

38195

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Dermatoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet DERİCİ

HUMAN PAPİLLOMAVİRUS ENFEKSİYONLARINDA
İNTERFERON ALFA 2A ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Sema AYTEKİN

DİYARBAKIR – 1994

DNSDZ

Son yıllarda verrüelerin tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak interferonlar kullanılmaktadır. Tedaviye kesin yanıt oranları belli olmamakla birlikte çeşitli verrülerde değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışma interferonların farklı verruka türlerinde tedavi etkinliğini araştırma amacı ile planlanmıştır.

Gerek bu çalışmanın hazırlanıp uygulanmasında, gerekse Dermatoloji eğitimim süresince değerli bilgilerini ve katkılarını esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Mehmet DERİCİ, Doç. Dr. İnci MEVLİTOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ARICA'ya şükranlarımı arz ederim.

Klinik çalışmalarımda, tezimin hazırlanmasında emeği geçen klinik arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan eşim Dr. Nevzat AYTEKİN'e şükranlarımı sunarım.

Dr. Sema AYTEKİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
ÖZET.....	33
KAYNAKLAR.....	34

GİRİŞ

Verrukalar, çocuk ve genç erişkinlerde sık olarak görülen Human Papillomavirus'ların oluşturduğu derinin selim papillomlarıdır. Özellikle çocuklarda bir ile iki yıl içinde spontan iyileşme gözlenmektedir. Verrukaların tedavilerinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Fakat tüm tedavilere rağmen klinik iyileşme görülmeyen olgular mevcuttur. Bu nedenle, verrukaların tedavisinde yeni metodlar aranmaktadır. Interferonlar, son yıllarda verrukaların tedavisinde kullanılmakta olan terapötik ajanlardır.

Bu çalışmada en az bir yıldır lezyonları olan ve diğer tedavi yöntemleri ile iyileşmeyen verrukalı hastalar ele alınmış ve plasebo kontrollü interferon alfa 2a uygulanılarak tedavi sonrası sonuçlar değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Verrukalar, en sık deriyi daha az sıklıkla diğer epitelyal dokuları tutan Human Papillomaviruslarının (HPV) oluşturdukları benign tümörlerdir (1).

ETYOLOJİK AJAN

HPV 50-55 nm. çapında skuamöz epitelde proliferasyona neden olan DNA virusudur. Viral replikasyon sadece stratum spinosum ve stratum granulosumun üst kısımlarında tam diferansiye olmuş keratinositlerde olur. HPV'un hibridizasyon tekniği ile tanımlanmış 55 tipi vardır(2). Tüm HPV'lar epidermotropik viruslardır. Fakat çeşitli HPV tipleri farklı anatomik bölgelere spesifiktir.Örneğin HPV 1 avuç içi, ayak tabanı gibi keratinize dokuda, HPV 16 genital bölgede, HPV 11 genital ve laringeal epitelde replike olur(3, 4).Farklı HPV'ların oluşturdukları klinikler Tablo 1 de gösterilmiştir. HPV'un oluşturduğu papillomlar başlangıçta benignedir. Fakat az oranda displazi ve neoplazi gelişebilir. Bu sadece belli bazı HPV tiplerinde (HPV 16 ve 18) görülür(2).

HPV virionlarının oda ısısında gliserol içinde depolandığında aylarca, yıllarca enfeksiyöz etkinliği kalır (5).Formalinle, deterjanla veya 55°C da viral enfektiviteleri bloke olur. Fakat virus dondurma ve desikkasyona dirençlidir. Lipid zarı olmadığı için virionlar eter gibi dehidrate edici ajanlarla inaktive olmaz(1).

Tablo 1: Farklı HPV tiplerinin oluşturdıkları
klinik lezyonlar

HPV 1	: Derin V.Plantaris, V. Vulgaris.
HPV 2	: V. Vulgaris, V. Plan, mozaik V. Plantaris.
HPV 3	: V. Plan.
HPV 4	: V. Vulgaris, V. Plan.
HPV 5	: EV.
HPV 6	: Genital verrü, laringeal papilloma.
HPV 7	: Kasaplardaki V. Vulgaris.
HPV 8	: EV.
HPV 9	: EV, keratoakantom.
HPV 10	: V. Plan.
HPV 11	: Laringeal papilloma, genital verrü.
HPV 12	: EV.
HPV 13	: Fokal epiteliyal hiperplazi.
HPV 14-15	: EV.
HPV 16	: Genital verrü, bowenoid papillozis, servikal displazi, servikal neoplazi.
HPV 17	: EV.
HPV 18	: Genital verrü, bowenoid papillozis, servikal displazi, servikal neoplazi.
HPV 19-25	: EV.
HPV 26-29	: V. Vulgaris, V. Plan.
HPV 30	: Laringeal karsinoma, genital verrü.
HPV 31-32	: Genital verrü, bowenoid papillozis, servikal displazi, servikal neoplazi.
HPV 33	: Servikal karsinoma.
HPV 34	: Bowenoid papillozis, Bowen hastalığı.
HPV 35	: Servikal displazi, servikal karsinoma.
HPV 36	: EV.
HPV 37	: EV, keratokarsinom.
HPV 38	: EV.
HPV 39	: Bowenoid papillozis, Bowen hastalığı.
HPV 41	: V. Plan.
HPV 42	: Genital verrü, bowenoid papillozis, servikal displazi, servikal neoplazi.
HPV 43-44	: Genital verrü, laringeal papillom.
HPV 46-47	: EV.
HPV 48	: Bowenoid papillozis, Bowen hastalığı.
HPV 49-50	: EV.
HPV 51-54	: Genital verrü, bowenoid papillozis, servikal displazi, servikal karsima.
HPV 57	: Genital verrü, laringeal papilloma.

EPİDEMİYOLOJİ:**İnsidans-Yaşı:**

İnsanlarda HPV enfeksiyonu çok yaygın olarak bulunur. Fakat genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. En sık olarak çocuk ve genç adultlarda görülür. Bu grupta insidans %10 olarak bildirilmiştir(5). Okul çağı çocuklarında 12-16 yaşlarında özellikle plantar verrülerde pik görülür(6). Hücrel immünitesi bozulmuş kişilerde HPV enfeksiyonu daha sıktır. İmmünoşüpresif tedavi gören renal transplantasyonlu hastaların % 40'ından fazlasında verru gelişebilir (7).

İnkübasyon:

Verruka vulgaris ve verruka plantariste inkübasyon periyodunun birkaç hafta ile bir yıldan daha uzun olduğu düşünülmektedir (8). Deneysel verrülerde inokülasyondan 20 ay gibi uzun süre sonra klinik olarak verrü olduğu görülmüştür(9) Anogenital verrülerde bu süre üç hafta ile sekiz ay (ortalama 2.8 ay) olarak bildirilmektedir(10).

PATOGENEZ

Verrukalar direkt yada indirekt temas yoluyla geçer. Epitelial bariyerin travma yada maserasyon nedeniyle bozulması virüsün inokülasyonuna zemin hazırlar(8).

Verruka plantaris, yüzme havuzları ve çıplak ayakla dolaşan zeminlerden kolaylıkla geçebilir. Eldeki verruka vulgaris tırnak yiyenlerde kolaylıkla tırnak, periungual deri, dudak ve çevresine yayılabilir. Kaşıma ve kontaminasyon yoluyla verrukalar yayılabilir. Koebner fenomeni görülür(11,2,1).Mes-

leki olarak et, balık ve kümes hayvanları ile uğraşanlarda ellerde verrü görülme insidansı oldukça yüksektir (12).

Verrülerde iatrojenik geçiş olabilir. HPV klorheksidine dirençli olduğu için klorheksidinle dezenfekte edilerek kullanılan vajinal spekulumlar aracılığı ile muayene sırasında hastalara bulaşma olabilir (13). Bu nedenle özellikle Kadın hastalıkları ve Doğum kliniklerinde kullanılan tıbbi malzemelerin ısı ile sterilizasyonu gereklidir. Verrülerin lazer yada elektrokoterle tedavisi sırasında çıkan dumanda HPV DNA'sı bulunur. Inhalasyonla hekime bulaşma olabilir (14).

Anogenital verrüler cinsel temasla bulaşır. Bazen verruka vulgaristen bulaşma ile oluşabilir. Bu tip verrülerde HPV 1 ve 2 izole edilmiştir. Çocuklarda görülen anogenital verrülerde seksüel suistimal düşünülmelidir. Yeni doğanda görülen anogenital verrüler, verrülü anneden doğum esnasında direkt temasla yada prenatal hematojen yolla oluşabilir (2).

KLİNİK

HPV enfeksiyonları klinik olarak:

- 1- Verruka Vulgaris
- 2- Verruka Plantaris
- 3- Verruka Plan
- 4- Filiform ve Digitat Verrüler
- 5- Anogenital Verrüler
- 6- Epidermodysplasia Verruciformis
- 7- Diğerleri:
 - Laringeal Papillomatozis -Oral verrüler
 - Konjoktival papillom.

1-Verruka Vulgaris:

Sıklıkla HPV 2'ye bağlı olarak oluşur.Fakat Tip 1 ve 4 de neden olabilir. En çok el ve parmaklara lokalize olur. Fakat derinin her yerinde görülebilir. Klinik olarak deriden kabarmık yuvarlak papülöz oluşumlardır (11).

