

## ARAŞTIRMA

# Eksternal Genital Verrü Hastalarında Kriyoterapi Tedavisine Direnç Faktörlerinin Belirlenmesi: Klasik Direnç Faktörleri ve Anksiyete-Depresyon Varlığının Tedaviye Etkisi

Yard. Doç. Dr. Haydar Uçak,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Dr. Betül Demir,<sup>2</sup> Doç. Dr. Demet Çiçek,<sup>2</sup> Uzm. Dr. Savaş Öztürk,<sup>3</sup> Uzm. Dr. İlker Erden,<sup>3</sup> Uzm. Dr. Semih Seç,<sup>4</sup> Yard. Doç. Dr. Osman Mermi,<sup>5</sup> Yard. Doç. Dr. Meltem Akkurt,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Derya Uçmak,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Bilal Sula,<sup>1</sup> Yard. Doç. Dr. Mehmet Güneş,<sup>6</sup> Prof. Dr. Mustafa Arıca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,

<sup>4</sup>Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği,

<sup>5</sup>Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

<sup>6</sup>Dicle Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği

**Yazışma Adresi:** Dr Haydar Uçak, Dicle Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

E-posta: ucak23@myynet.com

### Özet

#### Eksternal Genital Verrü Hastalarında Kriyoterapi Tedavisine Direnç Faktörlerinin Belirlenmesi

**Amaç:** Bu çalışma, eksternal genital verrü (EGV) hastalarında kriyoterapi tedavisine direnç faktörlerini tespit etmek için yapıldı.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya en az üç aylık öyküsü olan ve son üç ay süre ile herhangi bir tedavi görmemiş 37 EGV hastası dahil edildi. Hastaların lezyonları ayrıntılı bir şekilde muayene edilip; sayı, boyut, hastalık süresi ve tutulum yeri kayıt altına alındı. Hastalara 15 gün ara ile 12 hafta boyunca 6 kür kriyoterapi uygulandı. Hastaların tedaviye yanıtları her kontrolde lezyon sayısı ve iyileşme yüzdesi değerlendirilerek takip edildi. Altı kür tedavi sonrası iyileşme sağlanamayan hastalarda tedavi, başarısız olarak değerlendirilip sonlandırıldı. Tedaviye alınan yanıt üzerine olası etkisi açısından hastalar Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ile depresyon ve anksiyete açısından değerlendirildi. Ayrıca hastalara dermatoloji yaşam kalite indeksi anketi (DLQI) uygulandı.

**Bulgular:** Hastalar kriyoterapiye verdikleri yanıt açısından değerlendirildiğinde tedaviye dirençli olup iyileşmeyen hastalarda lezyon yüzey alanı, lezyon sayısı, depresyon, anksiyete skoru ve relaps oluşumu (2.44±0.78, 2.83±0.78, 14.00±8.36, 15.16±8.01, 1.00±0.00, sırasıyla) 3. seansta tam düzelme gözlenen hastalara (1.42±0.53, 1.85±0.37, 4.28±3.40, 3.85±3.18, 0.14±0.37, sırasıyla) oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.006, p=0.004, p=0.01, p=0.004, p<0.001, sırasıyla).

**Sonuç:** EGV'li hastalarda tedaviyi etkileyen lezyon yüzey alanı, lezyon sayısı ve hastalık süresi gibi klasik direnç faktörlerinin yanında emosyonel durumun da dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Eksternal genital verrü; kriyoterapi; direnç faktörleri

### Abstract

#### Determination of Resistance Factors to Cryotherapy Treatment in Patients With External Genital Verruca

**Background:** This study was performed to detect refractor factors to the cryotherapy treatment in patients with external genital verruca.

**Methods:** The study population consisted of 37 patients with EGV who have had at least 3 months disease duration and haven't used a treatment for last three months. The lesions of patients have been explored and number, size, disease duration and disease involvement area of lesions were registered. Six cure of cryotherapy was applied to the patients for twelve weeks bi-monthly. Response to the treatment in patients was followed by evaluating the number of lesions and percentage of improvement at each control. In terms of response to the therapy, patients were evaluated with Hamilton Depression scale and Hamilton anxiety scale. Also, Dermatology life quality index (DLQI) questionnaire was applied to patients.

**Results:** Lesion surface area, number, depression score, anxiety score and relapse was significantly higher in patients who were refractor to the treatment for response to cryotherapy (2.44±0.78, 2.83±0.78, 14.00±8.36, 15.16±8.01, 1.00±0.00, respectively) compared to patients who had cure in third seance (1.42±0.53, 1.85±0.37, 4.28±3.40, 3.85±3.18, 0.14±0.37, respectively) (p=0.006, p=0.004, p=0.01, p=0.004, p<0.001, respectively).

