



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**VERRUKA VULGARİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN KRİYOTERAPİ
UYGULAMASINDA ARDIşIK İKİ UYGULAMA ARASINDAKİ
FARKLI SÜRELERİN TEDAVİ ETKİNLİğİNE KATKILARININ
KARşILAşTIRMASI**

Dr. Ersin BAYKARA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**VERRUKA VULGARİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN KRİYOTERAPİ
UYGULAMASINDA ARDIŞIK İKİ UYGULAMA ARASINDAKİ
FARKLI SÜRELERİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNE KATKILARININ
KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Ersin BAYKARA

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ercan ÇALIŞKAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden, sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, bilimsel konularda her zaman yanımda olan ve bizleri motive eden değerli tez hocam Doç. Dr. Ercan Çalışkan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, kliniğimizde samimi ve bilimsel bir ortamı temin eden, bilgi ve tecrübelerinden daima yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Gülşen Akoğlu ve Doç. Dr. Mustafa Tunca'ya,

Bilgi ve tecrübeleri ile tez sürecinde yardımlarını eksik etmeyen, Dr. Güven Kaya'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma ve tüm Gülhane Deri ve Zührevi Hastalıklar personeline,

Her koşulda yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen canım eşim Merve Asena Baykara'ya, her ne kadar tez yazma sürecinde değerli vaktimi paylaşmak zorunda kalsam da motivasyon kaynağım olan sevgili oğlum Ali Arslan Baykara'ya ve varlıkları ile güçlü hissettiğim güzel aileme teşekkür ederim.

Dr. Ersin BAYKARA
Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GİRİŞ	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
2.5. SINIFLANDIRMA	7
2.5. İNKÜBASYON SÜRESİ VE BULAŞ YOLLARI	10
2.6. KLİNİK.....	11
2.6.1. Verruka Vulgaris	12
2.6.2. Palmopantar Verrü.....	13
2.6.3.Verruka Plana	14
2.6.4.Verruka Filiformis	14
2.6.5. Kasap Sigili.....	14
2.6.6. Epidermodisplazi Verrüsiformis (EV).....	15
2.6.7. Verruka Anogenitalis.....	16
2.6.8. Bowenoid Papülozis	17
2.6.9. Oral Verrüler.....	18
2.6.10. Rekürren Respiratuvar Papillomatoz (RRP).....	18
2.7. HİSTOPATOLOJİ	19
2.8. TANI.....	21
2.9. İMMÜNİTE	22
2.10. AŞILAMA	22
2.11. TEDAVİ.....	23
2.11.1. Fiziksel Yöntemler.....	25
2.11.2. Kimyasal Ajanlar	28

2.11.3. Antimitotik Ajanlar.....	31
2.11.4. Antiviral Ajanlar.....	33
2.11.5. İmmünoterapi.....	33
2.11.6. Sistemik Tedaviler.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. KATILIMCILAR.....	39
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI.....	39
3.3. TEDAVİ PROTOKOLÜ.....	40
3.4. ÖLÇÜMLER.....	40
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63
9. EKLER.....	64
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	64
EK-2: TUEK ONAYI.....	65
EK-3: GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE ONAM (RIZA) FORMU.....	66
EK-4: FOTOĞRAF ONAM FORMU.....	68
EK-5: VERİ TOPLAMA FORMU.....	69
EK-6: TURNİTİN RAPORU.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	: 5-Florourasil
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNCB	: Dinitrochlorobenzene
DPCP	: Diphenylcyclopropenone
EV	: Epidermodisplazi Verrüsiformis
FDA	: Food and Drug Administration
HPV	: Human Papilloma Virüs
MMR	: Measles, Mumps and Rubella
PPD	: Purified Protein Derivative
PV	: Papilloma Virüs
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RRP	: Rekürren Respiratuar Papillomatozis
SADBE	: Squaric Acid Dibutyl Ester
SHK	: Skuamoz Hücreli Kanser
TCA	: Trichloroacetic Acid
VIN	: Vulvar Intraepitelyal Neoplazi
VLP	: Virus Like Particle
NRS	: Numerical Rating Scale

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Humanpapilloma virüslerin sınıflandırması	9
Tablo 2.	Klinik tablolar ve ilişkili HPV tipleri	19
Tablo 3.	Verrü tedavisi modaliteleri	24
Tablo 4.	Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve verrülerin bölgesel dağılımı	42
Tablo 5.	Katılımcıların iyileştiği kriyoterapi seansı ile ilgili verilerin dağılımı ve iki çalışma grubunun karşılaştırılması	44
Tablo 6.	Katılımcıların kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılması ve iki grup arasında etkinliğin değerlendirilmesi	45
Tablo 7.	Katılımcıların ağrı skoru ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması	46
Tablo 8.	Katılımcıların bül oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması	46
Tablo 9.	Katılımcıların hipopigmentasyon oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** El dorsumundaki izomorfik 2 verrüin tedavi süreci 43
- Şekil 2.** İki çalışma grubunda verrü çaplarının değişiminin grafik olarak gösterimi 45



ÖZET

Giriş: Kutanöz verrüler HPV'lerin neden olduğu deri ve mukozaların iyi huylu papillomlarıdır. En sık görülen klinik formu verruka vulgaristir. Tedavisinde kriyoterapi etkinlik, hız ve pratikliği nedeniyle sık tercih edilir. Bununla birlikte kriyoterapi yönteminde donma-çözülme döngüsü sonrası ikinci dondurma tedavisi için ne kadar beklenmesi gerektiği standart değildir ve uygulayıcılar arasında etkinlik açısından önemli farklılıklar vardır.

Bu çalışmanın amacı kutanöz verrüsü olan hastaların kriyoterapisinde arka arkaya uygulanan iki döngü arasındaki farklı sürelerin (ikinci uygulama birinciden hemen sonra veya 10 dakika sonra) tedavi etkinliğine katkılarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dâhil edilecek hastalar Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne verrü tedavisi için başvuran ve kriyoterapi uygulanmasına karar verilenler arasından seçildi. On sekiz ila 60 yaş arası 41 hastanın, 60 çift izomorfik verrü çalışmaya dâhil edildi. Böylece donma süreleri aynı uygulanabildi. Verrüler rastgele A ve B gruplarına ayrıldı; A grubuna yapılan tedavide iki döngü arası süre 1 dakikadan az iken, B grubunda bu süre 10 dakika olarak uygulandı. Tedaviler arası süre standart olarak 2 haftaydı ve en fazla 6 seans uygulama yapıldı. Yedi hasta tedavilere devam etmedi ve kriyoterapiden fayda görmediğini değerlendirdiğimiz bir hastayı tedavi başarısızlığı olarak kabul ettik ve başka bir tedavi seçeneğine yönlendirdik. Kalan 33 hastada 46 çift eşdeğer lezyonun sonuçları genel etkinlik, tedavi hızı ve yan etkiler açısından analiz edildi.

Bulgular: Kriyoterapide iki uygulama arasındaki farklı süreler, genel etkinlik, etki hızı ve yan etki açısından benzer etkilere sahipti. Bu kriterler açısından grupların sayısal değerleri; Her iki grupta da genel tedavi etkinliği %95,8 idi. Etkinlik açısından iki grup arasında fark yoktu. İyileşme seans sayıları A grubu lezyonlarda $1,87 \pm 1,12$ (1-5), B grubu lezyonlarda $1,89 \pm 1,10$ (1-5) bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,865$).

Sonuç: Uygulamalar arasındaki süre kriyoterapinin başarısına etki eden bir faktör değildir. Bu nedenle kriyoterapi siklusları arasındaki süre dikkate alınmaksızın tedavi yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Kriyoterapi, Kutanöz Verrü, Teknik

ABSTRACT

COMPARISON OF THE CONTRIBUTIONS OF DIFFERENT TIMES BETWEEN TWO CONSECUTUAL APPLICATIONS IN CRYOTHERAPY USED IN THE TREATMENT OF VERRUCA VULGARIS

Introduction: Cutaneous warts are benign papillomas of the skin and mucous membranes caused by HPVs. The most common clinical form is verruca vulgaris. Cryotherapy is frequently preferred in its treatment because of its efficiency, speed and practicality. However, in the cryotherapy method, how long to wait for the second freezing treatment after the freeze-thaw cycle is not standard and there are significant differences in effectiveness among practitioners.

The aim of this study is to compare the contribution of different times between two consecutive cycles (second application immediately after the first or 10 minutes after the first) to the treatment efficacy in cryotherapy of patients with cutaneous warts.

Materials and Methods: The patients to be included in the study were selected among those who applied to the Gulhane Training and Research Hospital Dermatology Clinic for wart treatment and decided to apply cryotherapy. Sixty isomorphic warts of 41 patients aged 18 to 60 years were included in the study. Thus, the freezing times could be applied the same. Warts were randomly divided into groups A and B; While the time between two cycles was less than 1 minute in the treatment of group A, this time was applied as 10 minutes in group B. The interval between treatments was 2 weeks as standard and a maximum of 6 sessions were applied. Seven patients did not continue treatments, and we considered one patient who did not benefit from cryotherapy as a treatment failure and referred for another treatment option. Outcomes of 46 pairs of equivalent lesions in the remaining 33 patients were analyzed for overall efficacy, rate of treatment, and side effects.

Results: Different times between the two treatments in cryotherapy had similar effects in terms of overall efficacy, speed of action, and side effects. Numerical values of groups in terms of these criteria; Overall treatment efficiency was 95,8% in both groups. There was no difference between the two groups in terms of effectiveness. The number of healing sessions was $1,87 \pm 1,12$ (1-5) in group A lesions and $1,89 \pm 1,10$ (1-5) in group B lesions. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0,865$).

Conclusion: The time between applications is not a factor affecting the success of cryotherapy. Therefore, treatment can be performed regardless of the time between cryotherapy cycles.

Keywords: Cryotherapy, Cutaneous Wart, Technique

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Human papilloma virüs (HPV) 200'den fazla alt genotipin izlendiği, deri ve mukozaları enfekte eden bir DNA virüs ailesidir [1]. Klinik görünüm etkilenen bölge ve suçlu ajanın genotipik tipine göre farklılık gösterir. Verrüler bariyer fonksiyonu bozulmuş deriden doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşır [2]. Hastalığın oluşmasında konakçı bağışıklığı, deri bütünlüğü, temasın şekli ve süresi gibi birçok faktör önemli rol oynar. Toplumda yaygın olarak görülen bu enfeksiyon özellikle okul çağı çocuklarında daha yüksek prevalansa sahiptir.

Hastalarca bu lezyonlar damgalanma sonucu önemli bir rahatsızlık olarak algılanır ve tedavi edilmesi istenir. Lezyonlar özellikle görünür alanlarda olup kozmetik soruna yol açtığında bu etki daha fazla olmaktadır. Hastalığın tedavisinde birçok yöntem mevcuttur ve çoğu enfekte dokunun destrüksiyonu ile etki eder. Tedavi ile lezyonlar iyileşirken ilgili alanda hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve atrofik skar oluşumu gibi istenmeyen etkiler görülebilir.

Kriyoterapi dermatolojik benign ve malign birçok hastalığın tedavisinde sıklıkla başvurulmuş bir uygulamadır. Verrü tedavisinde göreceli etkinlik ve pratik kullanımdan dolayı tercih edilir. Ancak verrü tedavisinde standart bir uygulama yoktur. Hekimler kendi tecrübelerine ve sınırlı literatür verilerine göre uygulama yaparlar ve etkinlik uygulayıcılar arasında farklılıklar gösterir. Verrü tedavisinde geleneksel uygulama lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar uygulama şeklindedir. Kliniğimizde de lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar çift donma çözülme döngüsü şeklinde uygulama yapılmaktadır. Tedavi ile lezyonlar genellikle birkaç seansta iyileşirken kimi zaman beklenen etki görülmemektedir.