Tek verrü aylarca, yıllarca değişmeden kalır. Yada hızla yayılabilir (2). Travma yerlerinde yeni verrüler oluşabilir. Köebner izomorfik fenomeni verruka plandan daha az belirgindir(2,11).Verruka vulgaris genellikle asemptomatiktir. Fakat ellerin palmar yüzünde olanlar hassas olabilir. Periungual verrüler tırnak büyümesini bozabilir. Göz kapagındaki verrülerde konjoktivit veya keratitle birlikte olabilir(2).

Verruka vulgariste malign değişiklik oldukça nadirdir. Fakat yaşlı bir kişinin yüzündeki verrüde malign değişim görülmüştür (15).

Vakaların %65'inde lezyonlar iki yıl içinde spontan kaybolur. Hastanın yaşı ve verrü sayısı prognozu etkilemez (16 , 17,18). Regresyon asemptomatiktir. Siyahlaşma olmaksızın birkaç haftada kademeli olarak gerileme gözlenir (16).

2-Verruka Plantaris:

HPV 1, 2 ve 4'e bağlı olarak gelişir. Küçük lezyonlar HPV 4 içerirken, mozaik verrüler çoğunlukla HPV 2 içerir(2). Keskin kenarlı yuvarlak kalın boynuzsu tabaka ile çevrili keratolik lezyonlardır. Eğer yüzey hafifçe kazınırsa verrü çevresindeki boynuzsu halka ile ayrılır.Kazımaya devam edilirse uzamış dermal papilla uçlarında küçük kanama noktaları görülür (2,11).

Verruka plantaris çoğunlukla topuk, metatars başı gibi basıncı gören yerlerde bulunur. Vakaların %60-70'inde tek verrü vardır. Bazen verrüler grup yaparak deri altında birleşebilirler. Bu tip verrülere mozaik verrü denir. Ağrı genellikle vardır. Fakat mozaik verrülerde ağrı nadirdir.

Verruka plantarisin seyri çok farklıdır. Spontan regresyon çocuklarda daha kısa sürede olur. Eğer hiperhidroz ve ortopedik kusur varsa iyileşme gecikebilir. Mozaik verrülerde iyileşme daha geç olur (2). Lezyonlarda gerileme genellikle enflamatuar belirtilerle olur. Tromboze kan damarları nedeniyle siyah noktalanma olup lezyonlar kuruyarak kademeli olarak ayrılırlar (16).

Plantar verrüler sıklıkla kallusla karıştırılabilir. Ayrıca genetik orijinli punktat keratoderma da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

3-Verruka Planı:

HPV 3 ve 10 ile oluşan düz, pürüzsüz deriden hafifce kabarıklık deri renginde veya grimsi sarı bazen pigmente olabilen papüler lezyonlardır. Yüz, el sırtı ve ayak bileği en sık yerleşim yerleridir. Sayıları 2-3 tane yada yüzlerce olabilir. Travmaya bağlı lineer yayılım karakteristiktir (2).

Verruka planda iyileşme sırasında enflamasyon, kaşıntı, eritem, ödem ve daha önce farkedilemeyen lezyonların belirginleşmesi görülür. Lezyonların çevresinde depigmente halka gelişebilir(2).

Ayırıcı tanıda liken ruber planus, akrokeratozis verruciformis, verrüköz nevus düşünülmelidir.

4-Filiform ve digitat verrüleri:

Filiform verrüleri genellikle erkeklerde yüz ve boyunda görülürler. Sıklıkla küme şekindedirler. Digitat verrüleri, her iki cinsten de saçlı deride bulunur. Epidermal nevüsten ayırım yapılmalıdır (2).

5-Anogenital Verrü:

Anogenital bölgede yerleşen yumuşak pembe-kahverengi renkli papüllerdir. En çok tutulan yerler erkeklerde frenulum, korona, glans penis, kadında vulvanın posterior kısmıdır. Lezyonlar nemli bölgelerde çok sayıdadır. Vulva ve perianal bölgede büyük, kötü kokulu kitleler oluşturabilirler. Bu klasik form (kondiloma aküminata) anogenital verrülerin üçte ikisini oluşturur. Lezyonlar seboreik keratoza benzer şekilde pigmente olabilirler. Bazende verruka vulgaris şeklinde görülebilir. Anogenital verrüleri genellikle asemptomatiktir. Fakat kanama ve rahatsızlık hissi oluşturabilirler. Genital verrülü hastalarda diğer genital enfeksiyonlar da sıklıkla görülebilir (Kandidiyazis, Trikomonal üretrit ve diğer nonspesifik enfeksiyonlar gibi). Sifiliz ve gonore ile birliktelik yaklaşık %10-20 olarak bildirilmektedir (19, 10).

Lezyonların büyümesi, endurasyon, ağrı, seroanjinöz değişiklikler malign değişimi düşündürmelidir (20).

6-Epidermodisplasia Verrusiformis (EV):

EV, çocukluk yaşlarında başlayan HPV'un oluşturduğu makülopapüler lezyonlarla karakterize nadir görülen familial bir hastalıktır (1). EV'de izole edilen virüs tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir. HPV Tip 5 ve 8 deri kanseri olan EV'li hasta-

larda bulunur(21). Benign maküler ve papüler lezyonların başlama yaşı altı yaş civarındır.Otozomal dominant ve X'e bağlı resesif geçiş bildirilmiştir (21).

Hastaların %90'ında hücresele immünite baskılanmış, humoral immünite normaldir. Lezyonlar vücudun her tarafında görülebilmesine rağmen özellikle ikinci ve üçüncü dekatta güneşe maruz kalan deride bowenoid karsinoma insitu ve skuamöz hücreli karsinoma gelişebilir(1,21,22,23). EV'li olmayan hastalardaki skuamöz hücreli karsinomaya göre metastaz çok azdır. İç organ metastazı görülebilir.

EV; tinea versicolor, verruka plan, psoriasis, akrokeratozis verrusiformis, liken ruber planus ve maküler porokeratozis ile karışabilir(1,21,24).

7- Diğerleri:

Laringeal Papillomatosis:

Larinks, orofarinks ve bronkopulmoner epitele yayılabilen benign noninvaziv tümörlerlerdir (1). Boğuk ses ve stridora neden olur. Sıklıkla yenidoğanda görülmesine rağmen her yaşta görülebilir.Pubertede papillomlar spontan olarak geriler(17) Fakat rekürrensler sıktır. Lezyonlardan izole edilen HPV'ler anogenital verrülerdekilerle aynıdır. Annedeki kondüloma aküminata ve serviksteeki HPV enfeksiyonundan geçiş olabilir(25).

Oral Verrüler:

Oral verrülerin çoğunluğu oral seksle,temasla geçer (26 , 27). Genellikle HPV 6 ve 11 içerirler. Benign familyal epitelyal hiperplazide spesifik olarak HPV 13 ve 32 görülür. Oral lökoplakili hastaların %80'inde ve oral skuamöz hücreli

karsinom vakalarının bazılarında HPV 16 saptanmıştır (2).

Konjuktival Papillom:

Bu lezyonlarda da HPV antijeni sıklıkla saptanır (27,28).

İmmün Yetmezlikte Human Papillomavirüs Enfeksiyonları:

Özellikle hücre sel immün sistem bozukluğunda verrü oluşumuna yatkınlık vardır. EV'e benzer şekilde yaygın verrüler görülebilir. Yapılan çalışmalarda immüno suppressif tedavi alan renal transplantasyonlu hastalarda HPV2 ve 4 en çok gösterilmiştir (29,30). Kısa süreli immüno suppressif tedavi gören kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalarda verrü prevalansında artma olmadığı gösterilmiştir (31).

Bazı Sistemik Hastalıklarda HPV enfeksiyonu:

AIDS' de verrü insidansı % 5- 27 olarak bildirilmektedir (32). Çok sayıda verruka vulgaris ve plantaris lezyonları görülür. Ayrıca bu lezyonlarda malign değişiklikler daha sık olarak gözlenmektedir (10,33). Hodgkinli hastalarda verrü insidansı fazladır. Fakat diğer lenfoproliferatif hastalıklarda (malign lenfoma, KLL gibi) beklenenden az görülür (34). Kontrollü yapılan bir çalışmada SLE'li hastalarda %45 verrü görülürken kontrol grubunda %12 oranında verrü görülmüştür (35). Ataksi telenjiektazi (36), fanconi anemisi (37), Wis- kot- Aldrich sendromu (38) primer immün yetmezliklerde de verruka vulgaris sıklıkla görülür.

Human Papillomavirüsün malignensiyle ilgisi:

HPV içeren lezyonlar benign olmasına karşın bazı HPV tipleri onkojenik potansiyele sahiptir (örneğin HPV 16-18)(1). Küçük doz karsinojenlerle yüksek hızda malign değişim görüle-

bilir (39).

Laringeal papillomatoziste X-ray sonrası invaziv skuamöz hücreli karsinom gelişebilir (40). Dev kondiloma aküminatum, Buschke-Loewenstein tümörü adını alır. Lokal olarak invazivdir. İyi diferansiye olup nadiren metastaz yapar (41).

Bowenoid papüllozis; her iki cinste anogenital bölgede görülen pigmente lezyonlardır. Histolojik olarak hafif derecede sellüler atipi vardır. Fakat karsinomaya geçiş nadirdir (2).

Özetle, HPV'lar genellikle benign verrü oluşturur. Fakat spesifik HPV tipleri malign epitelyal tümör gelişimine neden olabilir (1).