**Conclusion:** We think that, emotional state would be considered with classic refractor factors as lesion surface area, lesion numbers and disease duration that affect the response to treatment in patients with EGV.

**Keywords:** External genital verruca; cryotherapy; refractor factors

## Giriş

Eksternal genital verrü (EGV), cinsel yolla bulaşan ve toplumda sık görülen bir hastalıktır. Vakaların %70-100'ü human papilloma virüs (HPV) tip 6 veya 11 ile ilişkilidir (1). HPV tip 16, 18, 31, 33 ve 35 skuamöz intraepitelyal neoplazi ile ilişkili bulunmuştur (2). Lezyonlar; penis, vulva, skrotum, perine ve perianal deride yerleşim gösterebilir. Verrüler, deri renginde ve ekzofitik lezyonlar olarak karşımıza çıkabildiği gibi daha az sıklıkta kırmızı veya kahverengi, düz, verrüköz veya saplı lezyonlar olarak da görülebilirler. Ayırıcı tanıda; molluskum kontagiosum, kondiloma lata, fibroepitelyomlar, pearly penil papüller ve benign ya da malign tümörler düşünülmelidir (3).

Eksternal genital verrü tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri çok çeşitlidir. Tedavi seçenekleri, topikal (podofilin, imikimod, trikloroasetik asit, podofiltoksin) ve destrüktif (kriyoterapi, karbondioksit lazer, cerrahi eksizyon, elektrodosikasyon) tedavi yöntemleri olarak iki ana grup altında toplanmaktadır (4). Kriyoterapi, genital verrü tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Kriyojen madde olarak en sık sıvı nitrojen kullanılmaktadır (5).

Kriyoterapinin EGV tedavisindeki etkinliği bilinmektedir. Biz bu çalışmada, genital verrü tedavisinde kriyoterapi ile elde edilen sonuçları etkileyen prognoz kriterlerini saptamayı amaçladık.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Hastanesi, Fırat Üniversitesi Hastanesi ve Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniklerine başvuru yapan EGV'li hastalardan en az üç aylık öyküsü olan ve son üç ay süre ile herhangi bir tedavi görmemiş 37 EGV hastası dahil edildi.

Hastaların lezyonları ayrıntılı bir şekilde muayene edilip; sayı, boyut, hastalık süresi ve tutulum yeri kayıt altına alındı. Lezyonların boyutu (<1, 1-1.9, 2-3.9, ≥4 cm<sup>2</sup>) şeklinde, lezyon sayısı (< 5, 5-9, 10-19, >20) şeklinde, hastalık süresi (<6, 6-11, ≥12 ay) şeklinde değerlendirildi (6). Tutulum yeri ise (1= penis, 2= mons pubis, 3= skrotum, 4= anüs, 5= mixt, 6= labium) şeklinde değerlendirildi. Hastaların daha önce kullandığı tedaviler sorgulandı. Hastalar şüpheli cinsel ilişki açısından sorgulanıp, diğer cinsel yol ile bulaşan hastalıklar açısından serolojik tetkikleri istendi. Ayrıca cinsel eş veya eşlerinde hastalık varlığı, erkek hastalarda

kondom kullanımı öyküsü ve hastaların cinsel tercihi sorgulandı. Ayrıca hastalar atopi varlığı açısından sorgulandı.

Tedaviye alınan yanıt üzerine etkisi açısından hastalar Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (7) ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) (8) ile depresyon ve anksiyete açısından değerlendirildi.

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Bu ölçekte hastalıkla ilgili; deprese duygudurum, iş ve etkinlikler, genital belirtiler, somatik belirtiler, erken uykusuzluk, orta uykusuzluk, gece uykusuzluk, genel bedensel belirtiler, suçluluk duyguları, intihar, ruhsal anksiyete, bedensel anksiyete, hipokondriyazis, içgörü, retardasyon, ajitasyon ve kilo kaybı konularında toplam 17 soru ve her soru için beş muhtemel cevap seçeneği içermektedir. Ölçek klinisyen tarafından uygulanır. Toplam skor 0-51 arası olup yüksek puan depresyonun şiddetli olduğunu gösterir.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), hastada anksiyete düzeyini ve dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçer. Bu ölçekte hastalıkla ilgili; anksiyeteli mizaç, gerilim, korkular, uykusuzluk, entelektüel, depresif mizaç, bedensel, somatik, kardiyovasküler semptomlar, solunum semptomları, gastrointestinal semptomlar, otonomik semptomlar, görüşme sırasındaki davranış konularında toplam 14 soru ve her soru için beş muhtemel cevap seçeneği içermektedir. Ölçek, görüşmeci tarafından işaretlenerek doldurulur. Toplam skor 0-56 arası olup yüksek puan anksiyetenin şiddetli olduğunu gösterir.

