest kenarındaki lezyonlar
- Üst dudak ve vermillion hattındaki lezyonlar
- Parmakların lateral kenarları
- 3 cm'den büyük lezyonlar

Ayrıca koyu tenli hastalarda oluşabilecek hipopigmentasyon kozmetik olarak başarılı sonuç alınmasını engelleyebileceğinden dolayı bunlarda dikkatli olunmalıdır (67).

### **2.2.8. Kriyoterapi Uygulama Sonrası Bakım**

Kriyocerrahide yara bakımı basit olmakla beraber hastanın eğitilmesi gerekmektedir. Donma sonrası dokunun cevabı eritem, vezikülasyon, ödem, eksüdasyon ve soyulma şeklindedir. Postoperatif bakımın şekli lezyonun özelliğine, yerleşim yerine ve donma derinliğine göre değişir. Benign lezyonların çoğu işlem sonrası bakım gerektirmezken malign lezyonlarda eksüdatif safhada yara yerine antiseptik solüsyonlarla yaş pansuman uygulanması, ardından lezyonların gazlı bez ile kuru kapanması genellikle yeterlidir. Yara kendi kendine kurumaya ve spontan düşmeye bırakılmalıdır.

Benign ve premalign lezyonlar genellikle 2-4 hafta içinde iyileşir. Yüz, göz kapakları, burun, kulaklar ve boyun gibi bölgeler 4-6 haftada iyileşirken büyük lezyonların iyileşmesi 14 haftaya kadar uzayabilmektedir. Malign lezyonlar ise 4-6 hafta içerisinde iyileşir.

Kriyoterapi sonrası gelişebilen kozmetik sorunlar bazı lokalizasyonlarda diğer tedavi seçeneklerine göre eşit veya daha kabul edilebilir düzeydedir. Ödem (özellikle periorbital olanlar) yaş pansuman, steroidli kremler veya kısa süreli sistemik steroidler ile azaltılabilir. Periorbital lokalizasyondaki ödem için Kuflik ve ark. işleminden yarım saat önce 1 ml betametazon fosfat ve işleminden sonra üç gün, günlük 20 mg oral prednisone kullanılmasını önermektedirler (64,66).

Kriyoterapi uygulaması esnasındaki ağrının azaltılmasına gereksinim duyulan olgularda, tedaviden bir saat önce iki tablet, tedaviden sonra ise iki gün süreyle gerektiği kadar aspirin kullanılabilir (74).

Fazla sayıda lezyonu olan çocuklarda lokal anestezi kremler, örneğin EMLA® krem 30-60 dakika önceden sürülerek anestezi sağlanabilir (75).

Kozmetik amaçla güneş koruyucular kullanılarak hiperpigmentasyon azaltılabilir (63).

## **2.2.9. Kriyoterapinin Yan Etki ve Komplikasyonları**

Kriyoterapi sonrası oluşan komplikasyonlar geçici ve kalıcı olarak sınıflandırılabilir.

### **1-Geçici Komplikasyonlar**

- Ağrı (en sık)
- Alın, yüz ve saçlı derideki lezyonların tedavisinde baş ağrısı
- Ödem (sık)
- Senkop nöbetleri
- Vezikül/bül oluşumu
- İntradermal hemoraji
- Deri altına nitrojen gazının kaçması
- Ateş
- İnfeksiyon
- Piyojenik granülom
- Kanama
- Soğuk ürtikeri
- Milia
- Hipertrofik skar (alın, dudak ve göğüste)
- Hiperpigmentasyon
- Nöropati/parestezi (nadir)

### **2-Kalıcı Komplikasyonlar**

- Hipopigmentasyon
- Göz kapağında ektropion ve şekil bozukluğu
- Üst dudakta çekilme ve şekil bozukluğu
- Burun ucu ve kulak kepçesi lezyonlarında şekil bozukluğu
- Alopesi
- Atrofi

En sık görülen komplikasyonlar olan yanma tarzındaki ağrı ve ödem özellikle parmak, kulak, paronişyal alan, göz kapakları ve ayak tabanındaki lezyonların tedavisi sırasında görülür. Ağrı erime sırasında ortaya çıkar. Ödem hemen hemen bütün hastalarda görülür ve periorbital bölgede çok abartılı olabilir. En önemli komplikasyonlardan olan hipopigmentasyonun normal melanositlerin bulunmasına rağmen kalıcı olabildiği saptanmıştır (64,66,67,70).



### **2.2.10. Kriyoterapinin Başarılı Olmasında Etkili Faktörler**

Tedavinin başarılı olmasını sağlayan faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1-Lezyonun ve endikasyonun iyi seçimi,
- 2-Tekniğin iyi uygulanması,
- 3-Tek siklus veya çift siklus donmanın uygun seçimi,
- 4-Kriyoterapi öncesi derin kazıma ve küretajın tedaviye eklenmesi,
- 5-Tekrarlayan olgularda dermatopatologların ve dermatocerrahların yardımı (64,66).

### **2.2.11. Kriyoterapide Başarısızlık Nedenleri**

Tedavinin başarısız olma nedenleri ise;

- 1-Yetersiz donma derecesi,
- 2-Lezyon yaygınlığının ve derinliğinin iyi değerlendirilememesinden kaynaklanabilir (64,66).