HISTOPATOLOJİ

Verrülerde epidermis parakeratoz, hiperkeratoz ve papillomatozis ile akantotik görünümde (42). Uzamış rete ridgeler verrü merkezine doğru uzanır. Dermal kapiller damarlar belirgin ve trombozedir. Dış merkezli perinükleer halka ile çevrili piknotik nüklüslü koilositik hücreler yada koilositler HPV içeren papillomlarda karakteristiktir. Koilositler malpighi tabakasında olmasına rağmen genellikle keratohyalin granülü içermezler. Orijini bilinmeyen eozinofilik granüller içerirler. Lezyona komşu bölgedeki keratinositler yoğun bazofilik keratohyalin granülleri içerir (1). Verruka planda akantoz ve hiperkeratoz daha az, parakeratoz ve papillomatozis yoktur. Anogenital verrülerde hafif akantoz, parakeratoz vardır. Mukozal yüzey yada yakınına yerleştiklerinden granüler tabaka yoktur.

TANI:

Verrülerde tanı genellikle klinik görünüm ile konur. Fakat histolojik inceleme ile desteklenebilir. HPV'un yapısal proteinlerinin immüno-histokimyasal incelenmesi ile lezyonda virüs bulunduğu desteklenebilir. DNA hibridizasyon tekniği ile HPV tipi belirlenebilir. Ancak bu teknikler çok sınırlı araştırma laboratuvarlarında kullanılabilir (1).

AYIRICI TANI:

Verrukaların tiplerine göre ayırt edilmesi gereken hastalıklar aşağıda özet olarak gösterilmiştir.

- Verruka Vulgaris:**
- * Tüberkülozis kutis verrukoza
 - * Molluskum Kontagiozum
 - * Epidermolitik Hiperkeratoz
 - * Akrokeratozis Verrusiformis

- Verruka Plantaris:**
- * Kallus
 - * Punktat Keratoderma
 - * Darier Hastalığı

- Verruka Plan:**
- * Liken Ruber planus
 - * Akrokeratozis Verrusiformis
 - * Verrüköz Nevüs
 - * Efelid veya Lentigo

- Filiform Verrü:**
- * Akrokordon

- Anogenital Verrü:**
- * Kondüloma Lata
 - * Seboreik Keratoz
 - * Sellüler Pigmente Nevüs
 - * Epidermoid Karsinom

TEDAVİ:

Verrukalarda tedavi hasta yaşına, lezyon süresine, verrükün yaygınlığına, hastanın immünolojik durumuna, kooperasyonuna ve daha önce almış olduğu tedavi şekline göre değişir (2,1).

Yapılan çalışmalar çocuklarda spontan remisyonun iki yıl içinde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çocuklarda tedavi gerekmez (1). Hastaya tedavi başlamadan önce basit hijyenik koşullara dikkat etmesi konusunda bilgi verilir (ortak havlu kullanımının engellenmesi, banyo temizliği, tırnak yeme alışkanlığının engellenmesi gibi). Anogenital verrülerde yüksek seksüel enfektivite ve latent HPV enfeksiyonu insidansının yüksek olması nedeniyle eşler birbirlerini kolaylıkla enfekte edebilir. Bu nedenle klinik tedaviden sonra bile 6 ay (43) ile 12 ay (44) süreyle kondom kullanımı önerilmelidir. Servikal displazi yada neoplazi riskinden dolayı kadın hastalar yada erkek hastaların eşlerinde aralıklı olarak servikal smear yapılmalıdır (2).

Hasta değerlendirildikten sonra seçilebilecek tedaviler şunlardır:

Salisilik asit:

Salisilik asit yada laktik asit çabuk kuruyan bir bazda verruka vulgaris ve verruka plantariste tedavide ilk seçenektir (2). Üç ay süreyle salisilik asidin günlük kullanımıyla verruka vulgariste %67, basit verruka plantariste %84, mozaik verruka plantariste %45 oranında iyileşme bildirilmektedir (45).Başlangıçta keratin yüzeyin hafifçe kaldırılması olduk-

ça yararlıdır. Fakat fazla kazıma virusun yayılımına neden olabilir. Salisilik asit verruka vulgaris ve verruka plantariste %40'lık konsantrasyonlara kadar kullanılabilir. Fakat anogenital bölge, yüz gibi irritasyonun olabileceği bölgelerde %4 gibi düşük konsantrasyonlarda kullanılabilir (2). İlacın uygulanması deri korunarak yapılır. Ayak tabanında penetrasyonu artırıcı adeziv bantlar kullanılabilir.

Gluteraldehit:

Verruka plantariste sıvı etanol içinde %10'luk konsantrasyonda gluteraldehit preparatı kullanılabilir. Tedavi edilen verrü sertleşir, kahverengi renk alır ve zamanla düşer. Alerjik kontakt dermatit oluşturabilir (45).

Podofillin:

Değişik oranlarda birçok sitotoksik madde içeren bitkisel orijinli bir reçinedir. Mukozal yüzeylede çok daha etkilidir. Podofillin'in çok büyük ve kanamalı alanlara uygulanması ile intrauterin ölüm (46), kusma, koma, karaciğer hasarı, renal hasar, periferik nöropati, kemik iliği supresyonu(47) ve ölüm (48) olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle küçük ve kanamasız yüzeylede güvenilir olmasına rağmen gebelerde kullanılmaz (2).

Podofillin genital verrülerde %10-25'lik konsantrasyonlarda hekim kontrolünde uygulanır. Dört saat sonra yıkanır. Tedavi iyi tolere ediliyorsa süre uzatılabilir. Uygulama haftalık yada daha sık aralarla tekrarlanır. Histolojik olarak intra ve intersellüler ödem, mitoz ve nekroz görülür. Fakat bu karsinogenezisi göstermez (49). Yaklaşık yüz anogenital verrü-

lü erkek hastada yapılan çalışmada altı haftalık podofillin uygulanması ile %22 oranında iyileşme gözlenmiştir (50).

Etanol içerisinde %0.5'lik Podofilotoksinin 3 gün, günde iki üç kez uygulanması ile anogenital verrüelerde iyileşme %60 ile %70 olarak bulunmuştur (51).

Podofillin verruka plantariste de kullanılabilir(45, 52). Keratin tabaka soyulur. %25'lik podofillin uygulanıp iki yada üç kat adheziv flaster ile kapatılır. Bir hafta sonra örtü açılıp ölü dokular ve verrü kürete edilir (2).

Kriyoterapi:

Likit nitrojen ve solid karbondioksit kullanılarak yapılabilir. Likit nitrojen verrü üzerine aplikatör ile uygulanır. Lezyon genişliğine ve derinliğine göre bu işlem birkaç kez tekrarlanır. Tedavi edilen verrüde epidermal nekroz, hemorajik büll oluşur. Uygulama ağrılıdır(21).Ağrı bir kaç saat yada birkaç gün sürebilir.Bu durumda hastaya oral aspirin yada topikal güçlü steroid verilebilir (2).

Kriyoterapi verruka vulgaris ve anogenital verrüelerde tercih edilebilir. Elektrokoterizasyona göre daha iyi kozmetik sonuçlar alınır (21).

Cerrahi Metotlar:

Genellikle sikatris ve rekürrens oluşabileceğinden eksizyondan çekinilir. Fakat topikal ve diğer tedavilere dirençli büyük anogenital verrüelerde total eksizyon yapılabilir (1). 1/300.000 lik adrenalinin subkutan enjeksiyonu sonrası lokal yada genel anestezi ile lezyonlar çıkarılır.

Kontakt Sensitizasyonu:

Difenilsikloproperon (difensipron, DPC) kullanılarak uygulanır. DPC solusyonunun düzenli uygulanmasıyla %45 (53) - %62 (54) iyileşme oranı saptanmıştır. Tedavi bölgesindeki kaşıntı genellikle tolere edilir. Fakat yaygın dermatit gelişebilir.

Intralezyonel Bleomisin:

Bu sitotoksik ajan ünite yada mg olarak kullanılır. 1 mg 1,5 - 2 Ü bleomisin içerir. Kullanımı için çeşitli protokoller vardır. 1 mg/ml total doz maksimum 4 mg (55) olacak şekilde üç kez lezyona enjekte edilir. Diğer bir uygulama da 1Ü/ml total doz maksimum 2Ü (56) olacak şekilde iki kez uygulamadır. Her lezyon içine beyazlama oluncaya kadar bleomisin enjekte edilir. Enjeksiyonlar çok ağrılı olduğu için lokal anestezi gerekebilir. Yaklaşık 2-3 hafta sonra hemorajik bir krut oluşur. Krutla birlikte lezyon da kaybolur. İyileşme oranı yapılan çalışmalarda %65-80 olarak bildirilmektedir (2).

Sistemik toksisite bulgusu yoktur. Tırnak kaybı (55) veya distrofisi (57), enfeksiyonu izleyen periungual enfeksiyonlar, tedavi sonrası parmakta Raynaud Fenomeni ve lokal komplikasyonlar gelişebilir.

Retinoidler:

Hiperkeratozik verrülerde etretinat ağrı ve hiperkeratozu azaltıp diğer tedavilerin kullanımını kolaylaştırır(2,21).

Formalin:

Sabun veya su içinde %2-3'lük formalin kompresleri verruka

plantariste kullanılabilir (58). Fakat zaman alır ve etkilenen bölgeyi sınırlamak zordur.