Kriyoterapi hedef dokuyu dondurarak etki eden bir tedavi yöntemidir. Dokuya uygulanan sıvı kriyojen hızla buharlaşırken hedef dokunun ısını alarak donmasına neden olur. Sıvı nitrojen (-196 °C), nitroz oksit (-79 °C), karbondioksit karı (-79 °C) ve dimetil eter propan (-50 °C) dermatolojide kullanılan kriyojenlerdir. Düşük kaynama noktasından dolayı sıklıkla sıvı nitrojen tercih edilir. Kriyoterapi etkisini temel olarak oluşan buz kristallerinin hücre zarı hasarı ve buz kristallerinin oluşturduğu osmotik gradient farkına bağlı osmotik lizis ile gösterir. Bu

hasar enfekte dokunun yanı sıra lezyonlu bölgeyi besleyen vasküler yapılarda da meydana gelir ve beslenmenin bozulması da etkiye katkıda bulunur. Bu nedenle uygulanan her donma çözülme döngüsü etkiyi artırır.

Kriyoterapi sırasında uygulama yerinde merkezden perifere doğru ilerleyen dairesel buzlaşma izlenir. Ancak buzlaşma deri altı dokularda yüzeydeki gibi ilerleyemez ve buzlaşma derinliği kendi kendini sınırlar, dolayısıyla çok uzun süre uygulasak dahi etki yüzeysel dokuda sınırlı kalır [3]. Ayrıca birinci uygulamadan sonra dakikalar içinde soğuk hasarına bağlı olarak ortaya çıkan vazodilatasyon ile ödem gelişir. Salınan mediyatörler ile lezyon mikroçevresi ve histolojisi değişir. Biz birinci döngü kriyoterapi ile hasarlanmış lezyonda, ikinci döngü kriyoterapiyi bu etkilerin ortaya çıktığı zamanda yapmanın tedavi etkinliğini değiştireceğini değerlendirerek bu çalışmayı tasarladık.

Bu çalışmada arka arkaya uygulanan çift donma çözülme şeklindeki uygulama ile 10 dakika ara ile yapılan çift donma çözülme şeklindeki uygulamanın etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Papillomavirüsler (PV) insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak bulunan küçük, zarfsız, çift sarmallı halka şeklinde DNA'ya sahip büyük bir virüs grubudur [1]. Papillomavirüsler yüksek oranda türe özgüdür ve bir türden alınan virüs başka bir türde papillom oluşturmaz [4]. Papillomavirüs ailesi şu anda yaklaşık 450 ayrı HPV tipi içerir ve bunlar beş filogenetik cinste organize edilmiştir ve bunlar alfa-beta-gama-mü ve nü papillomavirüsler olarak adlandırılır [5]. Günümüzde 200'den fazla HPV tipinin genetik yapısı tam olarak ortaya konmuştur [6]. Bu beş HPV cinsi kutanöz epitelin farklı yerlerini enfekte eden virüs tiplerini içerir. HPV'ler deri ve mukoza epitelin enfekte ederek genellikle asemptomatik enfeksiyonlara neden olurlar, çoğunlukla iyi huylu lezyonlara yol açarken bazen uzun süreli enfeksiyondan sonra kansere ilerleyebilen lezyonlara yol açarlar [7]. HPV'lerin oluşturduğu bu selim lezyonlar verrü (verruka, verrü) olarak isimlendirilir [8]. Verrüler yerleşim yeri ve klinik özelliklerine göre verruka vulgaris, verruka plana, verruka filiformis, verruka plantaris ve verruka anogenitalis gibi ayrıca isimlendirilir.

2.2. TARİHÇE

Verrülerin tanımlanması Roma ve Yunan uygarlıkları zamanına kadar uzanır [9]. Verrülerin bulaşması yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir. 1960 yılında ilk kez papovavirüs terimi kullanıldı ve sonrasında human papilloma virüs (HPV) olarak adlandırıldı. 1970'lerde ilk kez papilloma virüs genomu klonlandı. 1976'da ilk 4 HPV tanımlandı. Zur Hausen 1976'da, papillomavirüsler ile serviks kanseri arasında bir ilişki önerdi, takip eden çalışmalar bu ilişkiyi destekledi, takiben düşük riskli, yüksek riskli onkojenik HPV'ler tanımlandı. Hassas polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknolojisinin ortaya çıkışı ile de insan derisinde çok sayıda HPV virüsü tanımlandı.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Kutanöz verrüler toplumda yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. Bu rahatsızlık toplumdaki tüm bireyleri etkilese de insidansı okul yıllarında artar ve

adölesan dönemde pik yapar [10]. Genel popülasyonda sıklığının %5 olduğu tahmin edilmektedir [11]. Okul çağı çocuklarında yapılan kesitsel çalışmalarda yaygınlığın %2 ila %20 arasında olduğu [12, 13] ve 25-34 yaş arası yetişkin bireylerde prevalansın %3,5 olduğu gösterilmiştir [14].

Genital verrüler dünya çapında en yaygın cinsel yolla geçen hastalıktır [15]. Cinsel olarak aktif bireylerin çoğu hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olur [16]. Dünya çapında genital verrülerin prevalansı kadın ve erkeklerde benzerdir. Coğrafya bağlı olarak farklılık gösterse de prevalans cinsel aktif bireylerde yaklaşık olarak %12'dir [17]. Cinsel olarak aktif ergenlerde ve genç erişkinlerde daha yaygın olarak görülürken yaşla birlikte sıklığı azalır. HPV'ler genellikle asemptomatik ve selim lezyonlara neden olurken, yüksek riskli HPV lezyonları skuamöz hücreli kanserlere (SHK) neden olabilirler. Onkojenik HPV'lerin çoğu kendi kendini sınırlar veya immün sistem tarafından ortadan kaldırılırlar, bunların kadınlardaki ortalama kalma süresi 8 aydır, bu oran bir yıl sonra %30 ve iki yıl sonra %9 olur. Servikal intraepitelyal neoplazi ve karsinom gelişimi için yüksek riskli HPV tipi ile kalıcı servikal enfeksiyon gereklidir. Amerikan Kanser Derneği'ne göre 2015 yılında yaklaşık 12900 yeni serviks kanseri gelişmiştir ve bunların 4000'i ölümle sonuçlanmıştır. Bu oranların servikal tarama programlarından yoksun düşük gelirli ülkelerde daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [1].

HPV'ler zarfsız oldukları için dış ortama dayanıklı virüslerdir. Bağışıklık yanıtı yeterli bireylerde verrülerin çoğu 1-2 yıl içinde kendiliğinden geriler. Temizlenme gerçekleştikten sonra, aynı HPV tipi ile yeniden enfeksiyon yaygın değildir. HIV ve katı organ alıcıları gibi hücresel aracılı bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha yaygın olabilirler ve yüksek riskli lezyonlara hızlı ilerleme görülebilir, bu nedenle bu bireylerde HPV ilişkili kanser gelişme riski daha yüksektir [18].

2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

PV'ler tarihsel olarak polyoma virüsler ile birlikte gruplansalar da 2000 yılında farklı genetik yapıları ve biyolojileri ile ayrı birer aile olarak yeniden sınıflandırılmıştır [6]. Doğada balıklar, sürüngenler, kuşlar ve memeliler gibi birçok

canlıda tespit edilmişlerdir [19]. HPV'ler papillomavirüs ailesinin insan deri ve mukozalarını enfekte eden cinsidir.

Papillomavirüs ailesi oldukça heterojen bir grubu temsil etmekle birlikte benzer genom yapı ve organizasyonuna sahiptirler [20]. HPV'ler 72 pentamerden oluşan bir ikosahedral kapside sahip zarfsız bir virüstür ve partikülleri 52-55 nm çapındadır [21]. HPV'lerin genomu yaklaşık 8 kilobazlık, çift sarmallı, halka şeklindedir ve üç ana bölgeden oluşur. Bunlar erken bölge (E), geç bölge (L) ve uzun kontrol bölgesi (LRC) olarak isimlendirilir. Erken bölge, viral döngü için gerekli olan ve hücre transformasyonunda önemli rolü olan genleri (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) kodlar, geç bölge, L1 ve L2 kapsid proteinlerini kodlar, uzun kontrol bölgesi viral gen transkripsiyonunu kontrol eder [22].

E1 proteini farklı HPV türleri arasında yüksek oranda korunur, enzimatik aktiviteye sahip tek viral proteindir ve bu proteinin bilinen ana işlevi viral DNA replikasyonunun düzenlenmesidir [23]. E2 proteini, viral genomun replikasyonu, viral erken promotörün transkripsiyonel aktivasyonu ve hücre bölünmesi sırasında bazal hücrelerde mitotik kromozomları barındırmak için viral genomların bağlanması için gereklidir [24]. HPV tarafından kodlanan E4 proteini, keratine bağlanma ve hücre keratin ağını yeniden düzenleme yeteneğine sahip gibi görünmektedir, bu da virüs salımı ve iletiminde bir rol olduğunu düşündürmektedir [25]. HPV E5 proteini alfa cinsine özgü bir proteindir, EGFR sinyal yolunun yukarı regülasyonuna neden olur ve yeterli hücre ortamı oluşturarak viral yaşam döngüsünün tamamlanmasına katkıda bulunur, ayrıca farklılaşmayı geciktirir ve keratinositlerin aşırı çoğalmasına izin verir. E6 ve E7 bazı HPV tiplerinde bulunur E5 proteinine benzer şekilde virüs için yaşamsal değildir, bu proteinler tümör gelişimine yol açan temel iki onkogen ürünüdür. Bunlardan E6 proteini asıl olarak konakçı hücre p53 proteinin ubiquitin aracılı bozulmasına neden olur. E7 protein ise asıl olarak retinoblastoma tümör baskılayıcı proteine bağlanıp işlevini bozarak etki gösterir. Bu iki önemli tümör baskılayıcı proteine bağlanan HPV E6 ve E7 viral onkoproteinleri, hücreleri tümör gelişimine doğru yönlendirmede çok önemli bir rol oynar. Bu onkoproteinler bir kanser hücresinin tüm ayırt edici özelliklerini (kontROLSÜZ hücresel çoğalma, anjiyogenez, invazyon, metastaz ve sınırsız telomeraz aktivitesi) indükleyebilirler.

Birkaç in vitro ve ksenograft çalışması kanser hücrelerinin E6 ve E7 aktivitesinin yokluğunda yaşlandığını veya apoptoza uğradığını göstermiştir [26].

L1 ve L2 bölgesi ana yapısal protein L1 ve küçük yapısal protein L2'yi kodlayarak viral kapsid oluşumundan sorumlu gen bölgeleridir. L1 proteinleri kapsomer olarak adlandırılan pentamerleri oluşturur ve 72 pentamer ikosahedral bir simetri ile viral kapsidi oluşturmak üzere multimerize olurlar, bu işlem kendiliğinden olur ve L1 proteini genom içermeyen içi boş virüs benzeri partikülleri (VLP) oluşturma yeteneğine sahiptir [27]. L2 proteini küçük bir kapsid bileşenidir ve L1 proteini gibi VLP oluşturma yeteneğinden yoksundur. Bununla birlikte L2, L1 ile VLP'lerde bir araya gelerek montajlarını geliştirir ayrıca viral genomun kapsüllenmesini kolaylaştırır [28].

PV'ler yüksek oranda türe özgüdür ve yaşam döngüsünü sadece tamamen farklılaşmış skuamöz epitelde tamamlar. HPV yalnızca epidermis bazal hücrelerine girdiği zaman enfeksiyon ve aşırı çoğalmayı tetikleyebilir. Bu tabaka normalde üstteki deri tabakaları tarafından sağlanan bariyer nedeniyle ulaşılabilir değildir. Virüsün bazal tabakaya ulaşabilmesi için epitelde bir aşınma veya başka bir travma gerektirmesi muhtemeldir. HPV'nin epitelyal hücrelere bağlanmasına aracılık eden reseptörler kesin olarak tanımlanmamıştır, ancak bağlanmanın L1 majör kapsid proteinine bağlı olduğu ve bazal hücrelerin heparan sülfat proteoglikanları ile gerçekleştiği düşünülmektedir [29].