Hastalara ayrıca dermatoloji yaşam kalite indeksi anketi (DLQI) (9) uygulandı. Bu ölçek hastalıkla ilgili semptomlar, duygular, günlük aktiviteler, boş zaman, iş/okul, ilişkiler ve tedavi konularında toplam 10 soru ve her soru için dört muhtemel cevap seçeneği içermektedir. Genel olarak hastalığın son bir hafta içerisinde sosyal ve fiziksel aktivasyonları etkilemesini incelemeye yönelik hazırlanmıştır. Ölçek, görüşmeci tarafından işaretlenerek doldurulur. Toplam skor 0-30 arasındadır ve yüksek skor yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

On sekiz yaş altı hastalar, gebelik, immün sistemi etkileyen herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, herhangi bir hastalıktan dolayı immünsüpresif tedavi kullanıyor olanlar, yara iyileşmesini etkileyen diyabetes mellitus gibi sistemik bir hastalığı olanlar, son üç ay içinde EGV hastalığı nedeniyle herhangi bir tedavi kullanmış olanlar, soğuga karşı hassasiyeti ve soğuk ürtikeri öyküsü olan hastalar, EGV dışında sistemik hastalığı olanlar, nörolojik hastalığı olanlar, psikiyatrik tedavi almış olanlar veya son 3 ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Tablo 1.** Eksternal Genital Verrülü Hastalar ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Bulguları

	EGV	Kontrol	p
n	37	30	
Cinsiyet (M/F)	34/3	26/4	p>0.05
Yaş (Yıl*)	30.75±7.8	29.56±5.65	p>0.05
Hastalık süresi (ay)*	2.08	0.82	
Hastalık süresi dağılımı	<6 ay 11 (%29.7) 6-11 ay 12 (%32.4) ≥12 ay 14 (%37.8)		
Tutulan alan	<1 cm2 12 (%32.4) 1-1.9 cm2 15 (%40.5) 2-3.9 cm2 9 (%24.3) ≥ 4 cm2 1 (%2.7)		
Lezyon sayısı	<5 lezyon 7 (%18.9) 5-9 lezyon 15 (%40.5) 10-19 lezyon 12 (%32.4) ≥20 lezyon 3 (%8.1)		
Tutulmuş yeri	Penis 2 (%5.4) Mons pubis 7 (%18.9) Scrotum 2 (%5.4) Anüs 1 (%2.7) Mixt 24 (%64.9) Labium 1 (%2.7)		
Cinsel partnerde hastalık öyküsü	Var 3 (%8.1) Yok 34 (%91.9)		
Atopi öyküsü	Var 8 (%21.6) Yok 29 (%78.4)	Var 0	
İyileşme	1 seansta kür 3(%8.1) 2 seansta kür 6 (%16.2) 3 seansta kür 7(%18.9) 4 seansta kür 3 (%8.1) İyileşme yok 18 (%48.6)		

Kontrol grubu olarak; EGV, nöro-psikiyatrik hastalığı olmayan, 18 yaş üzerinde olan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

### Tedavi Protokolü

Hastalara 15 gün ara ile 12 hafta boyunca 6 kür kriyoterapi uygulandı. Kriyoterapi, kriyo tabancası ile sprey şeklinde sıvı azot uygulaması şeklinde yapıldı. Tedavide, lezyon etrafında 2 mm hale oluşana kadar dondurma, çözülme ve tekrar dondurma uygulaması yapıldı. Tedavi süresince hastalardan cinsel ilişkiye girmemeleri istendi. Pubik bölgedeki kılların temizliği ile ilgili, tedavi süresince derinin bütünlüğünü bozma ihtimali olan jilet kullanımı gibi durumlardan uzak kalmaları istendi.

### Etkinliğin Değerlendirilmesi

Hastalar 12 hafta süre ile 15 günde bir tedavi açısından aynı dermatolog tarafından değerlendirildi. Hastaların tedaviye yanıtları her kontrolde lezyon sayısı ve iyileşme yüzdesi değerlendirilerek takip edildi. Ayrıca takipler sırasında hastalar yeni lezyon oluşumu açısından takip edildi. Altı kür tedavi sonrası iyileşme sağlanamayan hastalarda tedavi, başarısız olarak değerlendirilip sonlandırıldı.

