

Ekstragenital Verrukalarda Topikal Tedavi Seçenekleri

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN*, Dr. Murat KÜÇÜKTAŞ**

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

** SB Nevşehir Devlet Hastanesi

ÖZET

Ekstragenital Verrukalarda Topikal Tedavi Seçenekleri

Verrukalar papillomavirusların infeksiyonu sonucu gelişen, deri ve mukozalarda görülen benign proliferasyonlardır. Klinik görünümüne ve yerleşim bölgesine göre klinikte farklı şekillerde olabilirler. Zaman içinde verrukaların %60'ı kendiliğinden gerileyebilir. Tek başına henüz tam etkili bir tedavi yöntemi olmadığından bir kaç farklı yöntem kombinasyonunda veya sırasıyla uygulanabilir. Bu makalede ekstragenital yerleşimli verrukalardaki yerel tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Verruka, Siğil, Topikal Tedavi

ABSTRACT

Topical Treatment Options of Extragenital Verrucas

Verrucae are benign proliferations of skin and mucosae due to infection with papillomaviruses. They may show different clinical presentations according to clinical appearance and localization. With time, 60% of verrucae may spontaneously resolve. Since there is no single effective treatment method, a few different methods may be combined or used consecutively. In this paper, local treatment options for extragenital verrucae have been discussed.

Key Words: Verruca, Wart, Topical Treatment

Verrukalar papillomavirusların infeksiyonu sonucu gelişen, deri ve mukozalarda görülen benign proliferasyonlardır. Bu viruslar akut bulgu ve semptomlara neden olmadan uzunca bir süre subklinik olarak kalabilen yavaş büyüyen lezyonlara neden olur (1,2).

Tarihçe

Verrukalar eski Yunanlılar ve Romalılarından beri bilinmektedir. Verrukaların 19. yüzyıla kadar sifiliz veya gonoreenin bir formu olduğuna inanılmaktaydı (2). İnfeksiyöz orijini olabileceği ilk kez *Payne* tarafından, bir hastasının tedavisinden sonra kendisinde de aynı durum ortaya çıkınca ileri sürülmüştür. Viral etyolojiyi ise ilk kez 1907'de *Ciuffo* önermiş ve 1949'da *Strauss* ve arkadaşları da küçük bir DNA virusu olarak etkeni izole etmişlerdir. *Joseph Melnick* 1960'da ilk kez papovavirus terimini kullanmıştır. Takip eden araştırmalar sonucunda virus gösterilmiş ve insan papilloma virusu (HPV) olarak adlandırılmıştır (3). İlk olarak 1974'te *Zur Hausen*, birkaç farklı tipte virus olabileceğini ileri sürmüş, ardından 1976'da ilk 4 tipi tespit edilmiştir (4). Bugün ise gelişen rekombinan DNA teknolojisiyle 100' den fazla farklı tipte HPV (Human Papillomavirus) genotipi tespit edilmiştir (2).

İnsidans / Prevelans

Human papillomavirus infeksiyonu çok sık görülmektedir. Genital olmayan verrukalar en sık çocuk ve genç erişkin yaşta görülürler. İnsanların çoğu hayatları boyunca infeksiyonu geçirir. Beyazlarda iki kat daha sık görülür (5). Okul çocuklarında yapılan taramada 4-6 yaş arasında %12, 16-18 yaş arasında ise %24 oranında saptanmıştır (6).

Epidemiyoloji

Virus, kontamine eşyalarla ya da kişilerle temas sonucu bulaşmaktadır (3). Küçük abrazyonlar veya maserasyon gibi epidermal bariyerin bozulduğu durumlarda viral bulaşma kolaylaşır. Ellerin sık suya sokulması basit verrukalar için risk faktörüdür. Küçük çocuklarda derideki küçük sıyrıklardan ellerden yüze, dirsekler ve dizlere yayılım sık görülür. Bulaşma lokalizasyona, infeksiyöz virus miktarına, temas süresine ve tipine, infeksiyona maruz kalan kişinin HPV spesifik durumuna ve travma gibi faktörlere bağlıdır (7).

Etyoloji / Patogenez

Papovaviruslar yavaş çoğalma ile karakterize, çift zincirli, çıplak DNA viruslarıdır (7). HPV' ler başlıca kutanöz ve mukozal tipler olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Özellikle mukozal tipler olan HPV 16, 18, 45 ve 56 yüksek anogenital kanser riski taşımaktadır (8). Ayrıca yapılan çalışmalarda, immünsüprese kişiler başta olmak üzere, derinin premalin ve malin tümörlerinde de HPV'ye ait delillere dikkat çekilmektedir.

Virusun inkübasyon periyodu 1-8 ay arasında değişmekte olup ortalama 4 aydır (3). Epitelyal doku içine inokule olan HPV skuamöz hücrelerde proliferasyona neden olur. Bununla birlikte HPV deri ve mukoza içinde subklinik ve latent formda bulunabilir (7).