HPV'lerin yaşam döngüsü boyunca viremik dönemi yoktur ve buda bağışıklık yanıtından kaçınmaya neden olur. Viral proteinler epidermis bazal tabaka ve spinöz tabakada düşük oranda eksprese edilir, bu durumda bağışıklıktan kaçınmaya katkıda bulunur. Fakat epidermis daha yukarı katmanlarında virüs proteinlerinin aşırı üretimi vardır. HPV'ler her ne kadar bağışıklıktan kaçsalar da yaklaşık üçte ikisi iki yıl içinde kendiliğinden kaybolur, multifokal verrülerin iyileşmesi de genellikle eşzamanlı olur [1]. Ayrıca hücresel bağışıklığı baskılanmış bireylerde verrü prevalansı artmışken, humoral bağışıklığı bozuk bireyler HPV enfeksiyonuna yatkın görünmemektedir. HPV'ler bağışıklıktan kaçınma yetenekleri ile kalıcı enfeksiyonlara neden olurlar ve buda artan kansere ilerleme riski ile ilişkilidir [30].

HPV'ler genellikle selim lezyonlara neden olsalar da, bazı durumlarda premalign ve malign lezyonlara da neden olabilirler. Beta-PV'ler genellikle asemptomatik kolonizasyonlara neden olurlar. Bununla birlikte mekanizması anlaşılamayan bir şekilde epidermodisplazi verrüsiformis (EV)'li hastalarda güneşe maruz kalan alanlarda HPV 5 ve 8 melanom dışı deri kanseri ile ilişkilidir. Ayrıca katı organ alıcılı hastalarda beta-PV'ler deri kanseri gelişimine katkıda bulunurlar [31]. Bununla birlikte oluşan tümörlerde saptanmazlar.

Alfa cinsi HPV'ler, serviks, anogenital bölge (anüs, vulva, vajina ve penis) ve orofarenks kanserleri ile ilişkilidir. HPV 16 özellikle serviks kanserleri ile ilişkilidir. Serviks kanserleri üzerine yapılan çalışmalara dayanılarak yüksek riskli ve düşük riskli HPV tanımları oluşturulmuştur. Alfa-PV 9 türünden HPV 16, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 52 ve HPV 58; alfa-PV 7 türlerinden HPV 18, HPV 39, HPV 45 ve HPV 59; alfa-PV 5 türünden HPV 51 ve alfa-PV 6 türünden HPV 56 yüksek riskli olarak kabul edilir [32]. HPV 6 ve 11 ise düşük riskli olarak adlandırılır. Alfa-PV'de E6 ve E7 proteinleri konakçı hücre p53 ve retinoblastom protein inhibisyonu ile onkogeneze asıl olarak sorumludur. HPV tipleri arasında bu proteinlerin aktivite ve ekspresyon farklılıkları onkojenik potansiyelde farklılık oluşturur.

2.5. SINIFLANDIRMA

HPV'lerin sınıflandırılması ve tanımlanması viral genomun en çok korunan bölgesi olan L1 nükleotid dizinine dayanır [6]. Uluslararası virüs taksonomi komitesi virüs isimlendirmesinden tür düzeyine kadar sorumludur. Tür seviyesinin altındaki HPV isimlendirmesi tam genom analizine göre yapılır. HPV'ler beş filogenetik cinsten organize edilir ve bunların tamamı kutanöz epitelin belirli bölgelerini enfekte eden virüs tiplerini içerir. Ayrıca alfa-PV cinsi oral ve genital epitel mukozaları için tropik HPV tiplerini de içerir [5]. L1 nükleotid dizini %60'dan fazla benzeşen HPV'ler aynı cinsten toplanmıştır ve böylelikle beşe ayrılmıştır. Bu beş cins Yunan alfabesi kullanılarak alfa, beta, gama, mü ve nü papillomavirüsler olarak adlandırılmışlardır. Cinsler kendi içinde L1 nükleotid dizini %71-89 benzerlik ile türlere, en yakın türden >%10 fark ile tiplere ve tipler<%10 farklılık ile de varyantlara ayrılmıştır [33].

Verilerini 2018 yılı 31 Ekim 2018’de kamuya açık 3 merkezden alan ve 2021 yılında yayınlanan bir çalışma da k-mer analizi ile 640 papillomavirüs tespit edilmiştir ve bunların 442’sinin HPV tipi, 27’sinin primat PV ve 171’inin primat olmayan hayvan PV olduğu belirlenmiştir [34]. Bununla birlikte uluslararası HPV referans merkezi 2018 verilerine göre tam olarak tanımlanmış ve isimlendirilmiş 221 adet HPV tipi vardır ve son isimlendirilen HPV-225’tir. Bunların 65’i alfa-PV, 54’ü beta-PV, 98’i gama-PV, 3’ü mü-PV, 1’i nü-PV’den oluşur [35]. Gama-PV en hızlı büyüyen cinstir. 1987’den beri yeni nü-PV tanımlanmamıştır.

Alfa papillomavirüsler 60 kadarı ağırlıklı olarak mukozal epitelde tespit edilen ve 65 HPV tipini içeren ve en çok araştırmanın yapıldığı cinstir. Genital yolu bunlardan ikisi (HPV 16,18) enfekte eder. Alfa-PV’ler mukoza zarları ve deri üzerinde genellikle görünür lezyonlar oluşturur. Kondiloma aküminatum, rekürren respiratuvar papillomatozis (RRP) ve servikal, anal, baş ve boyun kanserleri gibi çok sayıda iyi ve kötü huylu hastalıkların gelişiminde rol oynar. Anogenital bölgede alfa-PV’ler, özellikle de HPV-16 ve 18 serviks kanserlerinin pratik olarak %100’ünde, anal tümörlerin %85’inde, penil ve vulvar kanserlerin %50’sinde tespit edilerek, malign tümörlerin patogenezinde yer alır [36].

Beta-PV ve gama-PV sağlıklı bireylerde asemptomatik kolonizasyonlara neden olurlar. Yapılan bir çalışmada bir aydan dört yaşa kadar olan çocukların deri sürüntü örneklerinde %50-70 oranında beta-PV saptanmıştır [37]. Bu durum normal görünen insan derisinin yaşamın erken aşamalarından itibaren çok sayıda beta-PV ile kolonize olduğunu gösterir. Bireyler aile arasında yaygın olarak paylaşılan çok sayıda farklı virüs barındırabilir [38]. Bu nedenle bu cinsler cilt mikrobiyomunun bir parçası olarak kabul edilebilirler. Diğer yandan bu virüsler EV ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde sitopatik etkiler ve klinik lezyonlar ile son derece artmış viral replikasyon ile sonuçlanır [22, 39].

Mü-PV ve nü-PV’ler küçük virüs cinsleridir. Mü-PV, HPV 1, 63 ve 204 tiplerini, nü-PV ise HPV 41 tipini içerir. Bunlardan HPV 1 tipi sıklıkla kutanöz verrülelere neden olur, özellikle genç yaş grubunda plantar verrülerden sorumlu tutulmuştur [40].

Filogeni hastalık ilişkileri hakkında fikir vermesine rağmen, yakından ilişkili tipler farklı patolojiler gösterebilir [41, 42]. Örnek olarak HPV 6 ve 11,%85 sekans benzerliği gösterirler ancak HPV-11 laringeal papillomların birincil nedeni iken HPV 6 daha çok anogenital bölgede hastalık oluşturur, benzer şekilde HPV-6 ve 11 ile %78 sekans özdeşliğini paylaşan HPV-13 anogenital lezyonlara ve laringeal papillomlara neden olmaz [43].

Tablo 1. Human papillomavirüslerin sınıflandırması

CİNS	TÜRLER	TIPLER	CİNS	TÜRLER	TIPLER
Alfa-PV	Grup 1	HPV 32, 42	Gama-PV	Grup 1	HPV 4, 65, 95, 173
	Grup 2	HPV 3,10, 28, 29, 77, 78, 94, 117, 125, 160		Grup 2	HPV 48, 200
	Grup 3	HPV 61, 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 102, 114		Grup 3	HPV 50, 188
	Grup 4	HPV 2, 27, 57		Grup 4	HPV 60
	Grup 5	HPV 26, 51, 69, 82		Grup 5	HPV 88
	Grup 6	HPV 30, 53, 56, 66		Grup 6	HPV 101, 103, 108
	Grup 7	HPV 18,39, 45, 59, 68, 70, 85, 97, 177		Grup 7	HPV 109, 123, 134, 138, 139, 149, 155, 170, 186, 189, 193
	Grup 8	HPV 7, 40, 43, 91		Grup 8	HPV 112, 119, 147, 164, 168, 176
	Grup 9	HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67		Grup 9	HPV 116, 129,
	Grup 10	HPV 6, 11, 13, 44, 74		Grup 10	HPV 121, 130, 133, 142, 180, 191
	Grup 11	HPV 34, 73		Grup 11	HPV 126, 136, 140, 141, 154, 169, 171, 181, 202
	Grup 12	Hayır		Grup 12	HPV 127, 132, 148, 165, 199
	Grup 13	HPV 54		Grup 13	HPV 128, 153
	Grup 14	HPV 71, 90, 106		Grup 14	HPV 131
	Sınıflanmamış	Hayır		Grup 15	HPV 135, 146, 179, 192

Tablo 1. (Devamı) Human papillomavirüslerin sınıflandırması

CİNS	TÜRLER	TİPLER	CİNS	TÜRLER	TİPLER
Beta-PV	Grup 1	HPV 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47, 93, 98, 99, 105, 118, 124, 143, 152, 195, 196	Gama-PV	Grup 16	HPV 137
	Grup 2	HPV 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80, 100, 104, 107, 110, 111, 113, 120, 122, 145, 151, 159, 174, 182		Grup 17	HPV 144
	Grup 3	HPV 49, 75, 76, 115		Grup 18	HPV 156
	Grup 4	HPV 92		Grup 19	HPV 161, 162, 166
	Grup 5	HPV 96, 150, 185		Grup 20	HPV 163, 183, 194
	Sınıflanmamış	HPV 206, 209		Grup 21	HPV 167
				Grup 22	HPV 172
Mu-PV	Grup 1	HPV 1		Grup 23	HPV 175
	Grup 2	HPV 63		Grup 24	HPV 178, 190, 197
	Grup 3	HPV 204		Grup 25	HPV 184
Nu-PV	Grup 1	HPV 41		Grup 26	HPV 187
				Grup 27	HPV 201
				Sınıflanmamış	HPV 157, 158, 203, 205, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225

2.5. İNKÜBASYON SÜRESİ VE BULAŞ YOLLARI

Kutanöz verrülerin temastan sonra klinik olarak ortaya çıkana kadarki süre 1 ila 8 aydır. Yapılan bir çalışmada anogenital verrülerin temastan 3 hafta ila 8 ay arasında ortaya çıkabileceğini göstermiştir [44].

Verrüler kontamine yüzeyler yoluyla dolaylı olarak bulaşabilse de, enfeksiyon ağırlıklı olarak doğrudan temas yoluyla ortaya çıkar [40, 45]. Otoinokülasyon ile de bulaş mümkündür. HPV'nin bulaşabilmesi için her hangi bir şekilde epidermis bazal tabakasına ulaşması gerekir. Bulaşın epidermal bariyeri bozan travma, maserasyon, friksiyon, kuruluk gibi faktörlerin neden olduğu mikrodefektlerden inokülasyon yolu ile olduğu düşünülür.

HPV'ler zarfsız virüs olmalarından dolayı dış ortama ve dezenfektanlara dirençlidir. Bu nedenle yüzme havuzu, duş, sauna gibi ortamlardan plantar verrüler bulaşabilir [46]. Öyle ki, ortak kullanılan alanlarda, yüzeylerden HPV DNA'sı izole edilebilir.

Anogenital verrülerin bulaşması genellikle cinsel yolla olmaktadır. Ancak cinsel olmayan yollarla da bulaş mümkündür. Otoinokülasyon, enfekte nesnelerle ve perinatal olarak bulaş söz konusu olabilir. Perinatal bulaş; fetüsün doğum kanalından geçişi sırasında enfekte dokuya veya anne sıvıları ile temasla, amniyotik membranların erken yırtılması halinde asendan yolla, doğum sonrası bez değişimi ve banyo esnasında, doğum esnasında kontamine nesnelerle temasla meydana gelebilir [47].