**Tablo 2.** Her Bir Sorunun Faktörler Üzerine Olan Etkisi

	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3
Soru 1 Kaşıntı	0.791	0.075	0.101
Soru 2 Utanma	0.550	0.578	0.285
Soru 3 Arkadaşlık	0.198	0.430	0.456
Soru 4 Kıyafetler / Ayakkabılar	0.844	0.119	0.034
Soru 5 Hobiler / Boş vakit	0.231	0.737	0.042
Soru 6 Yüzme / Spor	0.053	0.185	0.830
Soru 7 Okul / Tasitler	0.267	0.025	0.742
Soru 8 Alay / Kabadaylık	0.326	0.746	0.030
Soru 9 Uykü	0.161	0.817	0.241
Soru 10 Tedavi	0.695	0.190	0.053

**Tablo 3.** Eksternal Genital Verrülü Hasta ve Kontrol Grubunun Alt Grup ve Toplam DLQI, Anksiyete ve Depresyon Skorlarının Dağılımı

Alt Grup	EGV (n=37)	Kontrol (n=30)	p
Semptomlar ve hisler (soru 1 ve 2)	2.00±1.49	0.26±0.58	p<0.001
Günlük aktiviteler (soru 3 ve 4)	0.56±0.86	0.10±0.30	p=0.007
Boş zaman (soru 5 ve 6)	0.40±0.55	0.01±0.01	p<0.001
Kişisel ilişkiler (soru 8 ve 9)	1.21±1.45	0.01±0.02	p<0.001
Okul iş hayatı (soru 7)	0.16±0.37	0.06±0.25	p>0.05
Tedavi (soru 10)	0.35±0.67	0.02±0.01	p=0.002
Toplam DYI skoru	4.81±3.51	0.43±0.93	p<0.001
Anksiyete	10.29±7.73	6.53±4.46	p=0.02
Depresyon	9.40±7.49	2.23±2.32	p<0.001

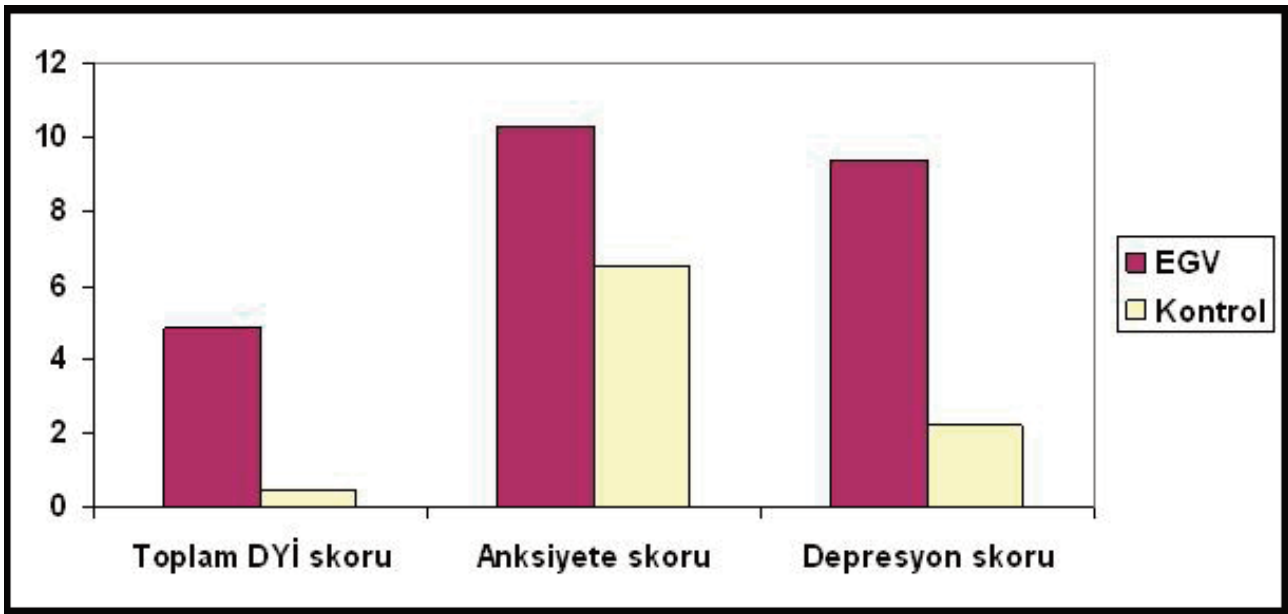
\*Mean±SD

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS v21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama ±SD, nitel veriler sayı ve yüzde ile özetlendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Söz konusu ölçüğün yapı geçerliliği faktör analizi ile yapıldı. İç tutarlılık Cronbach alfa güvenilirlik analizi ile değerlendirildi. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Bu çalışmaya, 37 EGV'li hasta ve yaş ve cinsiyet açısından benzer 30 kontrol grubu alındı. EGV'li hasta grubunda yaş aralığı 18-47 yıl olup ortalama yaş 30.75±7.8, kontrol grubunda yaş aralığı 21-42 yıl olup ortalama yaş 29.56±5.65 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların tümü heteroseksüel cinsel tercih öyküsü verdi. Diğer cinsel yol ile bulaşan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde tüm hastalar serolojik olarak negatif sonuç verdi. Hasta ve kontrol grubunun