Klinik

Klinik görünüm HPV tipine, anatomik bölgeye ve konağın bağışıklık durumuna göre değişir. Hastalık klinik olarak çeşitli şekillerde karşımıza gelmektedir. Bunlar: Verruka vulgaris, ver-

ruka plantaris, verruka planus, verruka filiformis, verruka anogenitalis ve epidermodisplazya verrusiformisdir. Bunlar keskin sınırlı papül, plak ve nodüllerle karakterizedirler. Bazen renk değişiklikleri görülebilir. Lezyonlarda *Koebner* fenomeni pozitifdir. Tanı, klinik olarak konulmaktadır (7). Verrukalar sıklıkla travmaya maruz kalan el ve ayaklarda görülürler ve muhtemelen virus minimal hasarlı olan epitelden deriye girerek infesyonu başlatır. Yapılan çoğu çalışmada kasap ve et işleri ile uğraşan meslek gruplarında ellerde ileri seviyede verrukalara sık rastlandığı belirtilmiştir (6).

Tedavi

Verrukaların %60'ı iki yıl içinde kendiliğinden gerileyebilir (9). Tek başına tam etkili bir tedavi seçeneği henüz olmadığından birkaç farklı yöntem kombine ya da sırayla uygulanabilir (7).

Salisilik Asit

Salisilik asit, keratolitik ve lokal iritan etkili olan bir ajandır. Verrukaların tedavisinde %10-40'luk konsantrasyonlarda krem, jel, boya, merhem ve %40-60'luk plasterler ve özel jel yamalar içinde kullanılabilir. El ve ayak yerleşimli verrukalarda terapötik etkisini arttırmak amacı ile oklüzyonlu uygulamalar tercih edilmelidir. Uygulama sırasında muhtemel bir dermabrazyonu ve virus yayılımını önlemek amacı ile sağlam deri alanlarının korunması önerilir (7). Çocuklarda düşük konsantrasyonlar içeren salisilik asit preparatları tercih edilerek, potansiyel sistemik toksisite riski azaltılmalıdır (3). Verrukaların topikal tedavisinde salisilik asitin plasebo ile karşılaştırıldığı kontrollü klinik çalışmalarda salisilik asitin %73 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (6).

Salisilik asitin kriyoterapi ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda ise iki tedavi arasında belirgin bir üstünlük bulunmadığı gösterilmiştir (6,10).

Ayrıca salisilik asitin bazı topikal ajanlarla (glutaraldehit, dintranol gibi) yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarında ise belirgin bir üstünlük saptanmamıştır.

Salisilik asitin komplikasyonsuz verrukaların topikal tedavisinde iyi bir seçenek olduğu ve ilk basamak tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca salisilik asit içeren topikal ajanların güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Kriyoterapi

Kriyoterapide likit nitrojen, en çok tercih edilen kriyojendir (11). Etki mekanizması kutanöz verrukalarda hücre içi ve hücre dışı buz oluşumu, hücre membranı ve organellerde buz oluşumu, hücre membranları ve organellerde bozulma ve hücre ölümü ile sonuçlanan soğuk hasardır. Kriyoterapi ile etken virus ölmez, fakat tedavi edilen verrukadaki hasara uğrayan hücrelerden serbest kalan virusa karşı immün yanıt gelişimi olur (7).

Verrukalı hastalarda kriyoterapi tedavisi lezyonlar kaybolana kadar 1-3 hafta aralıklarla, her seansta 5-20 sn ve çevre dokuya doğru 1-2 mm genişlik olacak şekilde yapılmalıdır. İşlem pamuk bir uçla uygulanabileceği gibi sprey olarak da tercih edilebilir (3). Bir çalışmada el veya ayaklarında basit verrukası olan toplam 363 hastaya kriyosprey ve pamuk uçlu aplikatör yardımı ile kriyoterapi tedavisi uygulanmış. Çalışmada tedavi etkinliği açısından kriyosprey ve pamuk uçlu aplikatör arasında belirgin fark olmadığı bildirilmiştir (11).

Verrukası olan hastaların topikal tedavisinde kriyoterapi ile yapılan 17 randomize kontrollü klinik çalışmalarda kriyoterapinin iyileşme oranı %9-87 arasında rapor edilmiştir (6).

Kriyoterapinin salisilik asit ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında her iki tedavi arasında iyileşme oranlarında belirgin fark bulunmadığı rapor edilmiştir (6, 10). Salisilik asit ve kriyoterapi beraber kullanılan hastalarda ise iyileşme oranları daha yüksek bulunmuştur (10).

Kriyoterapi ile tedavi edilen verrukası olan toplam 592 hastanın katıldığı kriyoterapi sürelerinin karşılaştırıldığı 4 kontrollü klinik çalışmada; sürede agresif (10 sn) davranılan hastalarda %52 iyileşme oranı rapor edilirken sürede daha hafif davranılan hastalarda %31 iyileşme oranı rapor edilmiştir (6). Yan etki gelişimi olarak sürede agresif davranılan hastalarda daha sık ağrı ve bül geliştiği bildirilmiştir.