Bilindiği kadarıyla HPV'nin bulaşabilirliği üzerine çalışmalar sınırlıdır. HPV'nin nedensel ajan olarak tanımlanmasından önce genital verrülerin bulaşabilirliği üzerine yapılan bir çalışmada verrüsü olan hastaların cinsel partnerlerinin %60'ında daha sonra verrü çıktığı gözlemlenmiştir [44]. Bu da en azından genital verrülere neden olan HPV'ler için bulaşabilirliğin yüksek olduğunu gösterir. Geçirilmiş enfeksiyon tam koruyuculuk sağlamaz. Aynı tip HPV ile daha önce geçirilmiş enfeksiyon bir miktar koruyuculuk sağlar, ancak çapraz koruyuculuk düşüktür.

HPV'lerin dış ortama dayanıklılığı öyle yüksek olabilir ki, verrülere koter veya lazer uygulanırken ortaya çıkan dumanda, hastane dezenfeksiyon prosedürlerini takiben tıbbi aletlerde HPV DNA'sı tespit edilebilir [48]. Bu nedenle bir sağlık sunucusu olarak bulaşın bir parçası olmamak önemli bir konudur.

2.6. KLİNİK

Oldukça sık görülen ve farklı tablolarda karşımıza çıkan verrüler, klinik morfolojileri, vücuttaki lokalizasyonları, bulaş yolları ve taşıdıkları risk açısından yapılan sınıflandırmalarla farklı alt gruplarda isimlendirilmişlerdir.

2.6.1. Verruka Vulgaris

Verruka vulgaris kutanöz verrülerin en yaygın formudur. Tüm yaşları etkileyebilmesine karşın özellikle çocuklarda ve ergenlerde yaygındır. Tekli veya çoklu lezyonlar ile karşımıza gelebilir. Verruka vulgaris tipik olarak HPV-1, 2, 4, 27 veya 57 ile ilişkilidir [1]. Ancak en sık etken HPV-2'dir [49]. Vulgar verrüler en sık olarak el parmaklarında ve el sırtlarında yerleşir veya dizler, dirsekler gibi travmaya yatkın diğer bölgelerde bulunur, ancak cilt yüzeyinde herhangi bir yerde oluşabilirler [1, 45]. Lezyonlar deri rengi veya sarımsı-gri, keratotik yüzeyli, karnabahar benzeri verrüköz şekilde olup, çapları toplu iğne başından birkaç santimetreye kadar değişebilir [45, 49]. Ayrıca papüller birleşerek plak oluşturabilirler. Bazen de kaşımaya bağlı otoinokülasyon ile lineer dizilimde verrüler meydana gelebilir. Verrülerin üzerinde siyah noktalar sıklıkla izlenir ve bunlar tromboze damarların stratum korneumdaki yansımasıdır. Verrüler genellikle asemptomatiktir ancak fissüre olduklarında veya basıya maruz kaldıklarında ağrıya neden olabilir.

Verrü tanısı muayene ile konulmasına rağmen bazen klinik görünüm başka hastalıklar ile karışabilir. Böyle bir durumda dermatoskopi doğru tanının konulmasında yardımcı olabilir ve verrüler için çeşitli morfolojik özellikler tanımlanmıştır. Dermatoskopik olarak kurbağa yumurtasını andıran, kırmızı nokta veya kırmızı halkayı çevreleyen beyaz hale içeren topaçlar, bir yapbozu andıran paketlenmiş yuvarlak yapılar kümesini ifade eden mozaik desen, ekzofitik keratotik çıkıntılar, topuz benzeri yapılar, noktasal damarlar, doğrusal damarlar, firkete damarlar, sarmal damarlar izlenebilir [50]. Ayrıca tromboze damarlara karşılık gelen koyu kırmızımsı siyah noktalar, küreler ve çizgiler olarak görünen kanamalar oldukça yaygındır. Çok nadiren klinik ve dermatoskopik bulgular yeterli olmaz ve histopatolojik inceleme gerekebilir.

Ayrıcı tanıda seboreik keratoz, aktinik keratoz, kutanöz horn, keratoakantom, trikolemmom, spitz nevüs ve amelanotik melanom düşünülmelidir [1]. Ayrıca tüberkülozis verrükoza kutis ve hipertrofik liken planus da verrüye benzer bir klinik görünüme sahip olabilir. Parmakta verrü benzeri bir periungual plak bazen Bowen hastalığını temsil edebilir.

2.6.2. Palmoplantar Verrü

Palmar ve plantar verrüler, avuç içleri, ayak tabanlarında basınca maruz kalan alanlarda endofitik büyüme ve sıklıkla kanama noktaları gösteren hiperkeratotik papüller olarak görünür. Lezyonlar derin veya yüzeysel olabilir ve bası bölgelerine yerleştiklerinde çok ağrılı olabilirler. Daha sık olarak çocukları ve ergenleri etkilerler. Palmoplantar verrülerin çoğundan HPV-1, 2, 4, 27, 57, 63, 65 ve 95'insorumlu olduğu tespit edilmiştir [45, 51]. Plantar verrülerde enfeksiyon HPV ile doğrudan temastan kaynaklanır, ancak yüzme havuzlarında veya ortak banyolarda çıplak ayakla yürümek veya çorap, ayakkabı, havlu ve spor ekipmanları gibi nesnelerle dolaylı olarak geçebileceği de belirtilmiştir. Ayrıca ayakların hiperhidrozu neden olduğu maserasyon nedeniyle verrünün bulaş riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Ayak tabanlarında birleşerek geniş plaklar oluşturabilirler ve bunlar mozaik verrüler olarak adlandırılır. Daha yüzeysel ve ağrısız bir tabloda plantar bölgede bulunurlar ve daha çok HPV 2'den kaynaklanırlar [40, 49].

Myrmecia (Yunanca'da karınca yuvası anlamına gelir) verrüler, hiperkeratotik bir kenar ile çevrili, pürüzlü bir yüzeye sahip daha derin bir lezyondur. Lezyonun büyük bir kısmı daha derin katmanlarda bulunurken, klinik olarak sadece küçük bir kısmı görünür haldedir. İnflamatuar ve ağrılı bir klinik tabloda tek veya çoklu olabilirler. *Myrmecia* verrüler HPV-1 ile ilişkilidir [40].

Palmoplantar verrü dermatoskopisinde, yapısız sarımsı veya beyaz bir arka plan ve tromboze damarlara karşılık gelen küçük hemorajik noktalar ve cilt çizgilerinin kesintiye uğraması görülür.

Palmoplantar verrü ile verruka vulgaris birçok histolojik özelliği paylaşır, ancak palmoplantar verrüler daha endofitiktir.

Palmoplantar verrüler nasırlar ile sıklıkla karışırlar ve verrü yüzeyinde siyah noktaların varlığı ve deri çizgilerinin verrü üzerinde kesintiye uğraması ayırt etmede yardımcıdır. Ayrıca punktat keratoderma, punktat porokeratoz, arsenik keratozu, poroma ve erkin poromatozis palmoplantar verrüleri taklit edebilir [1].

2.6.3. Verruka Plana

Verruka plana, düz ve pürüzsüz bir yüzeye sahip, cilt renginde veya sarımsı, pembemsi papüller olarak görünür. Çapları birkaç milimetredir ve birleşme eğilimi gösterirler. Koebner fenomeni nispeten sık görülür. Genellikle yüz ve el sırtlarında yerleşirler. Asıl olarak çocuklarda ve ergenlerde görülür, ayrıca AIDS ve solid organ alıcıları gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülürler [45, 49]. En sık tespit edilen etkenler HPV-3,10'dur. Daha nadir olarak HPV- 27, 28, 29 ve 41 tespit edilir [40].

Verruka plana dermatoskopisi yapısız bir zemin üzerinde dağınık yerleşimli, sarımsı renkli küçük noktalı damarları içerir. Histolojisinde karakteristik özellikler olarak parakeratoz, akantoz, hiç veya minimal papillomatoz, tek tip kalınlaşmış granüler tabaka ve granüler ve üst spinöz tabakalardaki hücrelerin vakuolizasyonu ile dönüşümlü ortokeratoz bulunur [1].

Ayırıcı tanıda seboreik keratoz, lentigo, efelidler, molluskum contagiozum, liken niditus, akrokeratozis verrüsiformis, liken planus gibi hastalıklar yer alır.

2.6.4. Verruka Filiformis

Verruka filiformis deriden parmakı hiperkeratotik çıkıntıları olan, ince uzun yapılı ve bir sapa sahip olan verrülerdir. İnce ve fleksural cilt bölgelerinde yerleşmeyi tercih eder. Bu nedenle genellikle göz kapaklarında, göz çevresinde, dudak çevresinde, boyunda, kollarda, çenede ve burunda bulunur [52]. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilir ancak büyük çocuklarda daha sıktır [52].

Filiform verrüler ince uzun yapılarından dolayı sürtünme, ovalanma gibi olaylara açıktır. Bu nedenle bu verrüler aşınabilir, kanayabilir ve bu durum aynı zamanda verrünün yayılmasına neden olabilir. Verrü özellikle sürtünme alanında ise tedavisi önerilir [53].

2.6.5. Kasap Siğili

Kasap siğili adını et ve balık işlerinde çalışanlarda ortaya çıkmasından dolayı almıştır. Ellerin ve parmakların dorsal, palmar veya periungual yönlerinde geniş verrüköz papüller veya karnabahar benzeri lezyonlar olarak görünür. Bu verrüler HPV-7 ile ilişkilidir [1]. Et ve balığın HPV 7'nin vektörü olup olmadığı

bilinmemektedir. Bıçak ve doğrama tahtası gibi bu ürünlerin işlenmesini içeren araçlar virüs bulaşmasında bir rezervuar olarak rol oynayabilir [54]. Travma veya kronik cilt maserasyonu nedeniyle cilt bariyerinin bozulması da HPV'nin bulaşmasına katkıda bulunabilir.

2.6.6. Epidermodisplazi Verrüsiformis (EV)

1922'de Lewandoswsky ve Lutz tarafından tanımlanan EV, TMC6 (EVER1) ve TMC8 (EVER2) genlerinde bir mutasyon ile karakterize edilen otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır ve bu, özellikle beta türünden spesifik HPV tipleri tarafından kronik enfeksiyona yol açar [55]. TMC6 ve TMC8 genleri, HPV gen ekspresyonu için temel transkripsiyon faktörlerini inhibe eden proteinleri kodlar.

EV'nin klasik formunda sıklıkla etkenler HPV 5 ve 8'dir, ancak HPV-3, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 28, 29, 36, 38, 46, 47, 49 ve 50 de diğer görülen etkenlerdir [55, 56]. Hastalık genellikle çocukluk çağında oldukça polimorfik, yaygın lezyonlarla kendini gösterir. EV'li hastalar yassı verrülere benzeyen yaygın, ayrık veya birleşik papüller ile başvururlar ve diğer karakteristik bulgular; skuamlı, pembemsi veya hipopigmente guttat maküller ve pitriyazis versikolora benzeyen ince plaklardır. Lezyonlar tüm vücuda yayılma eğilimindedir.

Hastalık, güneşe maruz kalan bölgelerde, hastaların yaklaşık %30 ila %70'inde, genellikle yaşamın dördüncü dekatından itibaren, melanom dışı deri kanserlerinin, özellikle de SHK'nin artmış riski ile ilişkilidir. Malign transformasyonla ilişkili HPV'ler tip 5, 8, 17, 20 ve 47'dir [56].

Son zamanlarda klinik olarak EV ile uyumlu ancak TMC6 ve TMC8 gen mutasyonu olmayan hastaların bir kısmında yeni mutasyonlar (RHOH, MST-1, CORO1A ve IL-7) saptanmıştır. Bu hastalarda HPV'ye karşı bozulmuş hücresel bağışıklık izlenmiştir [56]. 2018 yılında Huang ve arkadaşları yeni bir sınıflama önermişlerdir; klasik genetik (TMC6 ve TMC8 mutasyonlu) EV, klasik olmayan genetik (RHOH, MST-1, CORO1A ve IL-7 mutasyonlu) EV ve edinilmiş EV [55]. Edinilmiş EV'de HIV enfeksiyonu, immünsupresif ilaç kullanımı, graft versus host hastalığı gibi ikincil bir neden bulunur ve aile öyküsü yoktur. Klasik olmayan EV'li hastalarda RHOH mutasyonunda HPV tip 3, 12 ve 20; MST-1 mutasyonunda tip 5 ve 15; CORO1A mutasyonunda tip 5 ve 17; IL-7 mutasyonunda tip 3'ün varlığı

gözlenmiştir [55, 56]. Edinilmiş EV'de ise HPV-5, 8, 14, 19, 20 ve 21 HIV ile ilişkili ve tip 5 ve 46 iyatrojenik form ile ilişkili bulunmuştur [55, 56].