Şekil 1: Eksternal genital verrülü hasta ve kontrol grubunun toplam DYİ, anksiyete ve depresyon skorlarının dağılımı

demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel incelemede DLQI ölçeğinin güvenilirliğini ölçen Cronbach’ın alfa katsayısı 0.776 olarak bulundu. Bu değer iç tutarlılığın iyi olduğunu gösterdi. DLQI’nin yapısal geçerliliğini test etmek için yapılan faktör analizinde EGV’li hasta grubunda yapılan faktör analizi sonucunda üç faktör elde edildi. Birinci faktör (soru 1, soru 4, soru 10’u kapsamaktadır) toplam varyansın %35.22’sini, ikinci faktör (soru 5, soru 8 ve soru 9’u kapsamaktadır) toplam varyansın %15.07’sini üçüncü faktör (soru 6, soru 7’yi kapsamaktadır) toplam varyansın %13.76’sını açıklamaktadır. Bu üç faktör toplam varyansın %64.06’sını açıklamaktadır (Tablo 2).

Eksternal genital verrülü hastalarda semptomlar ve hisler, günlük aktiviteler, boş zaman, kişisel ilişkiler, tedavi, toplam DLQI skoru, anksiyete ve depresyon skoru sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Şekil 1). Hasta ve kontrol grubunun DLQI alt skorları, toplam DLQI skoru, anksiyete ve depresyon skorları (Tablo 3)’de sunulmuştur.

Eksternal genital verrülü hastalarda DLQI şiddet skorunun dağılımı; hastaların 10’u (%27.0) etkilenmemiş, 10’u (%27.0) hafif, 16’sı (%43.2) orta ve 1’i (%2.7) şiddetli düzeyde etkilenmişti. Kontrol grubunda ise vakaların 25’i (%83.3) etkilenmemiş

ve 5’i (%16.7) hafif düzeyde etkilenmişti. DLQI şiddet skoru EGV’li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

Hastalar (18-25), (26-30), (31-40) ve 40 yaş ve üzeri olmak üzere dört değişik yaş grubuna ayrıldığında yaş grupları arasında DLQI skorlarının dağılımı, hastalık süresi, tutulan bölge, lezyon sayısı, atopi öyküsü ve iyileşme düzeyi açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hastalık süresi altı aydan kısa, 6-12 ay arasında ve 12 aydan uzun olmak üzere üç değişik gruba ayrıldığında, hastalık süresi 6-12 ay arasında olanlarda ortalama tutulan alan, semptomlar-hisler ve kişisel ilişkiler ( $2.16\pm0.57$ ,  $2.91\pm1.56$ ,  $0.91\pm0.79$ , sırasıyla) hastalık süresi altı aydan kısa olanlara ( $1.45\pm0.68$ ,  $1.27\pm1.19$ ,  $0.09\pm0.30$ , sırasıyla) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.05$ , sırasıyla). Hastalık süresi 12 aydan fazla olanlarda ortalama tutulan alan ve depresyon skoru ( $2.21\pm0.97$ ,  $10.92\pm7.64$ , sırasıyla) hastalık süresi altı aydan kısa olanlara ( $1.45\pm0.68$ ,  $5.09\pm3.23$ , sırasıyla) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.04$ ,  $p=0.02$ ). İyileşme oranı ise 12 aydan fazla olanlarda ( $0.85\pm1.16$ ) hastalık süresi altı aydan kısa olanlara ( $2.09\pm1.57$ ) kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.04$ ).