Lazer:

Karbondioksit lazeri bazı verrüelerde kullanılabilir. Fakat uygulama sonrası ağrı, sikatris ve geçici fonksiyon kaybına sebep olur (59).

Topikal 5 Fluorourasil (5FU):

%5'lik 5FU solusyonu oklüzyon altında verrülere uygulandığında plasebodan daha etkili bulunmuştur (60). Fakat periungual verrüelerde onikoliz, eritem,erozyon ve hiperpigmentasyon insidansı yüksektir.

Kostikler:

Monokloroasetik asit, trikloroasetik asit, gümüş nitrat ve diğer kimyasal iritanlar kullanılabilir. Fakat ağırlı reaksiyonlara sebep olabilirler.

Psikoterapi:

Telkin yada hipnoz yoluyla verrüelerde iyileşme görülebilir (21,61,62). Hipnoz, plasebo, salisilik asit uygulanan hasta gruplarında tedaviden altı hafta sonra yapılan değerlendirmede sadece hipnoz uygulanan grupta verrüelerde belirgin azalma görülmüştür (63). Hipnoz yolu ile iyileşen anogenital verrülü(64) ve verruka vulgarisli(65) vakalar da bildirilmiştir.

Interferonlar (IFN):

Yabancı nükleik asitlere, bakteriyel ve viral ajanlara karşı hücrelerin ürettiği glikoprotein yapısında maddelerdir. Tip 1 ve Tip 2 olarak iki gruba ayrılırlar. IFN alfa ve IFN beta tip 1 interferonlardır. Lökositlerin ve fibroblast-

ların viral enfeksiyonu sonrası oluşurlar. Tip 2 veya IFN gama mitojen veya antijen ile uyarılmış olan T lenfositlerinde yapılır(66,67).

Interferonlar antiproliferatif, immünomodülatör ve antiviral etkileri nedeniyle verrülerde kullanılmaktadır. IFN alfa ve beta verrü tedavisinde gamadan daha etkilidir (12).

Interferonlar intralezyonel yada sistemik olarak kullanılabilirler. Sistemik düşük dozlarda kullanımında etki az olup nüks oranı fazladır. Yüksek dozlarda ise yan etki insidansı artar. Bu nedenle intralezyonel kullanımı uygundur. Intralezyonel kullanımda düşük dozlarda bile optimum sonuca ulaşabilmektedir (12).

Interferon kullanımına bağlı yan etkiler genellikle yüksek dozlarda gözlenir. Düşük doz kullanımında ise en sık görülen yan etki grip benzeri tablodur.

Interferonlara bağlı yan etkileri şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Grip benzeri sendrom: Ateş, üşüme, kırgınlık, başağrısı, miyalji, artralji ile seyreder. Dozun azaltılması yada parasetamol kullanılması ile düzelir.
- 2- Gastrointestinal sistem: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, anoreksi.
- 3- Hepatik sistem: Geçici transaminazlarda yükselme.
- 4- Hematolojik sistem: Granülositopeni, lökositopeni, trombositopeni.
- 5- Kardiyovasküler sistem: Miyokard infarktüsü, aritmi, pre-matür ventriküler kontraksiyon, hipertansiyon, kalp tamponadı.
- 6- Üriner sistem: Renal toksisite, akut intersitisyel nefrit.

7- Sinir sistemi: Somnolans, konfüzyon, letarji, belirgin psikoz ve EEG anormallikleri.

8- Solunum sistemi: Astım benzeri nöbet.

9- Deri bulguları: Kirpik ve kol kıllarında uzama, telojen efluvium'da artışa bağlı saçlarda seyrelme, deri döküntüleri.

10-Diğerleri: Bölgesel lenfadenopati, transplantı red, multiple sklerozda hastalığın alevlenmesi.

Özet olarak düşük dozlarda yan etkilerinin az olması ve tedaviyi bıraktıracak rahatsızlık oluşmadığından diğer tedavilere cevap vermeyen yada nükslerin olduğu tüm verrülerde intralezyonel IFN kullanımı alternatif tedavi şekli olarak seçilebilir (12,68).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ekim 1992- Ekim 1993 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran verrukalı hastalar alındı. Interferon alfa 2a tedavisine yaşları 19-44 (ortalama 26.2) arasında değişen 11 (%36.6) verruka plantarisli, 10 (%33.3) verruka vulgarisli, 2 (%6.6) periungual verrülü, 6 (%20) genital verrülü ve 1 EV'li hasta olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Plasebo grubuna ise yaşları 18-32 (ortalama 25.2) arasında 10 (%50) verruka plantarisli, 10 (%50) verruka vulgarisli toplam 20 hasta alındı.

Lezyonları en az bir senedir olan ve daha önce salisilik asit, elektrokoter gibi tedavi yöntemlerini kullanıp iyileşmeyen hastalar seçildi. Tüm hastalara hastalıkları ve uygulanacak olan ilaç hakkında bilgi verilip çalışmaya katılmaları için onayları alındı.

Hastalar kliniğimize yatırılarak fizik muayeneleri yapıldı. Tam kan, sedimentasyon, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar, PA akciğer grafisi, VDRL ve bayan hastalarda gebelik testi yapıldı. Tüm hastaların verrülerinin sayısı, büyüklüğü ve morfolojik özellikleri kaydedildi.

Çalışmamızda 3MİU liyofilize interferon alfa-2a, 9mg sodyum klorür ve 5mg insan serum albumini içeren ve 1ml steril su ile sulandırılan flakonlar (Roferon A 3MİU flk) kullanıldı. Çalışmaya alınan 28 hastaya haftada üç kez üç hafta süreyle insülin enjektörü kullanılarak lezyon yakınından subkutan (SC) interferon alfa-2a 3MİU/gün (total doz 27MİU) uygulandı. EV'li

hasta ile anal sfinkter üzerinde anogenital verrüsü olan hastaya interferon intramusküler (İM) uygulandı.EV'li hastaya ilk ay her gün, diğer iki ay haftanın üç günü olmak üzere toplam üç ay interferon alfa-2a 3MİÜ/gün (toplan doz 162MİÜ) uygulandı.Anogenital verrülü hastaya üç hafta süreyle haftanın üç günü interferon alfa-2a 3MİÜ/gün (toplam doz 27MİÜ) İM uygulandı.

Plasebo grubundaki verrülü hastalara ise interferon alfa-2a uygulandığı söylenerek üç hafta süreyle haftanın üç günü İCC serum fizyolojik insülin enjektörü ile lezyon yakınından SC uygulandı.

Tüm hastalara ateş, üşüme, titreme gibi belirtilerin olabileceği söylendi.Hastalar ilk enjeksiyon sonrası 24 saatlik ateş takibine alındı. Ateş ve gribal belirti olan hastalara parasetamol verildi. Görülen yan etkiler kaydedildi. İlk enjeksiyondan 24 saat sonra beyaz küre sayımı yapıldı. Hastalar diğer enjeksiyonlarına ayaktan geldiler .

Hastaların lezyonları tedavi bitiminde ve bundan altı hafta sonra değerlendirilip klinik değişim aşağıdaki derecelere göre sınıflandırıldı.

Tam iyileşme: Tüm lezyonların tamamen kaybolması ve yeni lezyon çıkmaması.

Kısmi iyileşme: Tüm lezyonlarda %50-75 iyileşme.

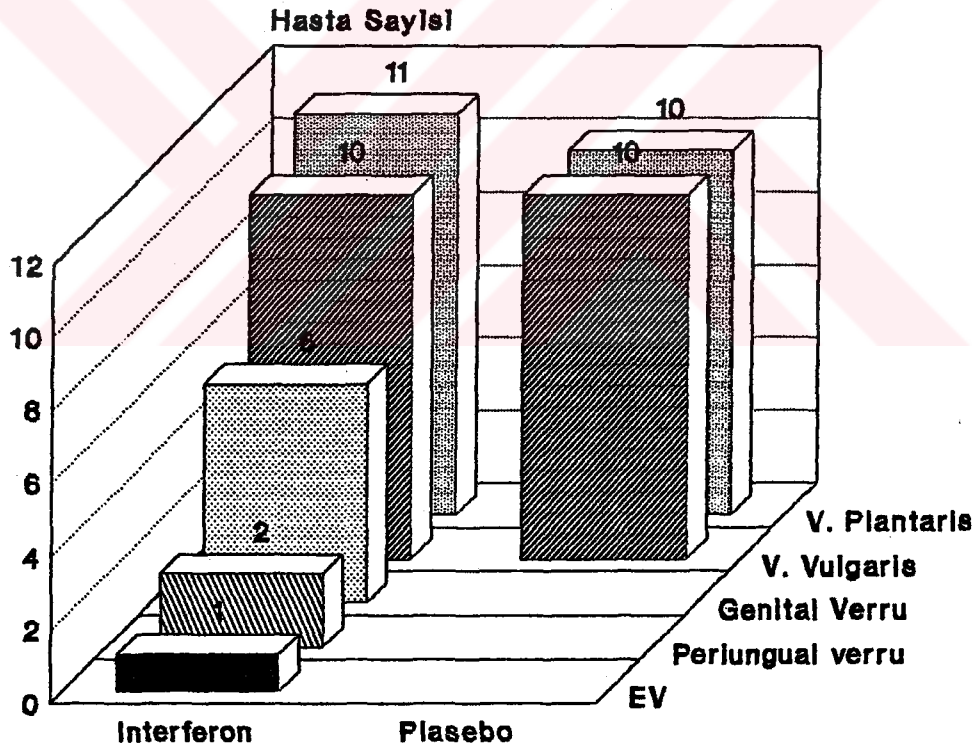
Başarısız:Değişiklik olmaması veya %25 civarında iyileşme.