Ana ayırıcı tanılar verruka plana, pitriyazis versikolor, yaygın yüzeysel porokeratoz ve Darier hastalığını içerir.

2.6.7. Verruka Anogenitalis

HPV enfeksiyonları genellikle asemptomatik enfeksiyonlara neden olurlar. Nüfusun yaklaşık %1 ila %2'sinde anogenital verrü vardır ve kadınların %2 ila %5'inde HPV enfeksiyonunun neden olduğu pap smear'da değişiklikler görülür [57]. Genital verrü veya kondiloma aküminatum anogenital bölgedeki HPV enfeksiyonlarının en sık görülen klinik tablosudur. Lezyonları dış genital organlar veya perine, perianal bölge, inguinal kıvrım ve mons pubis gibi bitişik bölgelerde bulunan iyi huylu papillomlardır. Ayrıca orogenital geçişle ağız boşluğunda da yer alabilirler. Lezyonlar vajina, üretra veya anal kanala uzanabilir, ancak nadiren dentat çizginin ötesine geçebilirler. Yüksek riskli HPV'ler ile ko-enfeksiyon tanımlanmış olsa da asıl sorumlu etkenler düşük riskli HPV'ler tip 6 ve 11'dir [58].

Genital verrülerin çapları milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir, lezyonlar tipik olarak ayırık, sapsız, düz yüzeyli ekzofitik papül ve plaklardan, karnabahar gibi bir görünüme kadar değişir. Verrüler ten renginde, kahverengi veya özellikle nemli bölgelerde masere olduğunda beyazımsı renkte olabilir [1]. Verruka vulgariste bulunan kalın keratotik yapılardan yoksundurlar. Genital verrüler asıl olarak cinsel yolla bulaşırlar. Ağrı, kaşıntı veya kanama gibi semptomlar olağandışıdır [59].

Çoğu zaman muayenede inspeksiyon ile teşhis edilebilirler, ancak liken planus, seboreik keratoz, molluskum contagiozum, penisin incimsi papülleri, akrokordonlar ve sifilizin kondiloma latası gibi birçok dermatozdan ve tümör lezyonlarından ayırt edilmelidirler [60]. Subklinik genital HPV enfeksiyonunun tespiti, 3 ila 5 dakika boyunca %5 asetik asit ile uygulaması yararlı olabilir [61]. Bu işlem lezyonların beyazlamasına (aseto-beyazlaşma) yol açar çıplak göz ile görülemeyen lezyonların kolayca tespit edilmesine imkân tanır. Bununla birlikte, aseto-beyazlaşma, HPV'nin neden olduğu lezyonlar için spesifik değildir ve ayrıca kandida enfeksiyonu veya balanopostit, psöriazis, liken planus ve egzamatöz

dermatit gibi enfeksiyöz veya inflamatuvar durumlarda da gözlenir. Dermatoskopi tanıyı iyileştirmede yardımcı olabilir. En yaygın patern, beyazımsı bir ağ ile çevrili merkezde gruplanmış glomerüler damarların veya noktasal damarların oluşturduğu mozaik yapıdır [62]. Bunlara rağmen bazı durumlarda histopatolojik inceleme gerekebilir.

2.6.8. Bowenoid Papülozis

Bowenoid papülozis HPV enfeksiyonunun daha nadir görülen bir klinik tablosudur. Cinsel olarak aktif genç insanları etkileme eğilimindedir. Bu hastalığa ayrıca vulvada vulvar intraepitelyal neoplazi, peniste ise penil intraepitelyal neoplazi adı verilir [63]. Daha önceden hastalığın sınıflaması bowenoid papülozis, bowen hastalığı ve queyrat eritroplazisi şeklindeydi ve kafa karıştırıcıydı, ancak şuan bu sınıflama önerilmemektedir [64]. Lezyonların çoğu onkojenik HPV tipleriyle, esas olarak HPV-16 genotipiyle ilişkilidir, ancak bazen HPV-18, 31, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53 ve 54 saptanır [64]. Klinik olarak dış genital bölgede, perinede veya perianal bölgede çok sayıda iyi sınırlı, kırmızı-kahverengi ile morumsu papüller ile karakterizedir. Klinik olarak verrü ile karışabilir. Bu nedenle pigmente, erode, kanamalı ve tedaviye dirençli genital lezyonları olan hastalarda maligniteyi dışlamak için histolojik inceleme gereklidir.

Dermatoskopisi, yapısız alan üzerinde çizgiler halinde düzenlenmiş noktasal veya glomerüler damar yapıları ortaya çıkarır. Ayrıca beyaz, gri veya kahverengi yapısız alanlar sıklıkla izlenir.

Tanı genellikle deri biyopsisi ile konulur. Ayırıcı tanıda; genital verrüler, psöriazis, liken planus, seboeik keratoz, melanositik nevüs, SHK gibi durumlar yer alır.

Bowenoid papülozis yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha agresif olabilse de, özellikle genç erkeklerde sıklıkla spontane gerileme ile seyreden iyi huylu bir seyir gösterir. Hasta tedavi için değerlendirilirken, histopatolojide birçok atipi olmasına rağmen, hastalık evrimin çoğu zaman olumlu olduğu akılda tutulmalıdır [58].

2.6.9. Oral Verrüler

Diğer vücut bölgelerinde olduğu gibi oral mukoza HPV enfeksiyonlarının çoğu subklinikdir. Klinik olarak tanımlanmış lezyonların insidansı yaklaşık %3 olarak tahmin edilmektedir. HPV'nin neden olduğu oral mukoza lezyonları arasında verruka vulgaris, kondiloma aküminatum ve fokal epitelyal hiperplazi (heck hastalığı) bulunur. HPV-2 ve 4'ün oral verruka vulgaris ile ilişkili olduğu düşünülürken, HPV 13 ve 32 heck hastalığında suçlanmıştır ve HPV 6 ve 11 kondiloma aküminatumda yaygındır [65].

Verruka vulgaris oral mukozada nadirdir ve özellikle çocuklarda otoinokülasyon ile oluştuğu düşünülür; Tercihen dudak ve damakta bulunur, genellikle tek, pembe veya beyazımsı ve ekzofitiktir [62].

Heck hastalığı, ağız mukozasını etkiler. Çocuklarda ve genç bireylerde nadir görülen asemptomatik bir durumdur. Klinik olarak, pembe veya beyaz, düz ve sapsız papüllerin baskın olduğu çoklu lezyonlar sıklıkla labial mukoza ve damakta yerleşir, ayrıca daha nadir olarak dil ve diş etlerinde belirgin pürüzlü bir yüzeye sahip papillomatoz olabilirler [62]. Hastalık kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Çocuklarda ortaya çıkması halinde ayırıcı tanıda, nörofibromatozis tip 1, Cowden sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 2B gibi bazı sendromların düşünülmesi önemlidir [59].

2.6.10. Rekürren Respiratuvar Papillomatoz (RRP)

RRP tüm solunum yollarını tutabilmekle birlikte tercihen larinks ve trakeayı etkileyen HPV'lerin neden olduğu selim, kendini sınırlayan bir hastalıktır [66-68]. Tahmini RRP insidansı çocuklarda yaklaşık 100.000'de 4 ve yetişkinlerde 100.000'de 2'dir. HPV- 6 ve 11, RRP vakalarının %90'ından fazlasından sorumludur. Bununla birlikte HPV-16, 18, 31 ve 33 gibi diğer alt tipler de daha düşük prevalansa rağmen RRP ile ilişkilidir [69]. Bimodal yaş dağılımı karakteristiktir ve en sık etkilenen küçük çocuklar ve genç yetişkinlerdir [66]. Hastalık çocuklarda daha sık görülür ve virüsün doğum kanalındaki enfekte salgılarla temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir, bununla birlikte yetişkinlerde bulaş oral seks ile olabilir [66].

Papillomlar tekli veya çoklu olabilirler. Genellikle larinkse sınırlıdır , fakat sıklıkla ses tellerini, ventriküler pileleri, subglottisi ve epiglottun laringeal yüzeyini etkileyen ekzofitik, sapsız veya saplı lezyonlar olarak görünürler.

Tanı histopatolojik inceleme ile konur. Öngörülemeyen bir seyri vardır ve nadir durumlarda malignite gelişir. Hastalık spontane remisyona uğrayabileceği gibi agresif bir seyir ile nazofarenks , trakeobronşiyal ağaç ve daha nadiren pulmoner parankime yayılabilir. Bazen hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir ve hava yolu açıklığını sürdürebilmek için trakeostomi dâhil cerrahi müdahaleler ve adjuvan tıbbi tedavilere ihtiyaç olabilir [69].

Tablo 2. Klinik tablolar ve ilişkili HPV tipleri

	Sık tespit edilenler	Daha az tespit edilenler
Deri lezyonları		
Verruka vulgaris, palmoplantar verrüler	HPV-1, 2, 27, 57	HPV-4, 29, 41, 60, 63, 65,95
Kasap siğili	HPV- 7	1, 2, 3, 4, 10, 28
Verruka plana	HPV- 3, 10	HPV-27, 28, 29,41
Bowen hastalığı	HPV- 16	26, 31, 33, 34, 35, 51,52, 56, 73
EV	HPV- 3, 5, 8	HPV-9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 28, 29, 36, 38, 47, 49, 50
EV-ilşkili skuamöz hücreli kanser	HPV- 5, 8	14, 17, 20, 47
Mukozal lezyonlar		
Anogenital verrü	HPV- 6, 11	HPV-40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81
Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanser	HPV- 16	HPV- 18, 26, 31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 53,56, 58, 59, 62, 66,68, 73, 82
Buschke-Löwenstein tümörü	HPV- 6, 11	
Rekürren respiratuvar papillomatoz	HPV- 6, 11	
Heck hastalığı	HPV-13,32	

2.7. HİSTOPATOLOJİ

HPV'nin neden olduğu lezyonların histopatolojik incelemesi, hem deri hem de mukozal membranlarda ayırıcı tanıda maligniteden şüphelenildiğinde

düşünülmelidir. Verrülerin histopatolojisi temelde benzer olsa da farklı klinik tablolarda ve yerleşimlerde farklılık gösterebilir.

Verruka vulgarisin karakteristik histopatolojik özellikleri epidermiste izlenen akantoz, papillomatoz, hiperkeratoz ve parakeratoz kolonlarının varlığı ve granüler tabakanın yokluğudur [70]. Parakeratoz en sık olarak doğrudan papillomatozun uçlarında gözlenir ve sıklıkla küçük intrakorneal kanamalar eşlik eder. Verruka vulgarisi diğer papillomlardan ayırt ettiren histopatolojik özellikler ise, koilositler olarak bilinen vakuollü hücre odakları, dikey parakeratoz kolonları ve yoğun keratohiyalin granül odaklarının varlığını içerir. Bu karakteristik epidermal değişiklikler en iyi genç verrülerde görülür.

Histopatolojik incelemede, palmoplantar verrü, verruka vulgaris ile ortak özelliklere sahiptir; bununla birlikte, lezyonun büyük bir kısmı epidermin altında dermise nüfuz eden endofitik bir büyümeye sahiptirler. HPV'nin tipine bağlı olarak spinöz tabaka hücrelerinde görülen eozinofilik keratohiyalin granüllerinin görünümünde farklılıklar vardır. HPV Tip 1 enfeksiyonları, büyük granüller ve belirgin sitoplazmik vakuolizasyon ile ilişkiliyken, tip 4, küçük eksantrik çekirdekler ve birkaç keratohiyalin granülü ile büyük, berrak keratinositlerle ilişkilidir [71]. HPV tip 2'nin neden olduğu lezyonlar, vulgar verrüye benzer mikroskopik bir görünüme sahiptir.