### 3. MATERYAL VE METOD

Materyal olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği Nisan 2002-Ağustos 2005 tarihleri arası poliklinik kayıt defterleri ve hasta dosyaları esas alındı. Bu dönemde MK tanısı ile kaydedilen çocuk hastaların (3-13 yaş) dosya numaraları kayıt defterlerinden çıkarıldı. Bu dosyalar arşivden temin edildi. Dosyalarda hastaların yaşı, cinsiyeti, lezyonların sayı ve lokalizasyonu, varsa ek cilt hastalıkları, verilen tedavi yöntemleri, kontrolleri, allerjik semptomları kayıtlı idi. Çoğunun telefon numaraları da dosyada mevcuttu. Olmayanları ise hasta kabul biriminden öğrenildi. Bu hastaların içinden kriyoterapi uygulananlar ve topikal salisilik asit (%10) + 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonunu (Verrutol® solüsyon) kullananlar seçilerek bunların dosyaları incelendi. Gereği halinde hasta veya hasta yakınları ile bizzat ya da telefonla görüşülerek eksik bilgiler tamamlandı.

Kriyoterapi ile takip edilen hastaların hepsine kliniğimizde likid nitrojen (-196 derece) ile uygulama yapılmıştı. Brymill cryogenic systems tankında saklanan likid nitrojen kendinden basınçlı, el tipi Brymill cryogenic systems CRY-AC cihazına (Ellington, USA) nakledilip en ince uç olan D ile uygulama yapılmaktadır. Açık sprey tekniği ile uygulama molluskum infeksiyonunda her bir lezyona, 1-2 cm uzaktan, lezyona dik konumda, lezyonun merkezine gelecek şekilde yapılmaktadır. Kliniğimizde her seansta her bir lezyona yaklaşık 10 sn'lik tek donma-erime siklusu şeklinde uygulanmaktadır. Kriyoterapi uygulanan lezyonlarda işlem yerinin tam epitelize olup normal deri görünümünü kazanması tedavi başarısı olarak kabul edilmekte, başarısızlık durumunda 2 hafta sonra aynı lezyona ikinci kez uygulama yapılmaktadır. Tedavinin değerlendirilmesi ve yeni uygulamalar için hastalar iki hafta arayla kontrole çağrılmaktadır. Bu kontrollerde yeni çıktığı saptanan lezyonlara da aynı tedavi programı uygulanmaktadır.

Topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu (Verrutol® solüsyon, Orva, Türkiye) ise kliniğimizde hastaların yakınları tarafından günde bir kez evde uygulanmak üzere önerilmektedir. Uygulama öncesi normal cildi korumak için etrafına vazelin sürülmüş lezyonların üzerine pamuk uçlu aplikatörle basınç uygulamaksızın solüsyonun uygulanması istenmekte, etki ve yan etki takibi için hastalar iki hafta arayla kontrole çağrılmaktadır. Kombinasyonun uygulandığı lezyonlarda lezyon yerinin tam epitelize olup normal deri görünümünü kazanması tedavi başarısı olarak kabul edilmekte ve uygulamanın sonlandırılması istenmektedir.

Başarısızlık durumunda ise uygulamanın aynı şekilde sürdürülmesi yoluna gidilmektedir.

#### 4. BULGULAR

Nisan 2002-Ağustos 2005 tarihleri arasında kliniğimizde kriyoterapi uygulanmış 27, topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu önerilen ise 3-13 yaş grubundan 32 olgu vardı. Dosya kayıtlarına göre bu hastaların ilk başvurdukları anda sistemik herhangi bir hastalıkları, başka nedenlerle ilaç kullanımları ve bakteriyel/viral cilt hastalıkları bulunmuyordu. Tüm hastalara klinik olarak tanı konulmuştu. Ek histopatolojik ve serolojik tetkik yapılmamıştı. MK tanısına ek olarak özellikle atopik yapı ile atopik dermatit birlikteliği dosya kayıtlarından not edildi. Kriyoterapi uygulanan ve topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu verilen çocukların hepsine iki haftada bir kontrole gelmeleri önerilmişti.

Kriyoterapi uygulaması her seansta ortalama 10-15 lezyona gerçekleştirilmiş idi. Bu uygulamaya alınan olguların tümü kontrollerine düzenli olarak gelmesine rağmen topikal ilaç önerilenlerden 9'unun kontrollerine gelmediği saptandı. Kontrole gelmeyen olgulardan 2'si dışındakilere telefonla ulaşılarak bilgileri sorgulandı. Üç hastada tedavinin düzensiz olarak kullanıldığı (haftada bir veya iki defa), bununla birlikte ortalama beş ayda tamamen iyileşme olduğu öğrenildi. İki olguda ise tedavinin birkaç kez kullanılıp yanma hissinden dolayı vazgeçilerek başka bir doktor tarafından lokal anestezi altında mekanik destrüksiyon ile yaklaşık üç buçuk ayda tedavi edildiği öğrenildi. Diğer 2 hastada ise tedaviden yanma hissinden dolayı vazgeçildiği ve sürekli yeni lezyon çıkışı olup birinin kardeşinde de benzer lezyonların çıktığı öğrenildi. Bu nedenle topikal ilaç kullananlardan 23'ü değerlendirmeye dahil edilirken 9'u ise değerlendirme dışı tutuldu.

Kriyoterapi uygulananlardan 15'i (%55.5) kız, 12'si (%44.5) erkekti. Topikal tedavi verilenlerin ise 11'i (%47.8) kız, 12'si (%52.2) erkekti. Kriyoterapi uygulananların yaş ortalaması  $7.3 \pm 2.6$  yıl, topikal tedavi verilenlerin yaş ortalaması ise  $6.3 \pm 3.5$  yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo V).