İlerleme: Lezyon büyüklüğü ve sayısında artma.

BULGULAR

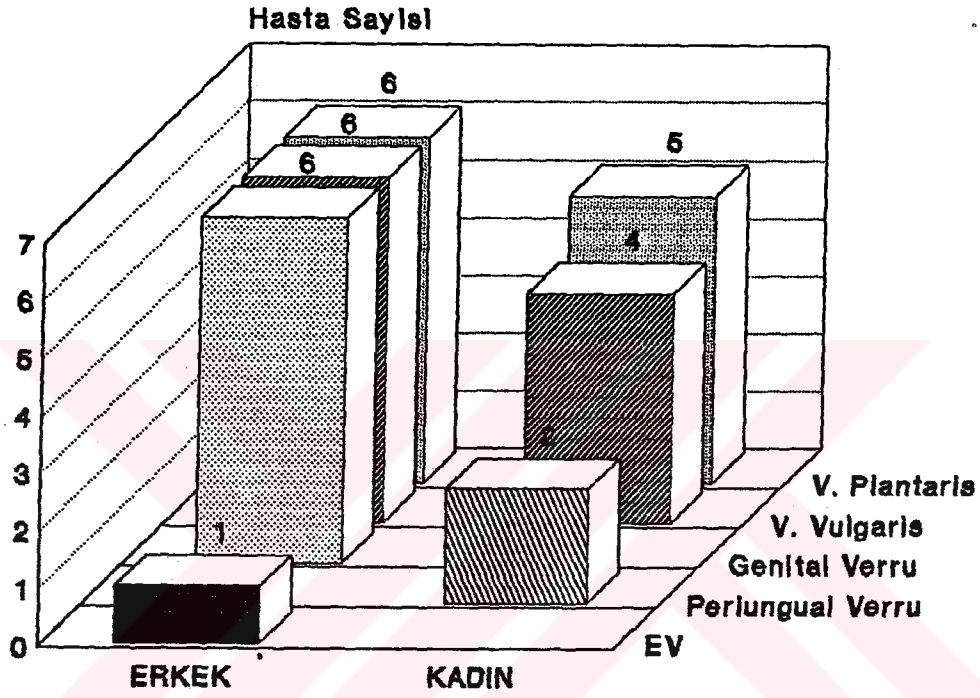
Çalışmamızda interferon alfa 2a tedavisine 19 (%63,3) erkek, 11 (%36,6) kadın olmak üzere toplam 30, plasebo grubuna ise 12 (%60) erkek, 8 (%40) kadın olmak üzere toplam 20. ver-rülü hasta alındı. Interferon alfa 2a uygulanan hastaların yaşları 19-44 (ortalama 25,2) arasındaydı.

Çalışmaya HPV enfeksiyonlarından verruka vulgaris, verruka plantaris, anogenital verrü, periungual verrülü hastalarla EV'li bir hasta alındı. Vakaların hastalık tiplerine göre da-ğılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



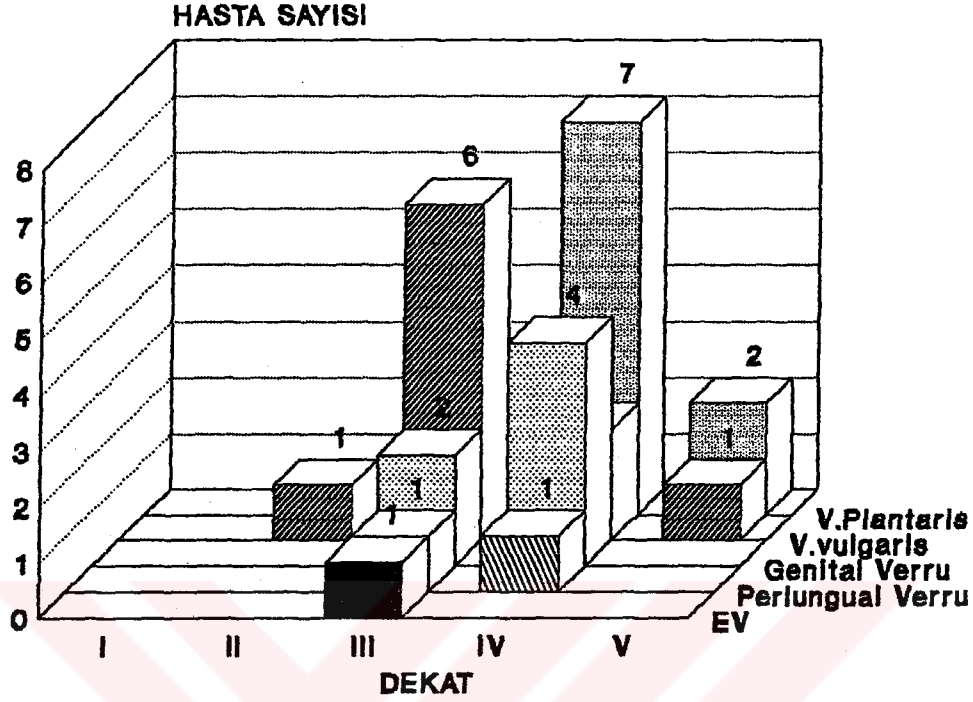
Şekil 1: Interferon alfa 2a ve plasebo uygulanan vaka gruplarında HPV enfeksiyonu tiplerinin dağılımı

interferon alfa 2a tedavisi alan hastaların HPV enfeksiyonu tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Interferon alfa 2a uygulanan vaka grubunda HPV enfeksiyon tiplerinin cinsiyete göre dağılımı

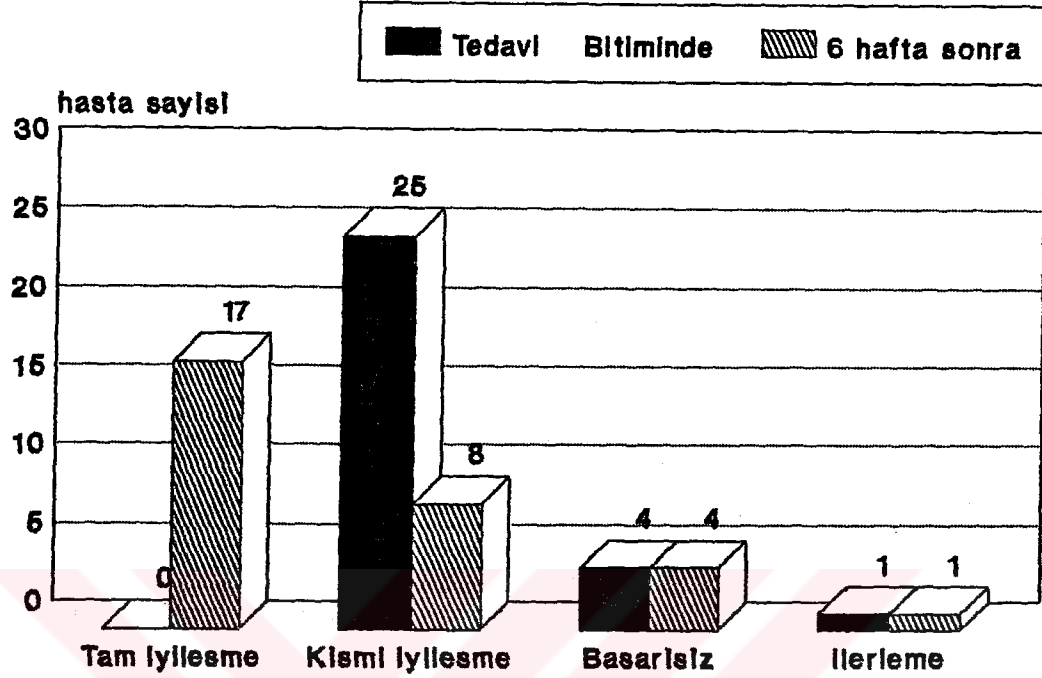
interferon alfa 2a uygulanan hastalar 19-44 yaş (ort.26,2) plasebo uygulanan vakalar 18-32 yaş (ort.25,2) arasında olup hastalıkların dekatlara göre dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir.



Sekil 3: Interferon alfa 2a uygulanan vakaların dekatlara göre dağılımı.

Haftada üç kez üç hafta süre ile interferon alfa 2a 3 MIÜ/gün (toplam doz 27 MIÜ) tedavisi alan hastaların tedavi bitimindeki değerlendirmesinde 25 (%83,3) hastada kısmi iyileşme, 1 (%3,3) hastada lezyonlarda artma görüldü. 4 (%13,3) hastada lezyonlarda değişiklik saptanmayıp, tamamen iyileşen hasta da olmadı.