Hastaların lezyonlarının yüzey alanı 1 cm<sup>2</sup> nin altında, 1-1.9 cm<sup>2</sup>, 2-3.9 cm<sup>2</sup> ve 4 cm<sup>2</sup> nin üzerinde olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Lezyonlarının yüzey alanı 2-3.9 cm<sup>2</sup> olan hastalarda depresyon, anksiyete, relaps oranı ve kişisel ilişkiler (14.22±7.69, 15.55±6.96, 0.88±0.33, 2.11±1.83, sırasıyla) lezyonlarının yüzey alanı 1 cm<sup>2</sup> nin altında olan hastalara (6.41±6.17, 6.33±5.71, 0.25±0.45, 0.66±1.15, sırasıyla) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.02, p=0.01, p=0.005, p=0.02, sırasıyla). Lezyonlarının yüzey alanı 2-3.9 cm<sup>2</sup> olan hastalarda iyileşme oranları ise (0.22±0.66) lezyonlarının yüzey alanı 1 cm<sup>2</sup> nin altında olan hastalara (1.75±1.13) kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.003).

Hastaların lezyonlarının sayısı 5'den az, 5-9, 10-19, 20 ve üzerinde olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Lezyon sayısı 10-19 olan hastalarda anksiyete ve relaps (14.00±8.19, 0.83±0.18, sırasıyla), lezyon sayısı 5-9 olanlara (8.86±7.78, 0.33±0.48, sırasıyla) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.02, p=0.04, sırasıyla). Lezyon sayısı 10-19 olan hastalarda iyileşme oranı (0.50±1.24), lezyon sayısı 5-9 olanlara (2.13±1.45) kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0.01).

Hastalar kriyoterapiye verdikleri yanıt açısından değerlendirildiğinde tedaviye dirençli olup iyileşmeyen hastalarda lezyon yüzey alanı, lezyon sayısı, depresyon, anksiyete skoru ve relaps oluşumu (2.44±0.78, 2.83±0.78, 14.00±8.36, 15.16±8.01, 1.00±0.00, sırasıyla) 3. seansta tam düzelme gözlenen hastalara (1.42±0.53, 1.85±0.37, 4.28±3.40, 3.85±3.18, 0.14±0.37, sırasıyla) oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.006, p=0.004, p=0.01, p=0.004, p<0.001, sırasıyla).

Hastaların büyük bir çoğunluğu bölgesel olarak mikst tipte olduklarından bölgesel tutulum ile yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi incelemek mümkün olmadı. Benzer şekilde az sayıda olgunun eşinde EGV öyküsü olduğundan dolayı eş öyküsü olanlar ile olmayanların yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon skorlarını karşılaştırmak mümkün olmadı.

Hastalar, atopi eşlik edenler ve atopi eşlik etmeyenler olarak gruplara ayrıldığında atopi eşlik eden hastalarda hastalık süresi, lezyonların toplam alanı, sayısı, depres-

yon, soru 5 ve 6 (boş zamanlarını değerlendirme) skorları (2.62±0.74, 2.61±0.91, 3.00±0.75, 15.12±7.71, 0.75±0.70, sırasıyla) atopi eşlik etmeyenlere (1.93±0.79, 1.79±0.72, 2.10±0.81, 7.82±6.74, 0.31±0.47, sırasıyla) oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.02, p=0.02, p=0.01, p=0.01, p=0.04, sırasıyla).

Nüks olan hastalarda lezyonların toplam alanı, sayısı, depresyon ve anksiyete skorları (2.36±0.83, 2.78±0.78, 13.42±8.51, 14.78±7.96, sırasıyla) relaps olmayanlara (1.55±0.61, 1.77±0.64, 5.16±2.30, 5.55±3.63, sırasıyla) oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.003, p<0.001, p=0.01, p=0.001, sırasıyla). Relaps olan hastalarda ortalama iyileşme oranı 0.15±0.68 olanlara 2.50±0.98 oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.001).

## Tartışma

Eksternal genital verrü hastalarında tedavi seçimi; lezyonların sayısı, tutulum yeri, boyutu, morfolojisi, hasta tercihi, tedavi maliyeti, yan etki riski ve klinisyenin tecrübesi göz önüne alınarak yapılır. Buna karşın, tedavisiz bırakılan EGV lezyonları takipte sabit kalabileceği gibi kendi kendine gerileyen veya büyüyen lezyonlar da mevcuttur. EGV tedavisinde primer amaç görünür lezyonların ortadan kaldırılmasıdır (2).

Kriyoterapi, EGV tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Kriyoterapide en sık kullanılan materyal -196 °C ısısında olan sıvı azottur (10). Tedavi etkinliği, HPV ile enfekte keratinositlerin destrüksiyonu veya hücre aracılı immüniteyi tetikleyen lokal bir inflamasyon oluşturularak sağlanır (11). Kriyoterapi ile oluşan doku destrüksiyonunun mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Hücre içinde oluşan buz formasyonu, hücre zarı ve intrasellüler dokulara zarar vermektedir (12). Kriyoterapi tedavisi, az veya orta sayıda lezyonu olan EGV hastalarında tavsiye edilmektedir. Tedavi; sıvı azot sprey, pamuk başlı aplikatör veya kriyo probu ile yapılabilmektedir. Soğuk uygulama, lezyon etrafında bir hale oluşana kadar (yaklaşık 10-20 saniye) uygulanır. Kriyoterapide en sık karşılaşılan yan etkiler ise tedavi uygulanan alanda görülen ağrı ve bül oluşumudur (13). Literatürde, kriyote-

rapinin EGV tedavisindeki etkinliği %27-%88 arasında bildirilmiştir (13,14).