**Tablo V. Olguların cinsiyete ve yaş aralığına göre dağılımı**

	Topikal tedavi verilenler	Kriyoterapi uygulananlar	p değeri
Cinsiyet (E/K)	12/11 (%52.2/47.8)	12/15 (%44.5/55.5)	0.59
Yaş aralığı (ort.)	3-13 (6.3)	3-13 (7.3)	0.25
Hasta sayısı	23	27	

Lezyonların en sık yerleşim yeri her iki grupta da 11 olgu ile sadece gövde idi. Kriyoterapi uygulananlarda gövde lokalizasyonunu 7 olgu ile boyun ve gövde, 5 olgu ile gövde ve üst ekstremitte, 3 olgu ile gövde ve alt ekstremitte ve 1 olgu ile üst ekstremitte izliyordu. Topikal tedavi verilenlerde ise gövde tutulumunu 5 olgu ile gövde, üst ve alt ekstremitte, 3 olgu ile boyun ve gövde, 2 olgu ile üst ve alt ekstremitte, 1 olgu ile üst ekstremitte ve 1 olgu ile de alt ekstremitte izliyordu. Lezyonların lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı Tablo VI'da verilmiştir.

**Tablo VI. Olguların lokalizasyonlara göre dağılımı**

Lokalizasyon	Topikal tedavi verilen hasta sayısı	Kriyoterapi uygulanan hasta sayısı	Toplam
Gövde	11 (%47.8)	11 (%40.7)	22 (%44)
Boyun ve Gövde	3 (%13)	7 (%26)	10 (%20)
Üst ekstremitte	1 (%4.4)	1 (%3.7)	2 (%4)
Alt ekstremitte	1 (%4.4)	-	1 (%2)
Gövde, üst ve alt ekstremitte	5 (%21.7)	-	5 (%10)
Üst ve alt ekstremitte	2 (%8.7)	-	2 (%4)
Gövde, üst ekstremitte	-	5 (%18.5)	5 (%10)
Gövde, alt ekstremitte	-	3 (%11.1)	3 (%6)
Toplam	23	27	50

Topikal tedavi verilen olgularımızda lezyonların başlangıcından tanı

konuluncaya kadar geçen sürenin 2-18 ay arasında, ortalama sürenin ise 4.6 ay olduğu saptandı. Kriyoterapi uygulanan olgularımızda ise lezyonların devam süresinin 2-12 ay arasında, ortalama sürenin ise 3.7 ay olduğu saptandı (Tablo VII).

İlk başvuru esnasındaki lezyon sayılarının topikal tedavi verilenlerde 12-207 arasında, kriyoterapi uygulananlarda ise 12-46 arasında olduğu saptandı (Tablo VII).

Lezyonların tamamen kaybolmasına kadar geçen süre tedavi süresi olarak değerlendirildi. Bu süre topikal tedavi verilenlerde 4-12 hafta (ortalama 7.2), kriyoterapi uygulananlarda ise 2-10 hafta (ortalama 5.2) olarak bulundu (Tablo VII).

**Tablo VII. Lezyon sürelerinin, sayılarının ve tedavi sürelerinin olgulara göre dağılımı**

	Topikal tedavi verilenler	Kriyoterapi uygulananlar
Lezyonların devam süreleri (ay)	2-18 (4.6±4.4)	2-12 (3.7±2.3)
Lezyon sayıları (adet)	12-207 (46.8±47.5)	12-46 (21.7±9)
Tedavi süresi (hafta)	4-12 (7.2±2.4)	2-10 (5.2±1.8)

Hastaların atopi öyküsünde atopik yapı, atopik dermatit, allerjik rinit, allerjik konjunktivit irdelenmişti. Her iki grupta da 7'şer olgu atopikti (Tablo VIII).

**Tablo VIII. Olguların atopi öyküsüne göre dağılımı**

Atopi	Topikal tedavi verilenler	Kriyoterapi uygulananlar	Toplam
Yok	16 (%69.6)	20 (%74.1)	36 (%72)
Var	7 (%30.4)	7 (%25.9)	14 (%28)
Toplam	23	27	50

Tedavi süresince yan etki profili erken ve geç olarak ayrıldı. Topikal tedavi kullananlarda erken dönemde tüm hastalarda oluşan eritemin yanı sıra yanma hissi, ağrı ve kaşıntı olduğu tespit edildi. Bir hastada tedavinin ikinci haftasında erozyon not edilmişti. Geç dönemde ise ortası hipopigmente etrafı hiperpigmente maküller gözlenmişti. Araştırma esnasında hastalara telefon edildiğinde lekelerin çoğunlukla yaklaşık bir yıl içinde renginin solduğu ve/veya geçtiği öğrenildi (Tablo IX).

**Tablo IX. Topikal tedavi kullananlarda gelişen yan etkiler**

Komplikasyonlar	Olgu sayısı	%
Erken		
Eritem	23	100
Yanma hissi	16	69.6
Kaşıntı	7	30.4
Ağrı	5	21.7
Erozyon	1	4.3
Geç		
Pigmentasyon değişikliği	20	87

Kriyoterapi uygulananlarda ise erken dönemde tüm hastalarda ağrı olduğu, yanı sıra eritem, ödem, hiperpigmentasyon olduğu tespit edildi. Geç dönemde ise bir hastada hipopigmentasyon not edilmişti (Tablo X).