Kriyoterapi seansları 2, 3, ve 4'er haftalık aralarla yapılan 3 randomize kontrollü klinik çalışmada tedavide iyileşme oranları açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Ancak tedavi seansları arasındaki zamanı kısa olmasının genel olarak daha fazla iyileşme sağladığına inanılmaktadır (6).

Ayrıca kriyoterapi ile tedavi edilen verrukalı toplam 80 hasta ile yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada tedaviye 5-flourourasil eklenmesinin iyileşme oranlarında artış sağlamadığı gösterilmiştir (12). Kriyoterapi doğru uygulandığında sınırlı doku hasarı yaptığından pigmentasyon ve skar oluşturmayacaktır. Birkaç hafta sürmesi ve bazen ağrılı olması işlemin dezavantajları iken, kansız olması ve gebelerde de uygulanabilmesi ise avantajlarıdır (3). Sonuç olarak kriyoterapi verrukaların ilk basamak tedavisinde etkili ve güvenlidir.

Dinitroklorobenzen (DNKB)

Verrukaların tedavisinde topikal immunoterapi son 30 yıldır kullanılmaktadır. DNKB ilk kullanılanılmaya başlanan topikal immunoterapötiktir ancak mutajenik etkili olması kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer kontakt duyarlaştırıcılar ise difensipron ve SADBE'dir. Verrukaların tedavisinde kontakt immunoterapotiklerin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlara göre HPV ile infekte dokuda tip 4 hipersensitivite reaksiyonuna yol açarak verrukalı dokuda hasara neden olmaktadır (13). DNKB potent bir kontakt allerjen olduğundan ve lokal irritasyona yol açtığından ilaç bir defada

10'dan az lezyona sürülmelidir. Asetonla seyreltilerek %2' lik duyarlandırmada, %0.05-0.1'lik konsantrasyonları da tedavi amacıyla uygulanmaktadır (3). DNKB'nin verruka tedavisinde plasebo ile karşılaştırıldığı toplam 80 hastanın katıldığı randomize kontrollü klinik çalışmalarında DNKB'nin %80 oranında iyileşme sağladığı rapor edilmiştir. DNKB özellikle dirençli siğillerde gelecek için umut vaat eden bir tedavi olabilir (6).

Difensipron (DPCP)

Difensipron kontakt immünoterapi ve tip 4 gecikmiş tipte hipersensitiviteye yol açarak etki eder. Genellikle dirençli verrukalarda kullanılır. Öncelikle sensitizasyon amacı ile üst kola %1-3 oranında tatbik edilir (14). İki hafta sonra da uygulanan bölgeye göre %0.004-0.01'lik konsantrasyonlarda günlük uygulamalar yapılmaktadır. Her iki haftada bir doz artırılarak uygulamaya devam edilir. Hastanın tolere edebildiği en yüksek konsantrasyonda kalınmalıdır (3).

Tedaviye dirençli palmoplantar ve periungual verrukalı hastalarda tedavide topikal olarak DPCP kullanımı ile yapılan geriye dönük bir çalışmada DPCP ile %87.7 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir (15). Verrukası olan 72 adet hastanın katıldığı tedavide topikal DPCP ile kriyoterapi etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada 12 aylık takip sonunda DPCP ile tedavi edilen hastalarda %93,3 oranında, kriyoterapi ile tedavi edilen hasta grubunda ise %76,3 oranında başarı elde edildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada topikal DPCP tedavisinin HPV 'ye karşı uzun dönem immünite gelişmesini sağladığı bildirilmiştir (16).

Çeşitli tedavilere dirençli fasyal verrukası olan 6 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavide DPCP kullanımı ile 10 hafta sonucunda bütün hastalarda verrukalarda tam gerileme olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre tedavilere dirençli kronik fasyal verrukalarda tedavide DPCP kullanımı etkili, güvenli ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olarak yorumlanmıştır (17). Dirençli palmoplantar verrukaları olan 211 hastada tedavide difensipron kullanımı ile %87.7 oranında iyilik elde edildiği rapor edilmiştir (15). Yapılan bu çalışmalara göre difensipron verrukaların topikal tedavisinde güvenli ve etkilidir.

Skuarik Asit Dibütilester (SADBE)

Bu da DNCB ve DPCP gibi hipersensitiviteye neden olan ama daha az kullanılan bir diğer ajandır. Başarı oranı %10-69 olarak rapor edilmektedir. Sensitizasyonu %1'lik konsantrasyonda yapılırken, tedavi %0.01 ile başlanıp bir yan etki gözlenmezse %0.1'lik konsantrasyona kadar kademeli çıkılarak 2-12 (ortalama 6) kez, haftalık olarak uygulama yapılmaktadır. Bir başka metoda göre de, her 2-4 haftada bir %0.5-5'lik konsantrasyonlarda reaksiyon oluşturmayacak şekilde uygulama yapılmaktadır. Yan etki en çok kontakt dermatittir (3). Çeşitli tedavilere dirençli inatçı verrukaları olan 188 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada, tedavide haftada iki kez %0.03-3 oranında SADBE kullanılmış. 10 haftadan daha az bir sürede hastaların %84'ünde tam remisyon sağlanmış ve hiç bir yan etki gözlenmemiştir. Bu hastalarda 24

aylık takip sonucunda sadece %16'sında relaps gözlenmiş (13).