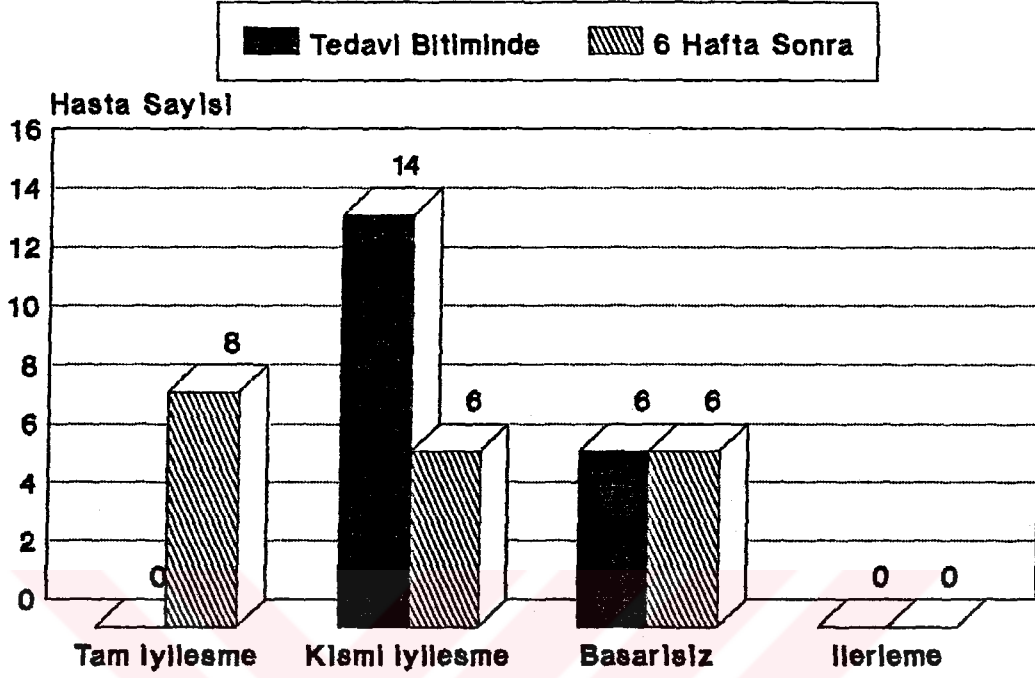
Tedavi bitiminden altı hafta sonraki değerlendirmede 17 (%56,6) hastada tam iyileşme, 8 (%26,6) hastada kısmi iyileşme, 4 (%13,3) hastada tedavi başarısız bulunup, 1 (%3,3) hastada lezyonlarda ilerleme gözlemlendi. Hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesi Şekil 4'te gösterilmiştir.



Sekil 4: Interferon alfa 2a uygulanan hastalarda tedavi sonrası değerlendirme.

Plasebo olarak haftada üç kez üç hafta süre ile lcc. serum fizyolojik/gün uygulanan vakaların tedavi bitiminde yapılan değerlendirmesinde 14 (%70) hastada kısmi iyileşme olurken, 6 (%30) hastada ise lezyonlarda hiç bir değişiklik gözlenmedi.

Plasebo grubunda tedavi bitiminden altı hafta sonra yapılan klinik değerlendirmede 8 (%40) hastada tam iyileşme, 6 (%30) hastada kısmi iyileşme görüldü. 6(%30) hastada ise tedavi başarısız bulundu. Plasebo uygulanan vakaların klinik değerlendirmesi Şekil 5'te gösterilmiştir.



Sekil 5: Plasebo uygulanan vakalarda tedavi sonrası değerlendirme.

Interferon alfa 2a ve plasebo uygulanan hastaların tedaviden altı hafta sonraki klinik iyileşmesi khi-kare testi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmanın sonuçları Tablo 2'de gösterildi.

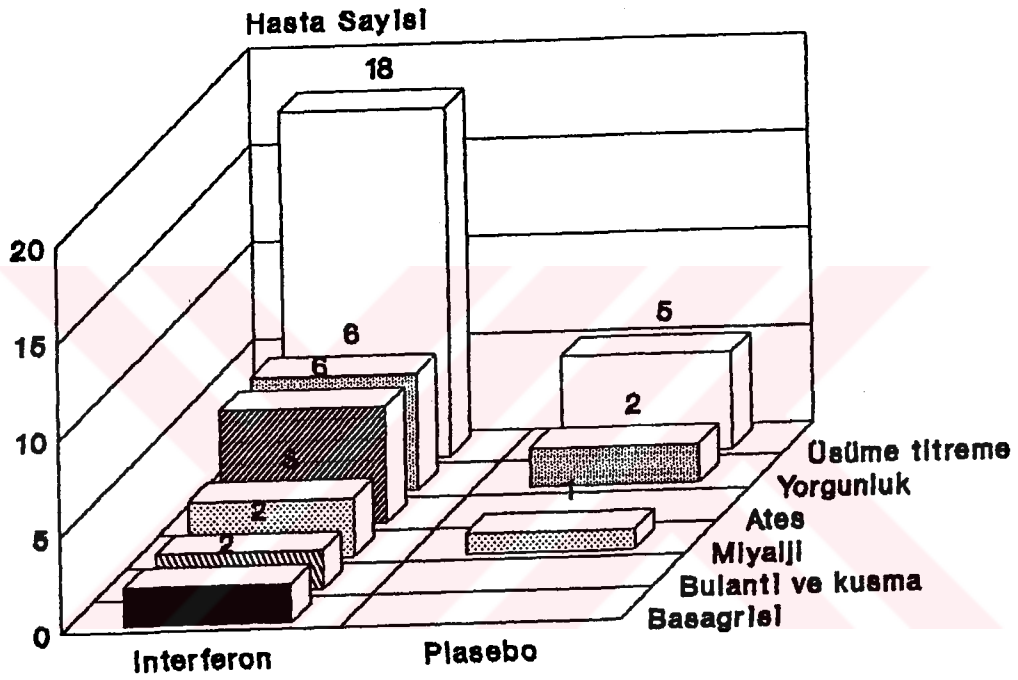
Tablo 2 :

	Tam iyileşme	Kısmi iyileşme	Başarısız
Interferon	17	8	5
Plasebo	8	6	6

$$\chi^2 = 1,68$$

$$p > 0,05 \text{ (NS)}$$

Interferon alfa 2a uygulanan hastalarda tedavi sırasında tedaviyi kesmemize neden olabilecek ciddi bir komplikasyon gözlenmedi. Fakat ateş, üşüme, titreme gibi gribal belirtiler görüldü. Gözlenen yan etkiler Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Interferon alfa 2a ve plasebo uygulanan vakalarda görülen yan etkiler.

TARTIŞMA

Verrüeler, spontan iyileşme eğilimleri olmalarına rağmen tedaviye yanıtları pek yüz güldürücü olmayan derinin selim papillomlarıdır. Bu durum verrüelerin tedavisinde bir çok yöntemin kullanılmasına neden olmuştur. Son yıllarda interferonlar verrüelerin tedavisinde kullanılan terapötik ajanlardır. Interferonlar, verrülerde antiviral, antiproliferatif, antitümöral ve immünomodülatör etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

Interferonlar; yabancı nükleik asitlere, bakteriyel ve viral ajanlara karşı hücrelerin ürettiği glikoprotein yapısında maddelerdir. İki tip interferon vardır. İFN alfa ve İFN beta tip 1 interferonlardır. İFN gama tip 2 interferondur. Sırasıyla lökosit, fibroblast ve T lenfositlerinde yapılırlar.

Interferonlar membran reseptörlerine bağlandıktan sonra etki gösterirler. Protein sentezinde bazı enzimleri inhibe ederler. Bu protein sentezinin kısıtlanması muhtemelen antiviral etkinin en önemli mekanizmasıdır. Antiproliferatif etkilerini ise kısmen hücre mitoz siklusunu çeşitli aşamalarda olumsuz yönde etkileyerek ve DNA inhibisyonu yoluyla gösterirler. İmmün yanıtı kontrol etmede, antijenin T lenfositlere sunumunu kolaylaştırarak etki gösterirler.

Çalışmamızda, insan proteinine göre kotlanmış DNA zinciri ile genetik olarak inşa edilmiş E. Coli suşu kullanılarak rekombine DNA teknolojisi ile üretilmiş İFN alfa 2a kullandık. Verrüelerin interferonlarla tedavisinde bugüne kadar bir çok klinik çalışma yapılarak farklı sonuçlar elde edilmiştir.

1986 yılında yapılan bir çalışmada 4 verruka vulgarisli hastaya 0,1 MIÜ/gün (0,1 ml) IFN alfa ve 4 verruka vulgarisli hastaya plasebo haftada üç gün üç hafta süre ile intralezyonel olarak uygulanmıştır. Tedaviden dokuz hafta sonra yapılan değerlendirmede interferon uygulanan grupta %86,1 iyileşme gözlenirken, plasebo grubunda %38 oranında iyileşme saptanmıştır (68).

Dram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yedi verruka vulgarisli hastaya haftada iki kez 1 MIÜ/gün interferon alfa2 üç hafta süreyle subkutan uygulanmıştır. Tedaviden oniki hafta sonra yapılan değerlendirmede %71 klinik iyileşme gözlemişlerdir (69).

Gibson, en az bir yıldır lezyonu olan ve diğer tedavilere direnç gösteren verruka vulgaris ve verruka plantarisli yedi vakada interferon kullanımı sonrası dördünde iyileşme, ikisinde kısmi iyileşme gözlenişini bildirmektedir (70).