**Tablo X. Kriyoterapi uygulanan hastalarda gelişen yan etkiler**

Komplikasyonlar	Olgu sayısı	%
Erken		
Ağrı	27	100
Eritem	9	33.3
Hiperpigmentasyon	6	22.2
Ödem	4	14.8
Geç		
Hipopigmentasyon	1	3.7

## 5. TARTIŞMA

Molluskum infeksiyonu tüm dünyada her yaş grubunda ve her iki cinsten de görülebilen bulaşıcı viral bir hastalıktır. Bireylerin yaşı, cinsiyeti, immün durumu, yaşam şekilleri gibi kişiye ait faktörlerin yanı sıra yaşanan ortamın ısı ve nemi gibi çevresel faktörler infeksiyonun sıklığını etkilemektedir. İnfeksiyonun genelde erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık olduğu bildirilmektedir. Bu durum erkeklerin ortak yüzme havuzları ve banyoları daha sıkça kullanmaları ve ortak kıyafet kullanımlarının fazlalığı ile açıklanılmaya çalışılsa da MK'nın kadınlarda daha sık olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Niizeki ve ark. erkek/kadın oranını 3/2 olarak bildirmişlerdir (20). Dohil ve ark. (25) ise yaptıkları epidemiyolojik çalışmada cinsiyet oranını kızlar için %51.8, yine aynı şekilde Şaşmaz ve ark. MK'lı çocuklarda cinsiyet oranını kızlarda %62.1 olarak bildirmişlerdir (76). Bizim araştırmamızdaki cinsiyet dağılımı Dohil ve ark. (25) ile uyumlu (%48'i erkek, %52'si kız) olup, bu durum kız çocuklarının lezyonların görünümünden dolayı erkek çocuklarına oranla daha sık doktora götürülmelerinden kaynaklanabilir.

MK her yaşta görülebilmekle birlikte çocuklarda, cinsel aktif erişkinlerde ve immünsüprese bireylerde daha sıktır. 1-5 yaş arası çocuklarda ve 15-29 yaş arası erişkinlerde pik yapar (1,23). Fiji'de 2-3 yaş arasında, Kongo'da 1-4 yaş arasında, Yeni Gine'de ise 10 yaş altında en yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (5). Oruk ve ark. poliklinik kayıtlarını esas alarak yaptıkları retrospektif çalışmada 0-16 yaş arası çocuklarda viral hastalıklar içinde birinci sıklıkta verrukaları, ikinci sıklıkta MK infeksiyonunu, üçüncü sıklıkta herpes simpleks infeksiyonunu saptamışlardır (77). Yine benzer şekilde Doğan ve ark. ilk ve ortaokul öğrencilerinde (7-14 yaş) yaptıkları taramada viral hastalıklar içinde en sık verrukaları, ikinci sıklıkta herpes simpleks infeksiyonunu, üçüncü sıklıkta MK'yı tespit etmişlerdir (78). Dohil ve ark. MK infeksiyonunu çocuklarda en sık 8 yaş altında tespit etmişlerdir (25). Silverberg ve ark. yaş ortalamasını 4.7 yıl olarak bildirmişlerdir (41). Şaşmaz ve ark. viral deri hastalıkları içinde MK'nın en sık 0-5 yaş arasında görüldüğünü bildirmişlerdir (76). Leslie ve ark. çocuklarda yaş aralığını 2-15, ortalamasını ise 5.6 olarak bildirmişlerdir (49). Araştırmamızda topikal tedavi verilenlerde 6.3 olan yaş ortalaması kriyoterapi uygulananlarda ise 7.3 idi (p=0.25). Bu yaş ortalamaları çocukların daha çok birarada buldukları anasınıfı, ilkokul başlangıç dönemlerine denk gelmektedir. Muhtemelen infeksiyon bu ortamlarda daha kolay bulaşmaktadır.

İnfeksiyonun direkt temasla doğrudan ya da infekte eşyalarla (sıklıkla ortak



havlu, banyo sünger, kıyafet) dolaylı olarak bulaşabildiği bilinmektedir (3,18,20). Bu bulaşma yolları aile içinde, kreşlerde, okullarda, yüzme havuzlarında kolaylıkla infeksiyonun yayılmasını sağlar. Bizim araştırmamızda infeksiyonun bulaşma yolları irdelenmemiştir. Ancak kriyoterapi uygulanan iki olgunun kardeş olduğu fark edildi.

MK çocuklarda sıklıkla gövde ve ekstremitelere yerleşir. Erişkinlerde ise sıklıkla karnın alt bölgesine, uyluklara, pubik ve genital bölgeye yerleşir. Nadiren ağız içi, avuç içeri, ayak tabanları, göz kapağı ve konjunktivada görülebilir. Çocuklarda sadece genital ve anal bölgede yerleşim görülürse cinsel istismar akla gelmelidir. Bazen aynı yerlerde otoinokülasyonla yayılım da olabilmektedir (28,31,32). Dohil ve ark. (25) lezyonların sıklıkla gövde ve ekstremitelere yerleştiğini bildirirken, Silverberg ve ark. (41) ise sıklık sırasıyla gövde, üst ekstremiteler, aksilla ve baş-boyun tutulumu bildirmişlerdir. Romiti ve ark.'nın çocuklarda yaptıkları çalışmada en sık baş-boyun ve genital tutulum olduğu bildirilmiştir (47). Bizim araştırmamızdaki olgularda lezyonlar sıklıkla gövde ve boyun-gövde yerleşimli olarak tespit edildi. Bu yerleşim yerlerinin daha çok kreş, anasınıfı ve ilkökul dönemlerinde çocukların ortak oyun oynamasıyla, spor faaliyetlerinde bulunmasıyla ve ortak eşya kullanmasıyla bağlantılı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Molluskum infeksiyonunun inkübasyon periyodu birkaç hafta olarak bildirilmektedir. Ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir (5,6). Hastalığın spontan olarak aylar bazen yıllar içinde geçtiği bilinmektedir (1,5,7). Hastaların doktora başvurduğu ana kadarki lezyonların devam sürelerini Silverberg ve ark. (41) ortalama 6.4 ay, Dohil ve ark. (25) ortalama 8 ay olarak bildirmişlerdir. Bizim araştırmamızda ise bu süre topikal tedavi kullananlarda 2-18 (ort: 4.6) ay, kriyoterapi uygulananlarda ise 2-12 (ort: 3.7) ay olarak saptandı.