Çok sayıda ve dirençli verrukaları olan ve tedavide SADBE kullanılan 598 hastanın kayıtlarının incelendiği retrospektif çalışmada %86 oranında tam remisyon geliştiği rapor edilmiştir (18). Bu çalışmalara göre kontakt immünoterapide SADBE özellikle dirençli, çok sayıda siğilleri olan hastalarda etkili ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavide (FTD) sistemik hematoporfirin deriveleri, sistemik veya topikal 5 aminolevulinik asit kullanılır. Bu maddeler protoporfirine metabolize olurlar ve daha sonra ışıkla aktive olarak hücre hasarına neden olurlar (7). Farklı fotodinamik tedavi tipleri ile yapılan 5 randomize kontrollü klinik çalışmada %8-75 arasında iyileşme oranları rapor edilmiştir (6, 19, 20, 21). Toplam 52 hastanın katıldığı FDT'nin plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmasında FDT alan hastaların %40'ında verrukalarda gerileme sağlandığı rapor edilmiştir (6). Yapılan bir başka çalışmada ise topikal salisilik asit kullanan toplam 40 hastada 5 Amino levulinik asit ile FDT nin plasebo FDT ile karşılaştırılması yapılmıştır. ALA FDT alan hastalarda iyileşme oranı %56 oranında olduğu rapor edilmiştir (19).

Toplam 28 hastanın katıldığı topikal olarak salisilik asit kullanan hastaların 4 farklı FDT türü ve kriyoterapi ile yapılan karşılaştırmalı randomize kontrollü klinik çalışmasında FDT de iyileşme oranları %28-%73 arasında olduğu rapor edilirken kriyoterapi alan hastalarda ise %20 oranında iyileşme rapor edilmiştir (20). Sonuç olarak verruka tedavisinde FDT diğer basit ve ucuz tedavilere göre yüksek iyileşme oranı ve daha az yan etki sağlamadığından dolayı verruka tedavisinde çok fazla önerilmez (6).

Bleomisin

İnfekte dokuda nekroz yaparak etki gösteren bir antineoplastik ve antibiyotik bileşimidir. Bleomisin 1 mg/ml'lik solüsyonu 0,2-1 ml (200-1000 IU/ml) doz aralığında lezyonlu alana direkt enjekte edilir. Büyük verrukalarda bir kaç enjeksiyon gerekebilir. Uygulamadan birkaç gün sonra lezyonlu alan koyu kahverengiye döner ve ardından da sikatris oluşur (3).

İntralezyonel bleomisin ile yapılan 5 randomize kontrollü klinik çalışmada bulunan sonuçlar çelişkilidir. Bulunan iyileşme oranları %16-94 arasındadır.

Toplam 40 hastanın katıldığı intralezyonel bleomisin (%0,1) ile plasebonun (intralezyonel salin) karşılaştırıldığı iki kontrollü klinik çalışmada bleomisin daha etkili bulunmuştur. 62 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise plasebo daha etkili bulunmuştur. Toplam 31 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise iki tedavi arasında fark bulunmamıştır. Farklı bleomisin konsantrasyonlarıyla (0.25-0,5 ve 1,0 ünite/mL) yapılan randomize kontrollü çalışmada iyileşme oranları sırasıyla %73-%88 ve %90 oranında rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre

bleomisin'in artan dozu tedavide daha yüksek iyileşme sağlar. İntralezyonel bleomisin tedavisinde en çok bildirilen yan etki ağrı olmuştur. Bununda uygulama öncesi lokal anestezi kullanımı ile azaltılabileceği belirtilmiştir (6).

Lazer

Karbondioksit lazerler verrukaların tedavisinde en ablatif yaklaşımdır. Tedaviye dirençli verrukalarda karbondioksit lazer tedavisinin Kohort ve vaka kontrol çalışmalarıyla %75 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak kanama ve ağrı bildirilmiştir. Pulse boya lazer ise ablatif olmayan lazerler içinde en uygun olanıdır. Daha az yan etki bildirilmiştir (22). Toplam 120 hasta ile yapılan randomize olmayan çalışmada pulse boya lazer ile iyileşme oranı %49,5 oranında rapor edilmiştir. Bu çalışmada pulse boya lazerin özellikle düz siğillerin tedavisinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (23). İnatçı siğilleri olan toplam 73 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise 10 seans pulse boya lazer tedavisinden sonra % 89 oranında iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (24). Verrukası olan toplam 40 hastanın katıldığı ayda bir toplam 4 kez pulse boya lazer tedavisinin kriyoterapi veya kantaridin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmasında iyileşme oranlarında belirgin bir fark bulunmamıştır (3).