Biz bu çalışmada, EGV'li hastalarda kriyoterapiye direnç oluşturabilecek faktörlerden olan lezyon sayısı, lezyon boyutu, tutulum yeri gibi klasik prognoz faktörlerinin yanında, hastaların anksiyete, depresyon ve yaşam kalite durumları ile kriyoterapi tedavisine alınan yanıt arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Tedavi seçiminde; siğil morfolojisi, büyüklüğü, sayısı ve tutulum yeri önem arz etmektedir. Genel olarak keratinize olmayan ve yumuşak lezyonlarda kimyasal tedaviler etkili olurken, keratinize lezyonlarda ablatif tedaviler ön plana çıkmaktadır. Ayrıca lezyon sayısının az olduğu durumlarda da ablatif tedaviler ilk seçenektir (2).

Stefanaki ve ark (6), EGV hastalarında; kriyoterapi, topikal imikimod ve podofilotoksin ile yaptıkları bir çalışmada, lezyon tutulum alanı < 2 cm<sup>2</sup> olan hastaların tüm tedavi çeşitlerinde anlamlı bir şekilde 3 ay içerisinde kür elde ettiklerini bildirmiştir. Aynı şekilde boyut ve lezyon sayısının tedaviye cevabı etkilediğine dair başka yayınlar da mevcuttur (15,16). Bizim çalışmamızda da lezyon sayısının ve lezyon tutulum alanının az olduğu hastalarda kriyoterapi tedavisine alınan yanıtta anlamlı oranda artış olduğu saptandı. Lezyon tutulum yeri açısından tedavi yanıtı değerlendirildiğinde ise bazı yazarlar tutulum yerinin tedaviye yanıtı etkilemediğini (6), bazı yazarlar ise mukozal bölgelerde yerleşen lezyonların keratinize bölgelere göre daha iyi yanıt verdiğini bildirmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda ise tutulum yerinin tedaviye yanıtı etkilemediği görüldü. Gilson ve ark (19) kriyoterapi ile podofilotoksin krem tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada, lezyon süresi 4 hafta olan hastalarda, lezyon süresi 12 ve 24 hafta olan hastalara göre daha iyi tedavi yanıtı aldıklarını bildirmiştir. Biz de çalışmamızda, lezyon süresi 12 ayın üzerinde olan hastalarda, lezyon süresi 6 aydan kısa olan hastalara göre tedaviye yanıtın anlamlı oranda düşük olduğunu saptadık. Ayrıca, ilginç olarak hastalardaki atopi varlığı sorgulandığında, tedaviye yanıtı etkileyen lezyon süresi, lezyon sayısı ve lezyon yüzey alanı gibi bulguların atopisi olan hastalarda anlamlı bir şekilde arttığını

saptadık. Bu durumun atopiklerde görülen kuru deri ve buna sekonder oluşan mikro deri çatlakları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla biz bu çalışmada, atopi varlığının da tedaviye cevabı etkileyen faktörlerden biri olabileceğini saptadık.

Eksternal genital verrülü hastalarda emosyonel etkiler sanıldığından daha uzun sürebilmekte ve kişiyi derinden etkileyen izler bırakabilmektedir. Hastalarda; anksiyete, sinirlilik, suçluluk duygusu, depresyon, kişinin kendisini sosyal olarak izole etmesi ve utanma hissi şeklinde bulgular görülebilmektedir (20). Ayrıca, iyi sonuç alınamayan tedaviler ve sık görülen rekürrensler hastada, seksüel olarak etkileyici bir kişi olmadığı algısını bırakabilmektedir (21).

Daha önce, EGV teşhisi ve tedavisi ile ilişkili olarak hastalarda yüksek seviyede anksiyete, depresyon ve sinirlilik hali tespit edilmiş olup hastaların 2/3'ünde seksüel ilişkiler ile ilgili yaşam şekli değişiklikleri saptanmıştır (22). Ayrıca, Ireland ve ark. (23) depresyon varlığının tedaviye alınan cevabı geciktirdiğini bildirmişlerdir. Literatürde, EGV'nin yaşam kalitesi üzerine etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma olup EGV'nin yaşam kalitesini azalttığını bildiren çalışmalar (24,25) olduğu gibi, yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da olmuştur (21). Biz de çalışmamızda EGV'li hastalarda toplam DLQI skoru, anksiyete ve depresyon skorlarını sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulduk.