MK'da lezyonların sayısı bir adetten yüzlerceye kadar değişebilir (5,6). HIV pozitif hastalarda, lösemi veya diğer immün yetmezliği olan çocuklarda, sitostatik veya kortikosteroid tedavisi verilen çocuklarda, sarkoidozda, kronik dermatit veya atopik dermatitli çocuklarda lezyonlar çok sayıda olabilirler (5,31,32). Kronik dermatit veya atopik dermatiti olan hastalarda kortikosteroidler ile tedavi edilen deri bölgelerinde bölgesel immün yetmezliğe bağlı yüzlerce lezyon gelişebilir. Otoinokülasyonla virüs vücudun değişik yerlerine yayılabilir (31,32). Dohil ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %63.5'inin 15'den az lezyona, %30.2'sinin 15-30 lezyona ve %6.3'ünün ise 30'dan fazla lezyona sahip olduğunu bildirmişlerdir (25).

Leslie ve ark. ise lezyon sayılarını 3 ile 165 arasında ve ortalama 24 adet olarak bildirmişlerdir (49). Bizim araştırmamızda ise lezyon sayıları 12 ile 207 arasındaydı. Ortalama lezyon sayısı ise topikal tedavi kullananlarda 47, kriyoterapi uygulananlarda ise 22 idi. Sadece 2 hastada lezyon sayısı 100'ün üzerindeydi. Bunlardan 207 lezyonu olan çocukta allerjik rinit not edilmişti. Çok sayıda lezyon olması tedaviye başlamadan önce lezyonların otoinokülasyonla yayılmasına bağlanabilir. Diğer hastaların lezyon sayıları literatürdeki sonuçlar ile benzerdi.

Leslie ve ark. MK'lı çocuklarda kişisel atopi oranını 62/114 olarak saptamış ve bu çocuklarda lezyon sayılarının belirgin olarak daha çok sayıda olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan bu çalışmada atopi oranının fazla çıkmasını değerlendirmeyi genel pratisyenlerin yapmasına bağlamışlardır (49). Dohil ve ark. MK'lı hastalarda anamnezde atopik dermatit sıklığını %24.2 olarak saptamış ve 30'dan fazla lezyonu olanlarda atopik dermatit sıklığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (25). Bizim araştırmamızdaki olgularda ise kişisel atopi öyküsü %28 olarak tespit edildi. Atopik olgular ile atopik olmayan olgulardaki lezyon sayıları genel olarak benzer idi.

MK tedavisinde özgün bir antiviral tedavi şekli bulunmamaktadır. Bugüne kadar çok sayıda topikal ve sistemik ilaç MK tedavisinde kullanılmıştır. Bunlar destrüktif, sitotoksik, antiviral, immünmodülatuvar etkileri ile fayda sağlamaktadırlar (8). Retrospektif olan araştırmamızda kliniğimizde MK'lı hastalara önerilen salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu şeklindeki topikal tedavi ile kriyoterapinin karşılaştırması yapıldı. Topikal salisilik asit keratolitik etkiye sahip olup kutanöz verrü, akne ve psoriasis tedavilerinde başarıyla kullanılmakta ve iyi tolere edilmektedir (7,49). MK tedavisinde de değişik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır (24). Leslie ve ark. 114 çocuk ile randomize, prospektif kontrollü olarak yaptıkları çalışmada %12 salisilik asit ve %4 laktik asit bileşimini (Salatac® jel) (buradaki laktik asit baz niteliğinde olup tedavi etkinliğinin olmadığı değerlendirilmektedir) 37 çocuğa önermişlerdir. Çalışmaya alınan 13 çocuğun tedaviyi devam ettirmemesi üzerine kalan 24 çocukta uygulama esnasında yanma hissi haricinde bir yan etki görölmediğini bildirmişlerdir. Haftada bir veya iki kez uygulamayla 6 aylık takip sonucunda hastaların %87.5'inde tamamen düzelme kaydetmişlerdir (49).

Ohkuma tarafından %10 povidon iodin ve %50 salisilik asit ile yapılan bir çalışmada lezyon üzerine günlük %10 povidon iodin sürölüp kuruduktan sonra %50

salisilik asit flaster yapıştırılmıştır. Uygulama lezyonlar düzelene kadar 1-5 kez tekrarlanmış ve ortalama 26 gün sonra tüm lezyonların geçtiği bildirilmiştir. Sadece %10 povidon iodin verilen hastaların %60'ında, sadece %50 salisilik asit flaster verilenlerin ise %70'inde düzelme olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı bu tedavi yöntemini ağırlı olmaması, sekonder enfeksiyona seyrek neden olması, ucuz ve ekipman gerektirmemesi yönleriyle çok sayıda lezyonlu çocuk hastalarda etkili bir tedavi olarak kabul etmiştir (50).

DNA sentezini inhibe ederek hasarlı hücreleri yıkıma uğratan topikal 5-fluorourasil aktinik keratoz, bazal ve skuamöz hücreli karsinoma, keratoakantoma, verrü, kallus, epidermal nevüs ve MK tedavilerinde değişik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır (1,7,8,55-57). Uygulama sırasında lokal irritasyon oluşabilmektedir. Bazı çalışmalarda %0.5'lik formun daha az sistemik absorpsiyona uğrayıp daha az sistemik toksisite riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu konsantrasyonda aynı zamanda daha az irritan ve daha tolere edilebilir bulunmuştur (55).