Bu çalışmalara göre verrukaların lazer tedavisi etkili ve güvenlidir. Ancak pahalı bir tedavi yöntemi olduğundan dirençli verrukaların tedavisinde kullanılması önerilir.

Tretinoin

Lokal tretinoinle ilgili literatürde kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Özellikle verruka planuslarda %0.01-0.5'lik konsantrasyonlarda başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir. Çok az miktarlarda uygulanan ilaca günde tek doz ile başlanıp gerekiyorsa günde 2-3'e çıkılabilir. Yalnız güneş gören bölgeler tedavi ediliyorsa irritasyon riskinden dolayı beraberinde güneşten koruyucu da ilave edilmelidir (3).

5-Fluorourasil (5-FU)

Verrukalarda başarı ile kullanılan ajanlardan biri olup %1-5'lik kremleri ve %1, 2 ve 5'lik solüsyonları bulunan DNA ve RNA sentezini inhibe eden bir antimetabolittir. En çok lokal irritasyona yol açabilmektedir. Teratojenik olduğundan, gebelikte kontrendikedir ve fertil kadınlarda doğum kontrol yöntemleri ile birlikte uygulanması doğru olacaktır (3). Ülkemizde işçimen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, intralezyonel 5-FU ile hastalarında %58 tam iyileşme, %29 kısmi iyileşme gözlemişlerdir. İlacı lidokainle karıştırarak uyguladıkları diğer hasta grubunda ise %61 tam iyileşme ve %22 kısmi iyileşme olarak saptamışlardır. Her iki grubun da iyileşme oranları plaseboya üstün bulunurken, iki grup arasında ise istatistiksel bir fark bulamamışlardır (25). Toplam 40 hasta ile yapılan intralezyonel 5-fluorourasil, lidokain ve epinefrin karışımının placebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada hastalara haftalık olarak toplam 4 injeksiyon yapılmış ve toplam 6 ay tak-

ip edilmiş. Çalışmada 5-FU alan hastalarda %64.7 oranında tam iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (26).

Verrukası olan hastaların tedavisinde 5 fluorourasil ve salisilik asit karışımı kullanımını içeren randomize kontrollü klinik çalışmalar sistematik olarak gözden geçirilmiş. Buna göre basit verrukaları olan toplam 625 hastanın katıldığı 8 randomize kontrollü klinik çalışmada tam iyileşme oranı %63.4 oranında tespit edilirken, plantar verrukası olan 101 hastanın katıldığı 4 randomize kontrollü klinik çalışmada tam iyileşme oranı %23.1 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca tüm çalışmalar karşılaştırıldığında 5-FU/SA kullananlarda tam iyileşme %63.4 oranında rapor edilirken, sadece 5-FU kullanılan hastalarda %23.1 oranında tam iyileşme rapor edilmiştir (27). Bu çalışmalara göre 5-FU verrukaların topikal tedavisinde güvenle ve etkili olarak kullanılabilir.

Podofilotoksin (Podofiloks)

Antimitotik bir ajandır. Sistemik olarak emilebileceğinden gebelerde kullanımı kontrendikedir. Bazı ülkelerde %0.5'lik solüsyonu veya %0.15'lik kremi bulunmakta olup ülkemizde henüz preparatı yoktur. Genellikle mukozal alanlarda tercih edilmektedir ve haftada 3 gün sürülüp, 4 gün ara vermek şeklinde 4-6 haftalık tedaviler olarak uygulanmaktadır. Uygulayan hastaların %30-50'sinde ağrı, eritem, erozyon ve ödem gibi lokal yan etkiler gözlenmektedir. Bu yan etkiler nedeniyle küçük alanlara (4-10 cm²) uygulanmalı ve günlük doz 0.5 ml'den fazla olmamalıdır (3). Plantar verrukalı 144 hastaya tedavide Podofilotoksin/Kantaridin/Salisilik asit içeren kombinasyonu kullanımı sonucu hastaların retrospektif incelenmesinde 6 haftalık takipte %95.8 oranında tam eradikasyon tespit edilmiştir (28).

Formaldehit

Güçlü bir dezenfektan ajandır. Verrukaların üzerine uygulandığında, üst tabaka hücrelerinde hasara neden olmaktadır. İlacın %0.75'lik jel, %3, 10 ve 20'lik solüsyon ve %10'luk sprey formları bulunmaktadır. Plantar verrukalı 200 çocuk %3'lük konsantrasyon ile 6-8 hafta süreyle tedavi edilmiş ve %80 oranında iyileşme bildirilmiştir (3).