Verruka plana, rete sırtlarının hafif uzaması ile hiperkeratoz ve akantoz gösterir ve bu lezyonların karakteristik bir özelliği papillomatoz ve parakeratoz olmamasıdır [71]. Stratum korneum, çok belirgin bir sepet örgüsü görünümüne sahiptir ve granüler tabakanın tek tip kalınlaşması nedeniyle kompakt görünmektedir [49].

Kasap verrüleri, belirgin akantoz ve hiperkeratoz ile morfolojik olarak verruka vulgarise benzer. Ancak histopatolojik özellikleri verruka vulgaristen farklıdır çünkü bu verrüler izole veya kümeler halinde büyük berrak hücreler içerir, ayrıca bu verrüler, granüler tabakada bol miktarda keratohiyalin granüllerinden yoksundur [54].

EV lezyonları, sepet örgüsü görümlü stratum korneum ve keratinosit ödemi ile karakterizedir. Keratinositler soluk bir görünüme ve hafif bazofilik ve değişken boyut ve şekillerde keratohiyalin granüllere sahiptir. Histolojik tablo spesifik

olmadığından yalnızca histolojiye dayalı olarak verruka planadan ayırmak zor olabilir [1].

Anogenital verrü epidermisi histolojik olarak dalgalı ve orta derecede akantotik bir yüzeye sahiptir [70]. Stratum korneum tabakasında hafif bir kalınlaşma ve iri keratohyalin granülleri ve koilositlerden oluşan belirgin bir granüler tabaka vardır [71]. Malpighi tabakasının üst kısımlarında çok sayıda vakuollü hücre görülebilir. Mukozal lezyonlarda parakeratoz görülür.

Bowenoid papülozis histopatolojik olarak psöriaziform hiperplazi ve hiperkeratoz gösterir. Keratinositler kümeler halinde görünür ve daha büyük, hiperkromatik, pleomorfik çekirdekler, diskeratoz ve epidermal tabakalaşma kaybı gösterir. Epidermin tüm katmanlarında görülen, bazıları atipik olan mitotik figürlerin sayısında bir artış vardır. Bulguların SHK in-situ'dan ayırt edilemez olduğu düşünülmektedir [72].

Heck hastalığında hafif parakeratoz ile düzensiz epitel hiperplazisi görülür [71]. Akantotik epitelde uzamış, anastomozlu ve kalınlaşmış rete sırtları görülür. Üst katmanda berrak keratinositler ve orta katmanda çift çekirdekli hücreler önemli histolojik özelliklerdir [71]. Balonlaşma dejenerasyonu belirgin olabilir.

2.8. TANI

Deri verrülerinin tanısı klinik görünümüne dayanır. Dermatoskopi invaziv olmayan bir yöntem olarak tanıyı iyileştirebilir. Erken genital mukoza verrüleri için %3-5 asetik asit uygulaması subklinik lezyonların tespitinde yardımcı olabilir [61]. Tanıyı doğrulamak için biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulur, ancak atipik lezyonların varlığında veya malignite şüphesi varsa biyopsi düşünülmelidir. Histopatoloji yapılması halinde tanıyı gösterebilir. HPV'nin kültürü yapılamaz. Gerekli olduğu zaman HPV tiplemesi yapılabilir. DNA hibridizasyon yöntemleri, HPV için spesifik ve duyarlı tanı yöntemleridir. Sıklıkla kullanılan yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'dur. PZR teknolojisiyle günümüzde HPV DNA'sı saptanabilir. Bu yöntemler pahalı olmaları ve gelişmiş laboratuvar gereksinimlerinden dolayı kullanımları sınırlıdır.

2.9. İMMÜNİTE

HPV'ler immün sistemden kaçma yeteneği sayesinde yaygın şekilde kalıcı enfeksiyonlar oluşturabilirler. Yaşam döngüsü boyunca viremik fazı yoktur, bu nedenle sistemik bir bağışıklık yanıtından kaçınırlar. Ek olarak viral proteinler epidermis alt katmanlarda düşük seviyede eksprese edilirken üst katmanlarda daha fazla eksprese edilirler. Buda bağışıklıktan kaçınmada önemlidir. HPV'lerin immün yanıtlardan kaçınmadaki göreceli başarısına rağmen, kutanöz verrülerin üçte ikisi kadarı 2 yıl içinde kendiliğinden geriler. Multifokal lezyonlar sıklıkla eş zamanlı olarak geriler [1]. Hücresel bağışıklığı baskılanmış kişilerde verrü prevalansı artmıştır ve daha yaygın olma eğilimindedir, oysa humoral bağışıklık kusuru olan hastalar HPV enfeksiyonlarına yatkın görünmemektedir. Spontane iyileşmede hücresel bağışıklık önemli rol oynar. HPV ürünlerine karşı humoral bağışıklık da gelişir, ancak bunun hastalık seyrinde ve re-enfeksiyonun önlenmesindeki rolü henüz belirsizdir.

2.10. AŞILAMA

Yüksek riskli HPV ve rahim ağzı kanseri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve bu düşük ve orta gelirli ülkelerdeki kadınlarda en sık görülen neoplazmalardan biridir [73]. Serviks kanserlerinin neredeyse tümünde ve anal kanserlerin yaklaşık %90'ında HPV enfeksiyonu görülür ve kanserlerin bu enfeksiyondan kaynaklandığı düşünülür. Ayrıca değişen oranlarda vulva, vajina, penis ve orofarenks kanserleri ile HPV ilişkisi vardır. Tüm bu ilişkiler HPV'ye karşı profilaktik aşının önemini ortaya koyar.

Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte HPV ana kapsid proteini L1'in kendiliğinden birleşerek oluşturduğu VLP'ler aşı geliştirmek için kullanılmıştır. VLP'lerle sistemik bağışıklama, yüksek titreli, uzun süreli ve tipe özgü antikoları indükler. Toksik değildir ve yüksek düzeyde immünojeniktir [74]. Bu umut verici sonuçlara dayanarak, bu aşının etkinliğini değerlendirmek için büyük ölçekli profilaktik aşılama denemeleri yapıldı. Sonuç olarak aşının HPV enfeksiyonuna karşı tama yakın koruma (>%90 aşı etkinliği) göstermiştir [75]. Ayrıca, aşı HPV tipleri ile ilişkili düşük ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziyi önlemede %100 etkiliydi (en az 8 yıl boyunca) [75]. Avustralya'da kızları ve genç kadınları hedefleyen ve %70 oranında kapsama ile sonuçlanan ulusal bir dörtlü HPV

aşı programının uygulanmasından dört yıl sonra, kadınlarda ve 21 yaşından küçük heteroseksüel erkeklerde genital verrüler neredeyse ortadan kayboldu [76].

HPV'lere karşı şuan üç profilaktik aşı vardır. Bunlar iki, dört ve dokuz valanlı aşılarıdır. İki valanlı aşı (Cervarix ®) HPV-16 ve 18; dört valanlı aşı (Gardasil®) HPV-16, 18, 6 ve 11; dokuz valanlı aşı (Gardasil®9) ise HPV-16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlar. Ayrıca aşılar çapraz koruma ile de koruma sağlayabilirler. Örneğin HPV-16 ve 18'i içeren Cervarix® dikkat çekici bir şekilde, yakından ilişkili HPV-31, 33 ve 45'e karşı sınırlı çapraz koruma sağlayabilir. Aşılar ideal olarak 12 yaşından önce çocukların ve ergenlerin evrensel aşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır [1]. Bu dönem hem cinsel aktivitenin öncesi olması hem de güçlü bağışıklık yanıtının olması nedeniyle önerilmektedir. Cervarix® dokuz yaşından sonra kadınlarda, Gardasil® ve Gardasil®9 dokuz yaşından sonra hem kadın hem de erkekler için onaylanmıştır. HPV aşılarının önceden var olan enfeksiyon veya hastalığa karşı kanıtlanmış bir terapötik etkinliği olmadığı için, yaşlı hastaları aşılamanın yararı önemli ölçüde daha azdır [1]. Yirmi altı yaşından büyük bireylerin rutin aşılması ise önerilmez [71]. Bununla birlikte, 27 ile 45 yaş arasındaki yetişkinler, gençken yeterince aşılanmamışlarsa, doktorlarıyla görüşerek HPV aşısı yaptırmaya karar verebilirler.

Aşıların dozunda yaşa özgü farklılıklar vardır. Dokuz ila 14 yaş arasında cinsiyet farkı olmaksızın 0'ıncı ve 6'ncı ayda 2 doz önerilir, 15 yaş ve üzerinde ise 0, 2 ve 6'ncı ayda olmak üzere 3 doz önerilir [77]. Alternatif aşılama takvimi gerekirse, ikinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra ve üçüncü doz ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Üç dozun tümü 1 yıl içerisinde verilmelidir.

Cinsel aktiviteye başlamamış ve dolayısıyla HPV'lere maruz kalmamış bireylerde ve genç bireylerde aşılama sonrası antikor oluşumu daha yüksektir. İmmünojenisite süresi bilinmemektedir. Bununla birlikte Gardasil® ile on yıla kadar ve Gardasil®9 ile en az altı yıla kadar koruma süresi bildirilmiştir [73].

2.11. TEDAVİ

Halk arasında kutanöz verrülerin tedavisi için birçok uygulama vardır. Ülkemizde din adamlarına okutma, diş macunu, limon kabuğu, elma sirkesi, incir sütü vb. birçok yöntemin işe yaradığına inanılır. Lezyonların manipülasyonu

inflamatuvar bir sürece ve verrülerin gerilemesine neden olabilir, ancak aynı zamanda travma nedeniyle hızlı büyüme ve yayılmaya da yol açabilir [71]. Bu yaklaşımların başarısı, vakaların önemli bir yüzdesinde tanımlanan spontane regresyona bağlı olabilir [71].

HPV enfeksiyonlarını tedavi etmek için çeşitli terapötik yöntemler kullanılmıştır. Tedavi seçiminde lezyonların yaşı, yeri, sayısı ve boyutu, klinik alt tipi ve hastanın immünolojik durumu gibi faktörler dikkate alınmalıdır [71]. Verrü tedavisinde kullanılan yöntemlerin birçoğu yara izi ve lekelere neden olabilirler. Bununla birlikte birçok hasta kalıcı yara izlerinden çok verrülerden etkilenirler, fakat ideal tedavi iz bırakmamalıdır [78].

Verrülerin tedavisinde birçok tedavi yöntemi vardır. Ancak hiçbir yöntem tek başına yüzde yüz etkili ve mükemmel değildir. Öyle ki en çok önerilen yöntemlerin bile bilimsel kanıtı hala sınırlıdır. Tedavi modalitelerinin çoğu enfekte dokuyu fiziksel ve kimyasal ajanlarla tahrip etmeye yöneliktir. Tedavileri aşağıdaki Tablo 2’de olduğu gibi kategorize etmek mümkündür.

Tablo3. Verrü tedavisi modaliteleri

Lezyonel uygulamalar			
Destrüktif tedaviler		Destrüktif olmayan tedaviler	
Fiziksel Yöntemler – Kriyoterapi – Küretaj/cerrahi –Lazer/fotodinamik tedavi	Kimyasal Ajanlar – Salisilik asit – Formik asit – Trikloroasetik asit – Kantaridin – Gümüş nitrat – Retinoidler	Antimitotik Ajanlar – 5-Florourasil – Bleomisin – Podofilin/ Podofilotoksin	İmmünoterapi –İmikimod –Kontakt sensitizasyon –İntralezyonel immünoterapi
		Antiviral ajanlar – Sidofovir	
Sistemik Tedaviler			
– Oral çinko sülfat – Sistemik retinoidler – İnterferon – Diğer sistemik tedaviler			

2.11.1. Fiziksel Yöntemler

Kriyoterapi:

1800'lerde James M. Arnott tümörleri yok etmek için kontrollü dondurmanın kullanımını ilk kez açıklamıştır [79]. Önceleri oksijen ve karbonmonoksit, nitroz oksit kriyojen olarak kullanılsa da sıvı nitrojen sağlık profesyonelleri için erişilebilir hale geldikten sonra diğerlerinin yerini almıştır. Sıvı nitrojen -195.8°C kaynama noktası ile mevcut kriyojenler arasında en çok soğutma kapasitesine sahip olandır ve günümüzde kriyoterapi için genellikle kullanılan maddedir.