Araştırmamızda dosyasını incelediğimiz topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu önerilen 32 MK hastası vardı. Bunlardan 9'u kontrollerine gelmemiş olduklarından değerlendirmeye alınmadı. Tedaviyi tamamlayan 23 hastada sistemik bir yan etki bulunmamıştı. Lokal yan etki olarak erken dönemde eritem, 3-4 dakika süren yanma hissi, ağrı, kaşıntı ve erozyon olduğu, geç dönemde ise pigmentasyon değişiklikleri saptandığı not edilmişti. Leslie ve ark. (49) salisilik asitle yan etki olarak sadece yanma hissinden, Ohkuma (50) eritemden, Ormerod ve ark. (51) ise %5 sodyum nitrit ve %5 salisilik asit kombinasyonu ile yaptıkları çalışmada irritasyondan bahsetmektedirler. Bizim araştırmamızda bu bulgulara ek olarak kaşıntı, ağrı, erozyon tespit edildi. Bu da hem salisilik asit hem de 5-fluorourasilin irritan etkisinden kaynaklanabilir.

Topikal tedavi verilen hastalarımızın ortalama 7.2 hafta içinde tamamen düzeldiği saptandı. Yani topikal tedavinin etkinliği %100 olarak değerlendirildi. Bu sonuç Leslie ve ark.'nın (49) %12 salisilik asit ve % 4 laktik asit bileşimi kullanarak saptadıkları 6 aylık takipte %87.5 etkinlik ile Ohkuma'nın (50) %10 povidon iodin ve %50 salisilik asit kullanarak saptadığı ortalama 26 günlük tedaviden sonra %70 etkinlikten çok iyi bir değerdir. Uyguladığımız topikal tedavinin başarısı hastaların uyumu, ailelerin tedaviyi özenle uygulamaları ve kullanılan her iki molekülün de etkili olmasına bağlanabilir.

Kriyoterapi birçok benign, premalign ve malign cilt hastalıklarının tedavisinde

kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Lezyonun tipine ve hacmine bağılı olarak selektif doku nekrozu oluşturarak etkili olur (63,64). Saral ve ark.'nın MK tedavisinde kriyoterapi ile ilgili çalışmalarında yan etki olarak erken dönemde sıklık sırasıyla eritem, ağrı, ödem, geç dönemde ise kalıcı hipopigmentasyon bildirilmiş, olguların 12 haftalık izlemi sonunda %100 iyileşme saptanmıştır (79).

Bizim araştırmamızda kriyoterapi uygulanan 27 hastanın hepsinde erken dönemde değişen şiddetlerde ağrı, %33.3'nde eritem, %14.8'nde ödem, %22.2'sinde hiperpigmentasyon, geç dönemde ise bir hastada hipopigmentasyon not edilmişti. Saral ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak olgularımızın tamamında ağrı saptanmasında hastaların çocuk olmalarının ve analjezik kullanmaksızın kriyoterapi uygulanmasının rolü olabilir. Diğer yan etkiler Saral ve ark.'nın sonuçları ile benzerdi (79). Kriyoterapi uygulanan tüm olgularımızda ortalama 5.2 haftada tamamen düzelme gözlenmiş olup, etkinlik %100'dü.

Olgularımızda uygulanan her iki yöntem karşılaştırıldığında ikisinin de etkinliği %100 olarak saptanmış olup, tedavi seçiminde hasta ve hasta yakınlarına ait bazı özelliklerin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündük. Kalabalık aile ortamı olan veya hastaya uygun zamanı ayıramayacak ailelerin çocukları ile çocuk yuvalarından gelen çocuklara kriyoterapinin önerilmesinin daha uygun olacağını değerlendirdik. Yapılacak müdahaleyi anlatarak tedaviye başladığında 6-8 yaş ve üstü çocukların daha uyumlu davranacakları düşünülebilir. Diğer yandan bazı aileler problemin bir an evvel düzelmesi için acelecidirler ve evde uygulanacak bir tedavi için pek istekli değildirler. Bu tip ailelerin çocuklarındaki MK'da da kriyoterapi daha uygun olabilir.

Küçük yaş grubundakiler (3-6 yaş) sıklıkla bu yaşlarda görülen doktor/beyaz önlük korkusu nedeniyle kendilerine yapılacak herhangi bir müdahaleyi direkt olarak reddederler. Bu yaş grubunda ve ailesi evde ilaç kullanımı konusunda bilinçli olan, ağrı eşiği düşük olan, özellikle belli günlerde hastaneye gelemeyecek olan çocuklarda topikal Verrutol® [(salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5)] önerilebilir. Aynı zamanda topikal tedavi herhangi bir ekipman gerektirmeyen, ucuz, evde uygulanma kolaylığı olan bir tedavi şekli olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenlerle MK'lı çocuk hastaların tedavisinde şartları uygun olan çocuklara topikal tedavi verilmesinin şartların uygun olmadığı durumlarda kriyoterapi yapılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

MK tedavisine yönelik direkt etkili antiviral bir tedavi bulunmamaktadır. Kullanılan tedavi yöntemleri; destrüktif, sitotoksik, antiviral ve immünmodülatuar yollarla fayda sağlamaktadırlar (8). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, immün durumu, lezyonların sayısı, lokalizasyonları, hasta ve ailesinin emosyonel stresi göz önünde bulundurulmalıdır (1,5,7).