Gluteraldehit

Bu ilacın %10 ve 20'lik solüsyon ve %10'luk jeli bulunmaktadır (3). Basit plantar verrukası olan 57 hasta ile yapılan tedavide monokloroasetik asit ve %10 formaldehid kullanımının tek başına formaldehid kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iki tedavi arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Hastalarda ortalama %61.4 oranında iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (29). Kontrolsüz bir çalışmada %20'lik gluteraldehid solüsyonun günde bir kez uygulanması ile 3 ayda %72'lik bir iyileşme rapor edilmiştir. Deride oluşturduğu kahverengi renk değişikliği ve kutanöz nekroz en önemli yan etkileridir. Salisilik asitle birlikte uygulandığında kontakt duyarlılığa neden olabilmektedir ve bu tedavide de başarı oranı %70 olarak bildirilmiştir (3).

İmikumod

İlk olarak genital verrukalarda kullanılmış olmakla birlikte günümüzde nongenital verrukalar için de kullanılabilir (3). Başta interferon alfa olmak üzere TNF alfa, IL-1, 6 ve 8'i stimüle ederek topikal immün cevabı modifiye eder (30). Langerhans hücrelerinin lenf bezlerine migrasyonunu uyararak, bu da virüse özgü T hücrelerini stimüle etmektedir. Ayrıca tedavi sonrasında tümör süpresör belirteçlerinde artış görülmesinin kişiyi olası neoplazilerden de koruyabileceği düşünülmektedir. Plantar verrukalarda salisilik asitle kombinasyonu daha başarılı olarak bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımı bir dezavantaj olmakla birlikte en önemli yan etkileri çeşitli şiddetlerde eritem, erozyon, kaşıntı, hassasiyet ve yanma ile ayrıca grip benzeri tablodur. Nüks oranı da %10-20 arasında bildirilmektedir (3).

Periungal ve subungal verrukası olan 15 hastanın değerlendirildiği ve tedavisinde %5'lik imikumod kullanıldığı çalışmada 16 haftalık takip sonunda hastaların %80'inde tam iyilik sağlandığı rapor edilmiştir (30). Bu çalışmaya göre imikumod periungal verrukalı hastalarda başarılı olarak kullanılabilir.

Sidofovir

Sidofovir DNA polimeraz enzimini yarışmalı olarak inhibe eden potent nükleozid analogu olan antiviral bir ajandır. Verrukalarda topikal, intralezyonel ve intravenöz sidofovir kullanımı rapor edilmiştir. Günümüzde AIDS'li hastalarda CMV retinitis tedavisinde onaylıdır (31). Günde iki kez uygulamada en önemli yan etkisi iritasyon olarak gözlenmiş olup, günde tek uygulama önerilmektedir. Lokal uygulandığında sistemik bir yan etkisi ise bilinmemekte ve %3'lük konsantrasyonda tavsiye edilmektedir. IV uygulamalarda ise nefrotoksik olduğu bilinmektedir, ayrıca nötropeni de yapabilmektedir (3). İnatçı verrukaları olan 7 çocuk hastaya tedavide %1'lik sidofovir krem uygulanması sonucu hastaların 4'ünde tam iyilik gözlemlendiği rapor edilmiştir. Sidofovir maliyeti pahalı bir ilaç olduğundan sadece rezistan, kronik ve semptomatik hastalarda kullanılmalıdır (31).

Kantaridin

Kantaridin dermatolojide 1950'lerden beri molluskum contagiosum ve siğillerin topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Uygulandığı bölgede lokal bül oluşumuna yol açarak etki gösterir. Genellikle sikatris gözlenmez. Uygulama sırasında ağrı olmaz ancak bül geliştikten sonra ağrı olabilir. Kantaridin uygulanması deride nötral serin proteazların salınmasına yol açar. Böylece epidermiste desmosomal plaklardaki tonofilamanların ayrışmasıyla desmosomal plakta dejenerasyon olur. Bu süreç sonunda spesifik olmayan lizis sonunda intraepidermal bül gelişir. Akantoliz intraepidermal olduğundan sikatris gelişmez (32).

Uygulamalar bir aplikatör yardımı ile 1-3 haftada bir tekrarlanmakta olup sağlam alanlara taşırmamaya dikkat edilmelidir. Yan

etki olarak nadir lenfanjit olguları bildirilmiştir (3). Durmazlar ve ark. yaptığı bir çalışmada fasyal verrukası olan 15 hastanın tedavisinde %0.7'lik kantaridin üçer haftalık aralarla uygulanmış. Hastaların tümünde 16 hafta sonunda tam iyilik gözlemlendiği rapor edilmiş (32). Kantaridin özellikle dirençli verrukalarda tedavide güvenli ve etkilidir.

İnterferonlar (IFN)

İnterferonlar, antiviral, antitümör ve immünomodülatuar özellikler taşıyan doğal endojen sitokinlerdir ve üç majör tipi vardır. IFN- α lökositlerden, IFN- β fibroblastlardan ve IFN- γ ise T lenfositleri ile doğal öldürücü hücrelerden kaynaklanmaktadır (33). Verrukaların tedavisinde intralezyonel olarak her lezyona, 0.1 ml 1 milyon IU IFN- α 2b haftada 3 kez, 3 hafta süreyle yapılmaktadır. Sistemik etkiyle karşılaşmamak açısından bir defada en fazla 5 lezyona uygulanmalıdır (34). İntralezyonel enjeksiyonlarda başarı %19-62, topikal uygulamalarda %33-90 oranlarında verilmektedir (14). İnterferonların pahalı olması ve multipl enjeksiyon gerektirmesi dezavantajlarıdır (3). İnterferonların verruka tedavisinde kullanımı konusundaki ana görüş dirençli vakalarda kullanımı lehinedir (33).