Kriyoterapi, canlı dokuyu yok etmek için çok düşük sıcaklıklar kullanan cerrahi bir prosedür olarak tanımlanır [80]. Kriyoterapiye bağlı yaralanma mekanizmaları hem doğrudan hem de dolaylı etkilere bağlanabilir ve bunları direkt hasar, vasküler hasar, apoptozis ve inflamasyon şeklinde dört başlıkta kategorize etmek mümkündür [80]. Direkt hasar hedef dokuda suyun dondurulması ile hücre içi ve hücre dışı buz kristallerinin oluşumuna, böylece ödem ve hücre lizisine neden olur. Etki donma alanında ve donma çözülme sürecinde izlenir. Vasküler yaralanma vasküler endotel hasarına sekonder olarak yaklaşık bir saatte gelişir, tedavi edilen lezyonun periferinde veya normal doku sınırında izlenir. Apoptozis tedavi edilen lezyon periferinde ölümcül olmayan soğuk hasarı ile yaklaşık 4-8 saat sonra gelişir. İnflamasyon hasarlanmış hücrelerden salınan antijenlere edinsel bağışıklık yanıtı ile geç dönemde oluşur. Kriyoterapi ile doku hasarı, hızlı donmanın ardından yavaş çözülmenin, yani bir donma-çözülme döngüsünün sonucudur. Tekrarlanan donma-çözülme döngüleri, kriyoterapinin yıkıcı etkilerini artırır.

Kriyoterapinin uygulanması birkaç farklı teknik ile olabilir. Açık-sprey yöntemi en sık kullanılan tekniktir ve bir cihaza ihtiyaç duyar. Kriyoterapi cihazı, içinden kriyojenin salındığı ve püskürtme uçları olan metal bir kaptan oluşur. Bu teknik, düz veya kabarık lezyonların yanı sıra iyi huylu veya kötü huylu lezyonlar için uygundur. Daha büyük açıklığı olan uçlar daha fazla kriyojen sağlar ve dokuyu daha hızlı dondurur. Dolayısıyla daha büyük, hacimli lezyonlar için idealdir. Daha dar uçlar ise dokuyu daha yavaş dondurur ve daha hassas bir dondurma sağlar. Bu nedenle küçük iyi huylu lezyonlar için idealdirler. Yarı açık sprej tekniğinde; iletken olmayan, iki ucu açık koni şeklinde materyaller veya otoskop spekülileri kullanılır.

Koninin dar uç kısmı hedef dokuya yerleştirildikten sonra püskürtme ile sıvı nitrojen uygulanır. Bu teknikle sıvı nitrojenin sıçraması önlenir ve çevre doku korunur. Yarı kapalı teknikte; metal bir koninin bir ucu kriyoterapi cihazına takılırken kauçuk korumalı diğer ucu deriye sıkıca tutulur, bu yöntem güçlü dondurma üretir. Deri kanserleri ve kutanöz metastazlar için kullanılmalıdır. Kapalı teknikte kriyojen, kapalı bir sistem aracılığıyla, yani üniteden cilt ile temas eden metal problar aracılığıyla verilir; kalan kriyojen, bir kauçuk serbest bırakma hortumu yoluyla çıkar. Problar farklı şekil ve çaplardadır ve homojen donma sağlamak için düz tümör yüzeylerine uygulanmaları gerekir. Ek olarak kriyoterapi intralezyonel veya pamuk uçlu aplikatörler ile de uygulanabilir.

Kriyoterapi günümüzde çok sayıdaki dermatolojik hastalığın tedavisinde oldukça sık uygulanan, etkin, pratik bir yöntemdir. Yukarıda belirtildiği gibi birden çok teknikle uygulanabilir. Yapılan incelemelerde verrüler üzerinde hem kriyoterapi hem de salisilik asidin etkinlikleri benzer bulunmuştur [81, 82]. Bununla birlikte dermatoloji pratiğinde hızlı ve kolay kullanımından dolayı açık sprej (püskürtme) yöntemi ile kriyoterapi sıklıkla kullanılır. İyi huylu lezyonlarda kısa süreli uygulama ile lateral donmanın 1-2 mm hatta bazen lezyonun kendisinin bile donması yeterli olabilirken premalign bir lezyonda daha uzun uygulama süresi ile 1 cm gibi daha fazla lateral donma olması gerekebilir. Geleneksel olarak açık sprej ile verruka vulgariste kriyoterapi uygulaması, lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar uygulama şeklindedir. Kriyoterapinin verruka vulgariste seans sayısı, seans aralıkları, her seansta donma süresi, donma-çözülme siklus sayısı tam olarak standardize edilmiş değildir ve uygulayıcılar arasında farklılıklar göstermektedir. Bir çalışmada el ve ayak verrülerinde iki hafta ara ile yapılan kriyoterapi uygulamasında, 3 hafta ara ile yapılan kriyoterapi uygulamasına göre daha az nüks izlenmiştir [83]. Geleneksel uygulama ile sürekli 10 saniyelik dondurma işleminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sürekli 10 saniye dondurma viral verrülerin kriyoterapisinde daha etkili bulunmuş ancak ağrı ve bül gelişimi daha sık izlenmiştir [84]. İki hafta ara ile sürekli 10 saniyelik dondurma (Grup 1) ve 4 hafta ara ile sürekli 20 saniyelik dondurmanın (Grup 2) yapıldığı bir çalışmada, Grup 1 de kür oranı daha yüksek, yan etkiler ve nüks benzer bulunmuştur [85]. El ve ayak verrülerinde tek donma-çözülme ve çift donma-çözülme döngüsünün iyileşme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada,

çift donma-çözülme döngüsü el verrülerinde çok az sağladığı veya hiç avantaj sağlamadığı, ancak plantar verrüler için daha etkili olabileceği belirtilmiştir [86]. Bir meta-analizde 2, 3 ve 4 haftalık aralıklarla kriyoterapi arasında kür oranlarında anlamlı bir fark izlenmemiş, ayrıca agresif kriyoterapinin, hafif kriyoterapiden daha etkili olduğu fakat yan etkilerin de arttığı görülmüştür [82]. Literatürde kriyoterapinin farklı yöntem ve tekniklerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte hiçbir yöntem veya teknik, etkinlik ve yan etki açısından mükemmel değildir. Hekimler sınırlı literatür bilgisine ve kendi tecrübelerine göre uygulama yapmaktadır.

Kriyoterapinin en sık yan etkisi ağrı ve bül gelişimidir [87]. Ağrı sıklıkla uygulama esnasında olsa da işlemden sonra birkaç saate kadar sürebilir. Ek olarak enfeksiyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, postinflamatuvar hipopigmentasyon, skar gelişimi görülebilecek diğer yan etkilerdir.

Küretaj/Cerrahi:

Verrüleri tedavi etmek için kullanılan invaziv prosedürlerdir. Etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur. Bir çalışmada remisyon oranlarının %65-85 olduğu bildirilmiştir [88]. Özellikle eksizyon yüksek skar riski ile ilişkilidir. Bu nedenle özellikle plantar verrülerin cerrahi olarak çıkarılması önerilmez [45]. Sınırlı sayıda verrüsü olan ve fiziksel ve psikolojik olarak rahatsız edici vakalarda enfeksiyonu sonlandırmak için bir seçenek olabilir.

Lazer/Fotodinamik tedavi:

Verrü tedavisinde kullanılan lazer sistemleri özellikle karbondioksit lazeri ve pulse dye lazeri içerir [89]. Karbondioksit lazer seçici olmayan termal enerji ile doku yıkımına neden olur. Bu nedenle, dokudan salınan viral partiküller nedeniyle küçük de olsa belirli bir enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Pulse dye lazer, kan damarlarını koagüle eder, lezyon içi iskemiye neden olarak verrüye doğrudan zarar verdiği için daha seçicidir. Bilinen yan etkiler arasında bül gelişimi ve pigment değişiklikleri, nadiren de olsa skar gelişimi sayılabilir. Temizlenme kontrolsüz çalışmalarda, birkaç aylık seans ile %45-92 olarak belirtilmiştir. Prospektif randomize bir çalışmada, tüm verrülerin %66'sı pulse dye lazer ile başarıyla tedavi edilmiştir. [90]. Bir diğer

çalışmada pulse dye lazer tedavisi (dört seans), geleneksel kriyoterapiye göre benzer veya daha etkili olarak bildirilmiştir [91].

Fotodinamik tedavi ışık kullanımını içerir. Tedaviden önce, verrüye bir ışığa duyarlandırıcı (genellikle 5-aminolevülinik asit) uygulanır. Daha sonra uygulanan ışık fotooksidatif reaksiyon ile verrüye zarar verir. Çeşitli çalışmalar, fotodinamik tedavinin, inatçı verrülerin tedavisinde %56-94'lük başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir [89]. Bununla birlikte yöntem genç hastalarda daha etkilidir. Fotodinamik tedavi, iyi kozmetik sonuçlar sağladığı için özellikle yüz verrülerinin tedavisi için çok uygundur [45]. Ayrıca salisilik asit tedavisi ile birleştirilebilir.

2.11.2. Kimyasal Ajanlar

Salisilik asit:

Salisilik asit, epidermis stratum korneum tabakasındaki hücreler arası kohezyonu çözerek keratolitik etkilere sahiptir. Bu etki mekanizması sayesinde salisilik asit, hastalıklı dokuda bir azalmaya ve sonra da iyileşmeyi sağlar. Bu tedaviyle ilişkili hafif iritan etkiler muhtemelen bir bağışıklık tepkisini de indükler [92]. Salisilik asit, nüks oranları yüksek olmasına rağmen şu anda verrüler için en etkili tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir [45]. Bileşiğin en yüksek konsantrasyonu (%60), genellikle verrü üzerinde iki ila üç gün bırakılan Guttaplast® gibi yamalarda bulunur. Alternatif olarak, %10 salisilik asit solüsyonu topikal olarak uygulanabilir. Yüzde 73'lük temizlenme oranları bildirilmiş olsa da [15], bu oranlar on iki haftalık bir süre boyunca günde iki ila üç uygulama gerektirir. Salisilik asidin kriyoterapi ile veya sitostatik ajan 5-florourasil (5-FU) ile kombine edilmesiyle etkinlik arttırılabilir. 5-FU ve salisilik asit kombinasyonu hem vulgar hem de plantar verrüler için etkili ve faydalı bir tedavi seçeneğidir.

Formik asit:

Formik asit bir karboksilik asittir. Tipik bir kokuya sahip renksiz bir sıvı olarak görünür. Doğada kırmızı karıncalarda (Formica rufa) ve ısırgan otunda (Urtica dioica) bulunur. Verrülerde formik asidin etki mekanizmaları bilinmemektedir. Bazı yazarlara göre, enfekte olmuş dokuyu dehidrate ederek ve sonunda yok ederek formalin gibi davranır [93].

Formik asit ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda formik asit ile tedavinin ucuz, kolay, hızlı, güvenli ve ağrısız olduğu belirtilmiştir. Bir çalışma 2016 yılında İtalya’da piyasaya sürülen ve formik asit içeren bir kalemin (Endwarts pen®), inatçı vulgar verrüleri olan hastalarda etkinlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmaya en az iki tedavi modalitesinden fayda görmeyen hastalar dâhil edilmiş ve hastaların %42’sinden fazlasında iyileşme, bir hastada ise yanlış kullanımdan dolayı yanık bildirilmiştir [94]. Bir diğer çalışmada ise etkinlik %92 bulunmuş, ağrı ve yan etki bildirilmemiştir [95].