Araştırmamızda elde edilen bulgular ışığında çok sayıda lezyonlu, lezyonları özellikle gövde ve ekstremitelerde yerleşimli 3-13 yaş arasındaki MK'lı çocuklarda topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonu ile kriyoterapinin kullanılabilir etkin iki tedavi yöntemi olduğu düşünüldü. Tedavide yan etkilerinin düşük seviyede ve kısa süreli olması, etkinliğinin tam olması, evde uygulanabilme kolaylığı ile ucuz ve güvenli olmasından dolayı önceliği topikal salisilik asit (%10) ve 5-fluorourasil (%0.5) kombinasyonuna vermenin daha uygun olabileceği, bu tedaviye uyum gösteremeyen hasta ve aileler için ise alternatif olarak kriyoterapi önerilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Engin B, Serdaroğlu S. Molluskum kontagiyozum. *Dermatose*, 2004; 3: 198-202.
2. Siegfried EC. Warts and molluscum contagiosum on children: an approach to therapy. *Dermatol Ther*, 1997; 14: 51-67.
3. Hanson D, Diven DG. Molluscum contagiosum. *Dermatol Online J*, 2003; 9: 2.
4. Billstein SA, Mattaliano VJ Jr. The “nuisance” sexually transmitted diseases: molluscum contagiosum, scabies, and crab lice. *Med Clin North Am*, 1990; 74: 1487-505.
5. Sterling JC. Virus Infections. In: Rook’s Textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, et al (Eds). Blackwell Science Ltd, USA, 2004; 25.1-25.83.
6. Tüzün Y, Tüzün B. Derinin viral hastalıkları. *Dermatoloji’de*. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994: 197-218.
7. Smolinski KN, Yan AC. How and when to treat molluscum contagiosum and warts in children. *Pediatr Ann*, 2005; 34: 211-21.
8. Smith KJ, Skelton H. Molluscum contagiosum recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies. *J Am Clin Dermatol*, 2002; 3: 535-45.
9. Schwartz JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. A review of twenty-seven patients. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 27: 583-8.
10. Stefanaki C, Stratigos AJ, Stratigos JD. Skin manifestations of HIV-1 infection in children. *Clin Dermatol*, 2002; 20: 74-86.
11. Erdal E. Viral hastalıklar. *Pediyatrik Dermatoloji’de*. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S ve ark (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005: 607-44.
12. Kauffman CL, Yoon SW. Molluscum contagiosum. Available from URL: <http://www.emedicine.com.derm/topic270.htm> (Erişim tarihi: 12.10.2006)
13. Diven DG. An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 1-16.
14. Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol*, 1999; 38: 664-72.
15. Bugert JJ, Darai G. Recent advances in molluscum contagiosum virus research. *Arch Virol*, 1997; 13: 35-47.

16. Thompson CH, De-Zwart-Steffe RT, Donovan B. Clinical and molecular aspects of molluscum contagiosum infection in HIV-1 positive patients. *Int J STD AIDS*, 1992; 3: 101-6.
17. Stine JT, Chantry D, Gray P. Virally encoded chemokines and chemokine receptors: genetic embezzlement of host DNA. *Chem Immunol*, 1999; 72: 161-80.
18. Luttichau HR, Gerstoft J, Schwartz TW. MC148 encoded by human molluscum contagiosum poxvirus is an antagonist for human but not murine CCR8. *J Leukoc Biol*, 2001; 70: 277-82.
19. Born TL, Morrison LA, Esteban DJ, et al. A poxvirus protein that binds to and inactivates IL-18, and inhibits NK cell response. *J Immunol*, 2000; 164: 3246-54.
20. Niizeki K, Kano O, Kondo Y. An epidemic study of molluscum contagiosum. Relationship to swimming. *Dermatologica*, 1984; 169: 197-8.
21. Choong KY, Roberts LJ. Molluscum contagiosum, swimming and bathing: a clinical analysis. *Australas J Dermatol*, 1999; 40: 89-92.
22. Lalani AS, Masters J, Zeng W, et al. Use of chemokine receptors by poxviruses. *Science*, 1999; 286: 1968-71.
23. Lowy RD, Androphy JE. Viral and rickettsial diseases. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (Eds). MC Graw-Hill Companies, New York, 2003; 2035-2162.
24. Silverberg NB. Pediatric molluscum contagiosum optimal treatment strategies. *Pediatr Drugs*, 2003; 5: 505-12.
25. Dohil MA, Lin P, Lee J, et al. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 47-54.
26. Watanabe T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Antibodies to molluscum contagiosum virus in the general population and susceptible patients. *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1518-22.
27. Koopman RJ, Van Merriënboer FC, Vreden SG, et al. Molluscum contagiosum; a marker for advanced HIV infection. *Br J Dermatol*, 1992; 126: 528-9.
28. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, et al. Childhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol*, 2006; 45: 93-9.



29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. Viral diseases. In: *Dermatology*. Springer-Verlag, Berlin, 2000: 53-120.
30. Odom RB, James WD, Berger TG. Viral diseases. In: *Andrew's Diseases of the Skin*. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 473-525.
31. Husar K, Skerlev M. Molluscum contagiosum from infancy to maturity. *Clin Dermatol*, 2002; 20: 170-2.
32. Tyring SK. Molluscum contagiosum: The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 12-6.
33. Rao VA, Baskaran RK, Krishnan MM. Unusual cases of molluscum contagiosum of eye. *Indian J Ophthalmol*, 1985; 33: 263-5.
34. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther*, 2004; 17: 68-101.
35. Azon MA, Gonzalez CJ, Pedrol E, et al. Herpetiform and mollusca contagiosa-like cutaneous cryptococcosis in a patient with AIDS. *Br J Dermatol*, 1989; 121: 665-7.
36. Buntin DM, Roser T, Leshner JL Jr. Sexually transmitted diseases: Viruses and ectoparasites. Committee on sexually transmitted diseases of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 527-34.
37. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, et al. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 649-55.
38. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Molluscum contagiosum: histologic patterns and associated lesions. A study of 578 cases. *Am J Dermatopathol*, 2001; 23: 99-103.
39. Valentine CL, Diven D. Treatment modalities for molluscum contagiosum. *Dermatol Ther*, 2000; 13: 285-9.
40. Habif TP. Sexually transmitted viral infections. In: *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Mosby, USA, 2004; 336-367.
41. Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 503-7.
42. Deleixhe MF, Pierard FC, Pierard GE. Podophyllotoxin in the treatment of molluscum contagiosum. *J Dermatol Treat*, 1991; 2: 99-101.
43. Skinner RB Jr. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod %5 cream. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 221-4.

44. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg*, 2002; 6: 554-60.
45. Arıcan Ö. Topical treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream in Turkish Children. *Pediatr Int*, 2006; 48: 403-5.
46. Theos AU, Cummins R, Silverberg NB, et al. Effectiveness of imiquimod cream 5% for treating childhood molluscum contagiosum in a double-blind, randomized pilot trial. *Cutis*, 2004; 74: 134-8, 141-2.
47. Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM, et al. Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. *Pediatr Dermatol*, 1999; 16: 228-31.
48. Niizeki K, Hashimoto K. Treatment of molluscum contagiosum with silver nitrate paste. *Pediatr Dermatol*, 1999; 16: 395-7.
49. Leslie KS, Dootson G, Sterling JC. Topical salicylic acid gel as a treatment for molluscum contagiosum in children. *J Dermatol Treat*, 2005; 16: 336-40.
50. Ohkuma M. Molluscum contagiosum treated with iodine solution and salicylic acid plaster. *Int J Dermatol*, 1990; 29: 443-5.
51. Ormerod AD, White MI, Shah SAA, et al. Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream. *Br J Dermatol*, 1999; 141: 1051-3.
52. Kayaalp SO. Antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji'de. Güneş Kitabevi, Ankara, 1994; 528-1100.
53. Arıcan Ö. Verrukalarda güncel tedavi. *Dermatose*, 2004; 3: 153-9.
54. Levy S, Furst K, Chern W. A novel 0.5% fluorouracil cream is minimally absorbed into the systemic circulation yet is as effective as 5% fluorouracil cream. *Cutis*, 2002; 70: 14-21.
55. Jorizzo J, Carney PS, Ko WT, et al. Fluorouracil 5% and 0.5% creams for the treatment of actinic keratosis: equivalent efficacy with a lower concentration and more convenient dosing schedule. *Cutis*, 2004; 74: 18-23.
56. Gray RJ, Meland NB. Topical 5-fluorouracil as primary therapy for keratoacanthoma. *Ann Plast Surg*, 2000; 44: 82-5.
57. Kim JJ, Chang MW, Shwayder T. Topical tretinoin and 5- fluorouracil in the treatment of linear verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 129-32.

58. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, et al. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*, 1999; 5: 2006-11.
59. Hindson C, Cotterill J. Treatment of molluscum contagiosum with the pulsed tuneable dye laser. *Clin Exp Dermatol*, 1997; 22: 255.
60. Hancox JG, Jackson J, McCagh S. Treatment of molluscum contagiosum with the pulsed dye laser over a 28-month period. *Cutis*, 2003; 71: 414-6.
61. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: clinical experience in 13 patients. *Pediatr Dermatol*, 1996; 13: 310-2.
62. Silverberg NB. Garlic cloves for verruca vulgaris. *Pediatr Dermatol*, 2002; 19: 183.
63. Oruk S, Önder M, Aksakal B. Kriyocerrahi. *Lepra Mec*, 2000; 31: 128-38.
64. Çalıköğlü E, Gürgey E. Kriyocerrahinin dermatolojide kullanım alanları. *T Klin Dermatol*, 1999; 104-11.
65. Freiman A, Bouganım N. History of cryotherapy. *Dermatol Online J*, 2005; 11: 9.
66. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 925-44.
67. İçke İ, Başak YP. Kriyoterapinin dermatolojide kullanımı. *T Klin Tıp Bilim*, 2004; 24: 383-95.
68. İşçimen A, Arzuhal N. Kriyoterapi uygulama ve endikasyonlar. *Dermatose*, 2002; 4: 39-49.
69. Dawber R. Cryosurgery: Unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol*, 2002; 20: 563-70.
70. Özpoyraz M. Kriyoterapi. *Dermatolojik Cerrahi'de*. Bostancı S, Özpoyraz M, Oram Y (Ed). Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1998; 121-30.
71. Memişoğlu H, Yücel A, Özpoyraz M. Dermatolojide kriyoterapi. *Galenos*, 1999; 31: 10-5.
72. Wheshany AH. Intralesional cryosurgery. A new technique using cryoneedles. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993; 19: 123-6.
73. Kuflik EG. Cryosurgery for palliation. *J Dermatol Surg Oncol*, 1985; 11: 865-9.

74. Aydemir EH, Tüzün Y, Kotoğyan A ve ark. Dermatolojide fizik tedaviler. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH (Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994: 803-10.
75. de Waard-van der Spek FB, Oranje AP, Lillieborg S, et al. Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia. J Am Acad Dermatol, 1990; 23: 685-8.
76. Şaşmaz S, Garipardıç M, Karabiber H. Çocuklarda viral deri hastalıkları. Klinik Bilimler & Doktor, Pediatriye Yönelişler, 2002; 8: 739-41.
77. Oruk Ş, İlater N, Atahan ÇS ve ark. Çocuklarda dermatolojik problemler. T Klin Dermatol, 2002; 12: 1-4.
78. Doğan G, Özcan A, Şenol M ve ark. Malatya'da ilk ve ortaokul öğrencilerinde derinin viral hastalıklarının prevalansı. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 1997; 4: 387-90.
79. Saral Y, Coşkun B, Güler G. Molluskum kontagiyozumun tedavisinde kriyoterapinin etkinliği ve komplikasyonları. Lepra Mec, 2004; 35: 88-95.