Hastalık süresi ile DLQI ve depresyon skorları arasında pozitif bir ilişki saptadık. Hastalık süresi uzadıkça hastalarda yaşam kalitesi ve depresyona meyil artmaktaydı. Benzer bir ilişki ise lezyonların tutulum alanı ile ilgili saptandı. Daha geniş lezyonlu hastalarda depresyon ve anksiyete riskinin daha fazla olduğunu ve yaşam kalitesinin azaldığını saptadık. Bu durumun ise tedaviye alınan yanıtı etkilediğini tespit ettik. Bununla birlikte lezyon sayısının hastalarda anksiyete riskini artırdığını ve çoklu lezyonu olan bu hastalarda tedaviye alınan cevabın etkilendiğini saptadık. Ayrıca, lezyon sayısı, alan büyüklüğünün yanında depresyon ve anksiyete varlığının da relaps oluşumunu etkilediğini saptadık.

## Sonuç

Hastalar, kriyoterapiye verdikleri yanıt açısından değerlendirildiğinde tedaviye dirençli olup iyileşmeyen hastalarda lezyon yüzey alanı, lezyon sayısı ve hastalık süresi gibi faktörlerin etkili olduğunu saptadık. Ayrıca, EGV'li hastalarda depresyon, anksiyete ve DLQI skorlarında artış olduğunu saptadık. Hastalarda ortaya çıkan bu emosyonel etkilerin aynı zamanda kriyoterapi tedavisine cevabı da etkileyebileceğini tespit ettik. Sonuç olarak EGV'li hastalarda tedaviyi etkileyen klasik direnç faktörlerinin yanında emosyonel durumun da dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papilloma virüs infection in men. *Lancet Inf* 2006; 6: 21-31.
2. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-78.
3. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *American family physician* 2004; 70: 2335-2342.
4. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas J Dermatol* 1998; 39: S2-S4.
5. Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, Charles-Holmes S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1006-1009.
6. Stefanaki C, Hadjivassiliou M, Katzouranis I, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Anyfantakis V et al. Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. *J Eur Acad Derm Venereol* 2009; 23: 1156-1160.
7. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001; 42: 161-165.
8. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. [Reliability and validity study of Hamilton anxiety rating scale]. *Türk Psikiatri Dergisi* 1998; 9: 114-147.
9. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1300-1307.
10. Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR, Tedeschi A. Management of cutaneous warts: an evidence-based approach. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 311-317.
11. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res* 2006; 4: 273-293.
12. Sammut SJ, Brackley PT, Duncan C, Kelly M, Raraty C, Graham K. Frostbite following use of a commercially available cryotherapy device for the removal of viral warts. *Dermatol Online J* 2008; 14: 9.
13. Wiley DJ. Genital warts. *Clin Evid* 2002; 8: 1620-1632.
14. French L, Nashelsky J, White D. What is the most effective treatment for external genital warts? *J Fam Pract* 2002; 51: 313.
15. Maw RD, Kinghorn GR, Bowman CA, Goh BT, Nayagam AT, Nathan M. Imiquimod 5% as an acceptable treatment option for external genital warts in uncircumcised males. *J Eur Acad Derm Venereol* 2002; 16: 58-62.
16. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, Petersen CS, Aranda C, Aractingi S et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 722-729.
17. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-19.
18. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, Douglas JM Jr, Spruance S, Owens ML et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 789-794.
19. Gilson BJC, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJN. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 514-519.
20. Maggino T, Casadei D, Panontin E, Fadda E, Zampieri MC, Donà MA et al. Impact of an HPV diagnosis on the quality of life in young woman. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 175-179.
21. Dediol I, Buljan M, Vurnek-zivković M, Bulat V, Situm M, Cubrilović Z. Psychological burden of anogenital warts. *J Eur Acad Derm Venereol* 2009; 23: 1035-1038.
22. Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 197-200.
23. Ireland JA, Reid M, Powell R, Petrie KJ. The role of illness perceptions: psychological distress and treatment-seeking delay in patients with genital warts. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 667-670.
24. Schofield MJ, Minichiello V, Mishra GD, Plummer D, Savage J. Sexually transmitted infections and use of sexual health services among young Australian women: women's health Australia study. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 313-323.
25. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutlee F, Ferenczy A, et al. The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 949-56.