İntralezyonel kandida antijeni lezyonlu bölgede virüslere karşı immün sistemi aktive ederek etki gösterir. Verrukası olan çocuk yaş grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada tedavide intralezyonel kandida antijeninin %87 oranında tam remisyon sağladığı rapor edilmiştir (35). İntralezyonel kandida, kabakulak veya trikofiton antijeni ve immünoterapi ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada verrukaların tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmış. İlk gruba sadece interferon α 2b, 2. gruba antijen + IFN α 2b, 3. gruba sadece antijen, 4. gruba ise sadece intralezyonel salin enjeksiyonu yapılmış. Antijen + IFN α 2b alan grupta %57 oranında tam gerileme sağlanırken, yalnızca antijen alan hastalarda %41, yalnızca IFN α 2b alan hastalarda %9, yalnızca salin enjekte edilen plasebo grubunda ise %19 oranında iyilik sağlandığı rapor edilmiştir (36). Sonuç olarak intralezyonel kandida veya kabakulak antijeninin verrukaların tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin özellikle dirençli verrukalarda ve ikinci basamak tedavide kullanılması önerilmiştir (9, 37, 38, 39).

Gümüş nitrat kalem, sıklıkla pigmente skar bırakabilmekle beraber alternatif olarak verruka tedavisinde kullanılabilir (3). Gümüş nitrat solüsyon ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada el ve ayaklarında verrukası olan toplam 60 hasta değerlendirilmiş. Hastalar iki gruba ayrılarak 30 hastaya %10 gümüş nitrat solüsyon 3 hafta boyunca gün aşırı uygulanmış. 3 hafta sonunda hastaların %63.3'ünde tam iyilik gözlemlenmiştir (40). Yazar ve Başaran tarafından yapılan bir çalışmada gümüş nitrat kalem verruka tedavisinde plasebo ile karşılaştırılmıştır. Tedavide gümüş nitrat kalem kullanılan hastaların %43'ünde tam iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir (41).

Çinkonun immün sistemi düzenlediği bilinmektedir. Oral çinko sülfatın dirençli siğillerde yüksek iyileşme sağladığı bildirilmiştir (34). Topikal çinko immunitiyi tetikleyebilir. Verrukalı derideki T lenfositleri uyarak ve antijenlerin tanınmasını kolaylaştırarak inflamasyonu tetikleyebilir. Tedavide %20 topikal çinko oksit salisilik asit (%15) ve laktik asit (%15) karışımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada topikal çinko oksit alan hastaların yarısında iyileşme olduğu rapor edilmiştir (42).

Topikal formik asit, bir karboksilik asit olup %8'lik konsantrasyonu pedikülozis kapitiste sirkelerinin yok edilmesinde kullanılmaktadır. Toplam 100 hasta ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, %85'lik formik asit kullanarak en fazla 12 uygulamanın ardından %92 oranında başarılı sonuç elde edildiği rapor edilmiştir. Sekonder enfeksiyon, ağrı, eritem ve yanma hissi gibi yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (43).

Yapılan bir çalışmada hipnoz topikal salisilik asit ve plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Daha önceki benzer çalışmalar da göz önünde tutulunca, bu yöntemin verruka tedavisinde bir alternatif olabileceği düşünülebilir (3).

Kaynaklar

1. JC Sterling. Virus Infections. Eds. Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology Volume Two' da. 7. Baskı. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2004; 25.39-25.41.
2. Lowy DR, Androphy EJ. Warts. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf Kausten KF, Goldsmith LA, Katz SL. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Volume 2. 6. Baskı. Newyork, McGraw-Hill, 2003; 2119-2131.
3. Arıcan Ö. Verrukalarda Güncel Tedavi. Dermatose 2004; 3: 159-159.
4. Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY. Human papillomavirus: Clinical significance and malignant potential. Int J Dermatol 2001; 40: 373-9.
5. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral diseases. Andrews' Diseases of Skin: Clinical Dermatology' de. 10. Baskı. Toronto, Saunders Elsevier, 2006; 367-415.
6. Gibbs S. Local treatments for cutaneous warts. Evidence- based Dermatology'de. Second edit. 2008 Blackwell publishing.
7. Öztürkcan S. Derinin Viral Hastalıkları. Dermatoloji Cilt 1' de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 615-625.
8. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 231-40.
9. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens Pediatr Dermatol 2004; 21: 512.
10. JSteele K, Irwin WG. R Coll. Liquid nitrogen and salicylic/lactic acid paint in the treatment of cutaneous warts in general practice. Gen Pract 1988; 38: 256-8.