Yirmi verrukalı hastaya (V. Vulgaris, V. Plantaris, V. Plan) Özpoçraz ve arkadaşları 3 MIÜ/hafta olacak şekilde toplam 9 MIÜ interferon alfa 2a subkutan olarak uygulamışlardır. Tedavi sonrası hastaların %30'unda tam iyileşme, %30'unda kısmi iyileşme gözlemişler, %40'ında tedaviye yanıt alamamışlardır (71).

Vance ve arkadaşları toplam 191 kondüloma aküminata veya verruka vulgarisli hastaya haftada üç kez üç hafta süre ile 0,1 MIÜ veya 1 MIÜ IFN alfa 2'yi plasebo kontrollü olarak uygulamışlardır. Interferon kullanılan hastaların tedavi sonrası yapılan değerlendirilmesinde %53 oranında tam iyileşme

saptamışlardır (72).

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da kondüloma aküminatalı 172 vakaya haftada üç kez dört hafta süre ile 3 yada 9 MİÜ interferon alfa 2a uygulanmıştır. Interferon alfa 2a tedavisi ile plasebo grubu arasında önemli bir fark bulunamamıştır (73)

Keay ve arkadaşları randomize, çift kör plasebo kontrollu kondüloma aküminatalı hastalara 1 MİÜ/gram interferonun jel formunu günde üç kez dört hafta süreyle lokal olarak uygulamışlardır. Plasebo uygulanan grup ile lokal interferon jel uygulanan hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlememişlerdir (74).

Kondüloma aküminatalı vakalara Lawrens ve arkadaşları haftada üç kez üç hafta süre ile günde bir kez 1 MİÜ IFN alfa 2b yi intralezyonel olarak uygulamışlardır. Tedaviden bir hafta sonra yapılan değerlendirmede %69 vakada verrü alanında %50'lik azalma saptamışlardır (75).

Kenneth (76) ve Szöke (77) kondüloma aküminatalı vakalara 1,5-2 ay süreyle haftada üç kez 1 MİÜ dozunda IFN alfa'yı intramüsküler uygulamaları sonrasında lezyonlarında tam bir düzelme gözlediklerini bildirmişlerdir.

Kondüloma aküminatalı hastaların ele alındığı çift kör, plasebo kontrollu bir araştırmada IFN beta'nın lezyonların %80-inde başarılı olduğu bildirilmektedir (78).

Friedman-Kien ve arkadaşları B6 kondüloma aküminatalı olguya ortalama total doz 14,3x 1 MİÜ olacak şekilde haftada iki kez sekiz hafta süreyle intralezyonel olarak IFN alfa uy-

gulamışlardır. 72 hastaya ise plasebo tedavi vermişlerdir. IFN alfa uygulanan olgularda %62, plasebo uygulanan hastalarda ise %22 oranında iyileşme saptamışlardır (79).

IFN alfa-n1, IFN beta ve IFN alfa 2b'nin kullanıldığı kondüloma aküminatalı hastalarda da Riechman ve arkadaşları 16 haftalık tedavi sonrasında lezyonlarda %47 oranında tam gerileme gözlerken, plasebo grubunda ise %22 iyileşme gözlemişlerdir (80).

Çift kör, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada 296 kondüloma aküminatalı olguya intralezyonel interferon 1 MIÜ/gün haftada üç kez üç hafta süreyle uygulanmıştır. Tedavi bitiminden onüç hafta sonra yapılan değerlendirmede IFN uygulananlarda %36, plasebo uygulananlarda ise %17 iyileşme oranı saptanmıştır (81).

Önder ve arkadaşları verruka plantarisli 12 olguya haftada üç kez 1,5 MIÜ/gün interferon alfa 2a'yı ortalama altı hafta süreyle uygulamışlardır. Tedavi sonrası hastaların %36,4'ünde tam iyileşme, %27,3'ünde kısmi iyileşme gözlemişlerdir(82).

Brzoska 44 genital verrülü hastasına interferon gama (1 MIÜ /gün subkutan) veya plaseboyu yedi gün süre ile uygulamıştır. Dört hafta sonra yaptığı değerlendirmede interferon uygulanan hastalarda %60 iyileşme gözlerken,plasebo uygulanan grupta %33 oranında iyileşme gözlemiştir (83).

Çalışmamızda verruka vulgaris, verruka plantaris ve anogenital verrülü hastalara haftanın üç günü üç hafta süre ile 3 MIÜ/gün (toplam 27 MIÜ,2 hasta hariç)interferon alfa 2a subkutan uygulandı. Tedavi bitiminden altı hafta sonra yaptığı-

mız değerlendirmede 17 (%56,6) hastada tam iyileşme, 8(%26,6) hastada kısmi iyileşme, 4 (%13,3) hastada tedaviyi başarısız olarak gözledik. Bir hastamızda (%3,3)ise lezyonlarında ilerleme gözlemlendi.

Plasebo grubundaki verrülü hastalarda ise tedavi bitiminden altı hafta sonra yapılan değerlendirmede 8 (%40) hastada tam iyileşme, 6 (%30) hastada kısmi iyileşme görüldü. 6 (%30) hastada ise tedavi başarısız bulundu.

Her iki hasta grubu arasındaki farklılık khi-kare testi ile karşılaştırıldı. Farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi verrülerin tedavisinde interferonların etkisi farklı sonuçlar vermektedir. Kesin olarak bilinen klinik etkinlik derecesi henüz saptanmamıştır.

Verrülerin tedavisinde tek ve etkin bir yöntemin olmaması hastaların kliniğine göre tedaviye cevaplarının farklı olması yeni tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, özellikle spontan iyileşme göstermeyen ve diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamayan verrülü olgularda interferonlar alternatif tedavi yöntemi olarak seçilebilir.

ÖZET

Verrukalar, spontan iyileşme gösterebilen derinin selim papillomlarıdır. Tedavilerinde bir çok yöntem vardır. Son yıllarda interferonların verrukaların tedavisindeki etkinliği üzerine bir çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada, interferonların verrukalardaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla toplam otuz verrukalı (v. vulgaris, v. plantaris, periungual verru, anogenital verru, EV) hastaya interferon alfa 2a 3 MIÜ /gün (toplam 27 MIÜ) haftanın 3 günü 3 hafta süre ile subkutan uygulandı. Yirmi verrukalı (V. Vulgaris, V. Plantaris) hastaya ise plasebo aynı sürede subkutan uygulandı. Tedavi bitiminden altı hafta sonra yapılan değerlendirmede interferon uygulanan hastaların %56,6'sında tam iyileşme, %26,6'sında kısmi iyileşme, %13,3'ünde ise tedavi başarısız bulunup %3,3'ünde ilerleme gözlemlendi. Plasebo grubunda ise hastaların %40'ında tam iyileşme, %30'unda kısmi iyileşme görülürken %30 vakada tedavi başarısız bulundu. Her iki hasta grubu arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Verrülerin tedavisinde tek ve etkin bir yöntemin olmaması nedeniyle özellikle spontan iyileşme göstermeyen ve diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamayan olgularda interferonlar alternatif tedavi yöntemi olarak seçilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF: Warts. *Dermatology in general medicine*. Third edition. McGraw-Hill Book Company, New York. 1987; p: 2364-2371.
- 2- Champion RH, Burton JL, Ebling FJG: *Textbook of Dermatology*. Fifth edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1992; p:897-914.
- 3- Androphy EJ: Human papillomavirus current concepts. *Arch Dermatol* 1989; 125:635-5
- 4- Annual Report of the Chief Medical Officer of the Department of Health and Social Security 1979. Sexually transmitted diseases. *Br J Vener Dis* 1981; 57:402-5.
- 5- Rowson KEK, Mahy BVJ: Human papavo (wart) virus. *Bacteriological Reviews* 1967; 31:110.
- 6- Barr A, Coles RB: Plantar warts: a statistical survey. *Trans St J John's Hosp Dermatol Soc* 1966; 52:226-33.
- 7- Briggaman RA, Whecler CE: Jr: Immunology of human warts. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1:297.
- 8- Bunney MH: *Viral warts: Their biology and treatment*. Oxford University Press. Oxford. 1982.
- 9- Goldschmidt H, Kligman AM: Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Dermatol* 1958; 31:175-82.
- 10-Oriel JD: Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47:1-13.
- 11-Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T: *Viral hastalıklar*. Dermatolo-

- loji, Istanbul 1985; 211-14.
- 12-Acay MC: Dermatolojide Interferonlar. Deri Hast Frengi Ars 1991;25(2): 89-95.
- 13-Mc Cance DJ, Champion MJ, Baram A et al: Risk of human papillomavirus by vaginal specula. Lancet 1986;ii:816-17.
- 14-Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR et al: Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbondioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. J Am Acad Dermatol 1989;21:41-9.
- 15-Grussendorf EL, Gahlen W: Dermatologica 1975;150:295.
- 16-Berman A, Domnitz JM, Winkelmann RK. Plantar warts recently turned black. Arch Dermatol 1982; 118:47-51.
- 17-Massing AM, Epstein WL: Natural history of warts. A two year study. Arch Dermatol 1963 ;87:306-10.
- 18-Van der Werf E: Ein onderzoek maar het voorkomen en het verloop van wratten bij schoolkinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1959;103:1203.
- 19-Kinghorn GR: Genital warts: Incidence of associated genital infections. Br J Dermatol 1978; 99:405-9.
- 20-Pfister H: Human papillomaviruses and genital cancer. Advances in Cancer Research 1987; 48. 113-47.
- 21-Arnold HL, Odom RB, James WD: Papavovirus Group. Andrew's diseases of the skin. Eight edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 1990; p: 468-75
- 22-Seçkin S, Aksoy F, Bebitoglu I, Kulacıoğlu S: Epidermodisplazya verrusiformis zemininde gelişen epidermoid karsinoma. Dermatopatoloji Dergisi 1993; 2(1): 48-49.