11. 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: 1006-9.
12. Luk NM, Tang WY, Tang NL, Chan SW, Wong JK, Hon KL, Lo KK. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: a single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Exp Dermatol 2006 ; 31: 394-7.
13. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A, Dall'Oglio F, Pulvirenti N. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. Pediatr Dermatol 2000; 17: 315-8.
14. Pollock B, Highet AS. An interesting response to diphencyprone (DPC) sensitization on facial warts: review of DPC treatment for viral warts. J Dermatolog Treat 2002; 13: 47-50.
15. Uptis JA, Krol A. The use of Diphenylcyclopropanone in the treatment of recalcitrant warts. J Cutan Med Surg 2002; 6: 214-7.
16. Choi MH, Seo SH, Kim IH, Son SW. Comparative study on the sustained efficacy of diphencyprone immunotherapy versus cryotherapy in viral warts. Pediatr Dermatol 2008; 25: 398-9.
17. Aghaei S. Treatment of disseminated facial warts through contact immunotherapy with diphenylcyclopropanone (DPCP). Dermatol Online J 2006 28; 12: 10.
18. Micali G, Dall'Oglio F, Tedeschi A, Pulvirenti N, Nasca MR. Treatment of cutaneous warts with squaric acid dibutylester: a decade of experience. Arch Dermatol 2000; 136: 557-8.
19. Ida-Marie Stender, Renhua Na, Hanne Fogh, Christian Gluud, Hans Christian Wulf. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. Lancet 2000; 355: 963-66.
20. Stender IM, Lock-Andersen J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. Clin Exp Dermatol 1999; 24: 154-9.
21. Fabbrocini G, Di Costanzo MP, Riccardo AM, Quarto M, Colasanti A, Roberti G, Monfrecola G. Photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid for the treatment of plantar warts. J Photochem Photobiol B 2001; 61: 30-4.
22. Ockenfels HM, Hammes S. Laser treatment of warts. Hautarzt 2008; 59: 116-23.
23. Park HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study of 120 patients. J Dermatol 2008; 35: 491-8.
24. Schellhaas U, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. Pulsed dye laser treatment is effective in the treatment of recalcitrant viral warts. Dermatol Surg 2008; 34: 67-72.
25. İşçimen A, Göksüğü N, Ünal G, Aydemir EH. Verruka tedavisinde 5-Fluorourasilin intralezyonel kullanımı: Plasebo kontrollü, tek kör çalışma. Türkderm 2001; 35: 199-203.
26. Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonjad M, Farshchian M. Treat-

- ment of common warts with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine, and epinephrine: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Dermatol Surg* 2008; 34: 656-9.
27. Zschocke I, Hartmann A, Schlöbe A, Cumberow R, Augustin M. Efficacy and benefit of a 5-FU/salicylic acid preparation in the therapy of common and plantar warts--systematic literature review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 187-93.
28. Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias ME, Gómez-Martín B, Sánchez Gómez R, Sáez Crespo A. Application of cantharidin and podophyllotoxin for the treatment of plantar warts. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98: 445-50.
29. Jennings MB, Ricketti J, Guadara J, Nach W, Goodwin S.J. Treatment for simple plantar verrucae: monochloroacetic acid and 10% formaldehyde versus 10% formaldehyde alone. *Am Podiatr Med Assoc* 2006; 96: 53-8.
30. Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 233-6.
31. Field S, Irvine AD, Kirby B. The treatment of viral warts with topical cidofovir 1%: our experience of seven paediatric patients. *Br J Dermatol* 2009; 160: 223-4.
32. Durmazlar SP, Atacan D, Eskioglu F. Cantharidin treatment for recalcitrant facial flat warts: A preliminary study. *J Dermatolog Treat* 2008; 20:1-6.
33. Hurd DS, Conte ET. Practical uses of the interferons in dermatology. *Int J Dermatol* 1998; 37: 881-96.
34. Yaghoobi R, Sadighha A, Baktash D. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 706-8.
35. Maronn M, Salm C, Lyon V, Galbraith S. One-year experience with candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 189-92.
36. Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol* 2005; 141: 589-94.
37. Ritter MSE. Successful Treatment of Flat Warts Using Intralesional Candida Antigen. *Arch Dermatol* 2003; 139: 541-2
38. Signore RJ. Candida immunotherapy of warts. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1250-1.
39. Johnson SM, Roberson PK, Horn TD. Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens: a novel immunotherapy for warts. *Arch Dermatol* 2001; 137: 451-5.
40. Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, Sarkari B. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Int J Dermatol* 2007; 46: 215-7.
41. Yazar S, Başaran E. Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts. *J Dermatol* 1994; 21: 329-33.
42. Khattar JA, Musharrafieh UM, Tamim H, Hamadeh GN. Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2007; 46: 427-30.
43. Bhat RM, Vidya K, Kamath G. Topical formic acid puncture technique for the treatment of common warts. *Int J Dermatol* 2001; 40: 415-9.