- 23-Karaman A, Erciyes Z, Işık N, Zeren I: Epidermodisplazya verruciformis. *Deri Hast ve Frengi Ars* 1988;22(4):257-261.
- 24-Üzdemir Ş, Şenol M, Aktaş A, Kaya M, Ural A: Epidermodisplazya verruciformis. *X.Dr. Lütfü TAT Sempozyumu* 1992;531-538.
- 25-Quick CA et al: Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. *Ann Otol* 1981; 89:467.
- 26-Butler S, Molinari JA, Plezia RA et al: Condyloma accuminatum in oral cavity: Four cases and a review. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 544-50.
- 27-Naghashfar Z, Mc Donnell PJ, Mc Donnell Jm et al: Genital tract papillomavirus type 6 in recurrent conjunctival papilloma. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1814-15.
- 28-Lass JH, Grove AS, Papale JJ et al: Detection of human papillomavirus DNA sequences in a conjunctival papilloma. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 670-4.
- 29-Rudlinger R, Smith IW, Bunney MH et al: Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1986; 115: 681-92.
- 30-Van der Leest RJ, Zachow KR, Ostrow RS et al: Human papillomavirus heterogeneity in 36 renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 357-62.
- 31-Kirchner H: Immunobiology of human papillomavirus infection. *Prog Med Virol* 1986; 33: 1-41.
- 32-Penneys NS: Skin manifestation of AIDS. London. Dunits. 1990.
- 33-Spurrett B, Jones DS, Stewart G: Cervical dysplasia and HIV infection. *Lancet* 1988; i: 237-8.

- 34-Morison WL: Viral warts, herpes simplex and herpes zoster in patients with seconder immune deficiencies and neoplasms. *Br J Dermatol* 1975; 92:625-30.
- 35-Johanson E, Pyrhonen S, Rostila T: Warts and wart virus antibodies in patient with sistemic lupus erytematosus. *Br Med J* 1977; i: 74-6.
- 36-Barnett N, Hailen M, Winskelstein JA: Extensive verrucosis in primary immunodeficiency diseases. *Arch Dermatol* 1983; 119: 5-7.
- 37-Pery TL, Harman L: *Cutis* 1974; 13: 359.
- 38-Zinn KH, Belohradsky BH: Wiskot- Aldrich Syndrom mid verrucae vulgares. *Hautarzt* 1977; 28: 664-7.
- 39-Lancaster WD, Olson C: Animal papillomaviruses. *Microbial Rev* 1982; 46: 191.
- 40-Lutzner MA et al: Detection of human papillomavirus type 5 DNA in skin cancers of an immunupressed renal allograft recipient. *Lancet* 1983; 2: 422.
- 41-Zachow KR et al: Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasies. *Nature* 1982; 300: 771.
- 42-Gross G et al: Correlation between human papillomavirus type and histology of warts. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 160.
- 43-Jensen SL: Comparison of podofillin aplication with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985; ii: 1146-8.
- 44-Sedlaceg TV, Cunnate M, Carpiniiello V: Colposcopy in the diagnosis of penile condiloma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;

- 154: 494-6.
- 45-Bunney MH, Nolan MW, Williams DA: An assesment of methots of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standart design. *Br J Dermatol* 1976; 94: 667-9.
- 46-Chamberlain MJ, Raynolds AL, Yeoman WB: Toxic effect of podophyllum aplication in pregnancy. *Br Med J* 1972;3:391-2.
- 47-Leslie KO, Shitamoto B: The bone marrow in systemic podophyllin toxicity. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 478-80.
- 48-Ward JW, Clifford WS, Monaco AR et al: Fatal systemic poisoning following podophyllin treatment of condiloma acuminatum. *Southern Med J* 1954; 47:1204-6.
- 49-Wade TR, Ackerman AB: The effects of resin of podophyllin on condyloma acuminatum. *Am J Dermatopathol* 1984;6:109-22.
- 50-Simmonds PD: Podophyllin 10% and 25% in the treatment of anogenital warts. *Br J Vener Dis* 1981; 57: 208-9.
- 51-Von Knogh G: Topical self treatment of penile warts with 0,5% podophyllotoxin in ethanol for four or five days. *Sexually transmitted diseases* 1987; 14: 135-40.
- 52-Duthie DA, Mc Callum DI: Treatment of plantar warts with elastoplast and podophyllin. *Br Med J* 1951; 2: 216-18.
- 53-Orecchia G, Douville H, Santogastino L et al: Treatment of multiple relapsing warts with diphenciprone. *Dermatologica* 1988; 177: 225-31.
- 54-Naylor MF, Neldner KH, Yarbrough GK et al: Contactimmuno-therapy of resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 679-83.
- 55-Gonzales FU, Gil MCG, Martinez AA et al: Cutaneous toxic-

- ty of intralesional bleomycin in the treatment of periungual warts. Arch Dermatol 1986; 122: 974-5.
- 56-Amer M, Diab N, Ramadan A et al: Therapeutic Evaluation for intralesional injection of bleomycin sulphate in 143 resistant warts. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 1313-16.
- 57-Miller RAW: Nail dystrophy following intralesional injections of bleomycin for a periungual wart. Arch Dermatol 1984; 120: 963-4.
- 58-Vickers CFH: Treatment of plantar warts in children. Br Med J 1961; ii:743-5.
- 59-Logan RA, Zachary CB: Outcom of carbon dioxide laser therapy for persistent cutaneous viral warts. Br J Dermatol 1989; 121: 99-105.
- 60-Hursthouse MW: A controlled trial on the use of topical 5 fluorouacil on viral warts. Br J Dermatol 1975; 92:93-6.
- 61-Clarke GHV: The charming of warts. J Invest Dermatol 1965; 45: 15-21.
- 62-Sinclair - Gieben AHC, Chalmers D: Evaluation of treatment of warts by hypnosis. Lancet 1959; ii: 480-2.
- 63-Spanos NP, Williams V, Gwynn MI: Effects of hypnotic, placebo and salicylic acid treatments on wart regression. Psychosom Med 1990; 52(1): 109 -14.
- 64-Straatmeyer AJ, Rhodes NR: Condylomata acuminata: Results of treatment using hypnosis. J Am Acad Dermatol 1983;9(3): 434-6.
- 65-Noll RB: Hypnotherapy of a child with warts. J Dev Behav Pediatr 1988; 9 (2): 89-91.

- 66-Yeğin D: Temel immünoloji ve immün eksiklik hastalıkları. Palme yayın dağıtım Ankara. 1990; 5: 120.
- 67-Eren E: Lenfositler ve lenfokinler, temel immünoloji. Ankara. 1991; 5: 27-40.
- 68-Treatment of verruca vulgaris with alfa2 interferon. J Infect Dis 1986; 157(2): 328-33.
- 69-Dram Y, Karaaslan F, Artüz F, Allı N: Verruka vulgaris tedavisinde interferon alfa2. Deri Hast Frengi Arsı 1991;25 (3): 193-199.
- 70-Gibson JR, Harvey SG: Interferon in the treatment of persistent viral warts. Dermatologica 1984; 169(1): 47-8.
- 71-Üzpoynaz M, Acar AM, Acar MA, Memişoğlu HR: Verrukalarda interferon alfa 2a'nın etkinliğinin araştırılması. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1992; 1: 460-62.
- 72-Vance JC, Bart BJ, Hansen RC et al: Intralesional recombinant alfa 2a interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. Arch Dermatol 1986; 122: 272-77.
- 73-Condyloma International Collaborative Study Group: Rekombinant alfa 2a ile tedavi edilen rekürren kondiloma aküminata. JAMA 1991; 4(11): 766-72.
- 74-Keay S, Teng N, Eisenberg M: Topical interferon for treating condiloma acuminata in women. J Infect Dis 1988; 158: 934-39.
- 75-Eron LJ, Judson F, Tucker S, Praver S: Interferon therapy for condyloma acuminata N Eng J Med 1986; 315: 1059-1064.
- 76-Trofatter KF, English PC, Hughes CE, Gal AS: Human lympho-

- blastoid interferon (Wellferon) in primary therapy of two children with condylomata.
- 77-Szöke B: Condyloma acuminatum treated with human leucocyte interferon. J Urol 1986; 135: 1247-48.
- 78-Stanley AG, Connie EH, Trofatter K: Am J Gynecol 1985;153: 157-63.
- 79-Friedman - Kien AE, Eron LJ, Conand M et al: Natural interferon alpha of threatment of condiloma acuminata. JAMA 1988; 259(22): 533-8.
- 80-Reichman RC, Oakes D, Bonnez W et al: Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1988; 108: 675-79.
- 81-Stadler R, Mayer da Silva A, Bratzke B et al: Interferons in dermatology. J Am Acad Dermatol 1989; 20(4): 650-56.
- 82-Önder M, Baysal V, Gürer MA, Sezgin P, Arzu E: Yaygın verruka plantaris olgularında intralezyonel interferon uygulanması. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1992; 1: 443-47.
- 83-Figlin RA editor: Interferon and cytokines. England 1990; 13:21-22.