Çalışmalarda genel olarak formik asidin %85’lik formülasyonu gün aşırı kullanılmıştır. Formik asit verrü tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Trikloroasetik asit:

Trikloroasetik asit (TCA), asetik asit analogudur. Öyle ki asetik asidin bir metil grubundaki hidrojenlerin yerini klor atomları almıştır. TCA canlı doku ile temas halinde protein, DNA ve RNA’nın denatürasyonuna neden olur. Dermatolojide peeling, dövme silme ve verrü tedavisinde topikal olarak kullanılır. Gebelerde güvenli kabul edilir [96].

TCA viral verrülerin tedavisinde yüksek konsantrasyonlarda kullanılır, önceki çalışmalarda %30-90’lık konsantrasyonlar kullanılmıştır. Kriyoterapi ile %90 TCA’nın karşılaştırıldığı bir çalışmada TCA’nın tüm lokalizasyonlarda etkinlik açısından bir üstünlüğü gözlenmemiştir [97]. Bir diğer çalışmada vulgar verrüler üzerinde bir hafta ara ile %80 ve %35 konsantrasyonda TCA karşılaştırılmıştır [98]. Bu çalışmada ise %75’ten fazla temizlenme oranları sırasıyla %46 ve %12 olarak bildirilmiştir. Yan etki olarak ise işlem esnasında ağrı ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon bildirilmiştir.

TCA genel olarak haftada bir kez hekim tarafından uygulanır. Tedaviye dirençli verrülerde bir seçenek olabilir.

Kantaridin:

Kantaridin doğada birçok böcek tarafından savunma amaçlı üretilen renksiz, kokusuz bir maddedir. Kantaridin epidermal düzeyde akantolize yol açarak bül

gelişimine neden olur. Sistemik maruziyeti zehirlenmeye neden olabilirken, eksojen maruziyeti ise ciddi kimyasal yanıklara neden olabilir.

İlk kez 1810 yılında Fransız kimyager Pierre Robiquet tarafından kimyasal olarak saf bir madde olarak izole edildi [99]. Tarihsel olarak afrodizyak amaçlı kullanılan bu madde, 1958 yılında ilk kez Epstein ve Kligman tarafından verrü tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraları standart olarak verrü tedavisinde kullanılmıştır [100].

Kantaridin uygulamasının hekim kontrolünde olması önerilir, az miktarda ilaç lezyona sürüldükten sonra adheziv bir bant ile 24 saat oklüzyon önerilir. 24- 48 saat sonra bül gelişimi beklenir. Bül 4-7 günde iyileşir. Verrüde tam temizlenme olmazsa 1-2 hafta sonra tekrar kullanılabilir. Kantaridin ile tedavide etki mekanizmasından dolayı skar gelişmesi beklenmez.

Kantaridin ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalar %90'ları bulan etkinlik bildirilmiştir [100, 101]. Verrü tedavisinde sıklıkla %0,7'lik konsantrasyonu kullanılır. Ayrıca piyasada %1 kantaridin, %5 podofilin ve %30 salisilik asit içeren formülasyonu da (CANTHACUR PS®) mevcuttur. Topikal kullanım ile sistemik toksisite bildirilmemiştir. Postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon yan etkileri arasında sayılabilir.

Gümüş nitrat:

Gümüş nitrat canlı dokuları kimyasal olarak yakan kostik bir maddedir. Seyreltilmiş solüsyonları tarihsel olarak antiseptik olarak kullanılmıştır. Dermatolojide çubuk şeklindeki eritilmiş gümüş nitrat granülasyon dokusu uzaklaştırma, verrü tedavisi gibi alanlarda kullanılmıştır.

Gümüş nitratın, potasyum nitrat ile farklı oranlarda (%40 gümüş nitrat+ %60 potasyum nitrat, %75 gümüş nitrat + %25 potasyum nitrat ve %95 gümüş nitrat ve %5 potasyum nitrat) formülasyonları vardır. Verrü tedavisinde kullanım sıklığı haftada iki kezdir. Etkinliği daha önce yapılan iki plasebo kontrollü randomize çalışmada %43 ve %63,3 olarak bildirilmiştir [102, 103].

Gümüş nitrat ile tedavi sonrası deride pigmente skar gelişebilir. Bu nedenle aşırı yakma ve geri dönüşüz deri lekelerini önlemek için dikkatli kullanılmalıdır.

Topikal retinoidler:

Retinoidler A vitamini türevi bileşiklerdir. Epitel hücre büyümesi üzerine olan etkilerinden dolayı tıpta kullanım alanı bulmuşlardır. Verrü tedavisinde hem topikal hem de sistemik kullanımları vardır.

Topikal olarak sıklıkla tretinoin %0,05 krem kullanılsa da önceki çalışmalarda isotretinoin %0,05 jel, vitamin A %2 merhem ve oklüzyon ile %0,1'lik adapalen jel de kullanılmıştır. Düz verrüler üzerinde günde bir kez %0,05'lik tretinoin ile yapılan bir çalışmada tam temizlenme oranı %70 bulunmuştur [104]. Plantar verrülerde oklüzyon ile %0,1 adapalen uygulanan hastalarda ise tam temizlenme oranı %97 bulunmuştur [104].

Topikal retinoidler sıklıkla çok sayıdaki düz verrülerin tedavisinde tercih edilirler. Bununla birlikte özellikle plantar verrülerde adapalenin yüksek iyileşme oranları dikkate değerdir. Yan etkileri arasında en sık iritan kontakt dermatit görülür ve bu topikal isotretinoin jel ile tedavide en sıktır.

2.11.3. Antimitotik Ajanlar

5-Florourasil:

5-Florourasil, DNA ve RNA sentezini inhibe eden antineoplastik ve antimetabolit özelliklere sahip bir ajandır. Anormal epitel proliferasyonunu durduraktan sorumlu mekanizma tam olarak bilinmese de bu etkilere bağlı olduğuna inanılır. Tıbbi kullanıma 1960'larda girmiştir. Sistemik olarak birçok kanser türünde kullanılsa da, dermatolojide lokal olarak malign, premalign lezyonların birinci basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ayrıca viral verrüler ve vitiligo gibi dermatolojik durumlarda da kullanılmaktadır [105].

Verrü tedavisi için yapılan bazı çalışmalarda plasebodan üstün etkinlik göstermiştir [82]. Düz verrüler üzerinde yapılan bir RKÇ, lezyon içi 5-FU (50 mg/mL), hem *Candida albicans* antijenine (0,3 mL) hem de bleomisine göre daha düşük etkinlik göstermiştir [78]. Genital verrüler üzerinde yapılan bir diğer RKÇ, 5-FU %5 krem günlük oklüzyon ile iki haftalık tedavi, podofilotoksin %25 solüsyon haftada bir kez uygulanan dört haftalık tedavi ile karşılaştırılmış ve 5-FU'nun, podofilin kadar etkili olmadığı bildirilmiştir [106].

5-FU verrü tedavisinde genellikle %5 konsantrasyonda krem formunda günde bir kez oklüzyon ile kullanılır. Ayrıca salisilik asit ile kombine formu da mevcuttur. Yaygın yan etkileri lokal irritasyon, ülserasyon, alerjik kontakt dermatit ve ışığa duyarlılıktır.

Bleomisin:

Bleomisin, DNA'ya bağlanarak parçalanmasına, pirimidin ve pürin bazlarının ortadan kaldırılmasına neden olan antineoplastik, antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahip bir ajandır [107]. 1970'lerden bu yana, bleomisin dermatologlar tarafından çeşitli kutanöz hastalıklar için endikasyon dışı kullanılmaktadır. Bu alanda en yaygın kullanımı tümörler, vasküler anomaliler ve verrüleri içerir [108].

Daha önce çeşitli konsantrasyonlarda ve dozlarda intralezyonel bleomisin tedavisinin verrüler için etkinliğini incelemiştir. İyileşme oranları çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterir (%16-94) [82]. Bu varyasyon herhangi bir ilaç konsantrasyonu, uygulama yöntemi veya toplam doz ile ilişkilendirilememiştir [82].

En sık yan etkiler ağrı ve depigmentasyondur. Ayrıca eritem, ödem, hiperpigmentasyon ve skar meydana gelebilir. Bazı yazarlar verrü üzerine bleomisin uygulayarak mikroiğneleme yapmayı tercih etmektedir, çünkü bu yöntem daha az ağrılıdır ve akral lezyonlarda da kullanılabilir [78]. Henüz sağlam bir kanıt olmamasına rağmen, bleomisin dirençli lezyonların tedavisine eklenebilir. Hamile ve emzirenlerde kontrendikedir [82].

Podofilin/Podofilotoksin:

Podofilin, Podophyllum peltatum bitkisi köksapından elde edilen bir çeşit ekstredir. Podofilotoksin ise podofilin karışımı içinde bulunan aktif maddedir. Bu ajan hücresel mikrotübül fonksiyonunu bozarak mitoz bölünmenin metafazında kromozomların düzenlenmesini önler, böylece hızla bölünen hücrelerde mitotik aktiviteyi engelleyerek hem keratinositlerin hem de HPV'nin proliferasyonunu inhibe eder [109].

Podofilotoksin daha az iritan olması ve maliyet/etkinlik açısından daha üstün olması nedeniyle verrü tedavisinde podofilinin yerini almıştır. İlacın yurt dışında hastaların da uygulayabileceği krem ve jel formu vardır. Ancak ülkemizde eczaneler

tarafından istenilen konsantrasyonda üretilen losyon formu vardır. Podofilotoksin genital verrülerin tedavinde kullanılmıştır. Podofilotoksin %25 solüsyon hekim tarafından haftada bir kez verrülere uygulanır. İşlem sırasında çevre dokunun korunması önemlidir ve 6-8 saat sonra ilacın yıkanarak uzaklaştırılması gerekir. Uygulama esnasında mukozal temastan kaçınılmalıdır. Hamilelikte kullanımı kontrendikedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda %50'lere varan temizlenme oranları ile nüksün sık olduğu bildirilmiştir [110]. İrritan kontakt dermatit, cilt nekrozu lokal yan etkileridir. Aşırı miktarda kullanımı hepatik, renal, respiratuvar, gastrointestinal ve nörolojik problemlere neden olabilir.

2.11.4. Antiviral Ajanlar

Sidofovir

Sidofovir, viral DNA polimeraz inhibisyonu yaparak etki eden bir nükleotid analogudur. Kutanöz verrülerin tedavisinde genel uygulama intralezyonel enjeksiyon şeklindedir. Bununla birlikte intravenöz ve topikal kullanımı da mevcuttur.

Retrospektif bir incelemede, 280 dirençli verrünün %98'inin, ayda ortalama 2-3 kez 15 mg/mL intralezyonel sidofovir enjeksiyonundan sonra kaybolduğunu göstermiştir [111]. Sidofovir kremin topikal uygulaması umut verici sonuçlara yol açmıştır, dirençli verrüler üzerine yapılan bir retrospektif çalışmada %53 tam yanıt görülmüştür [112]. Topikal uygulamanın oklüzyon ile yapılmasının daha iyi sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir.

İntralezyonel ve topikal kullanımda ağrı, eritem, kaşıntı gibi lokal yan etkiler izlenmiştir. Sistemik kullanımda proteinüri ve grip benzeri yan etkiler bildirilmiştir [112]. Ayrıca nefrotoksisite ve immünsupresyona neden olabileceğinden intravenöz kullanımda dikkatli olunmalıdır [113].

2.11.5. İmmünoterapi

İmikimod:

Bir imidazokinolin bileşiği olan imikimod immünomodülatör etkilere sahiptir. FDA tarafından anogenital verrülerin topikal tedavisi için onaylanmıştır.

İmikumodun toll-like reseptör 7 ve 8 ile etkileşime girdiği ve makrofajlardan sitokin salınmasına yol açtığı gösterilmiştir. Etkisini hücrel bağışıklığı aktive ederek sağladığı düşünülmektedir.

Yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada %5 imikumod krem ile tam temizlenme oranı %50 olduğu ve mukozal bölgedeki yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [114]. Yapılan diğer çalışmalar imikumodun genital verrülerdeki terapötik etkisini doğrulamıştır. Genital verrüler üzerinde bir başka çalışmada ise imikumod ile kriyoterapi karşılaştırılmış, imikumod ile erken yanıt, kriyoterapi ile daha yüksek etkinlik ve benzer nüks oranları bildirilmiştir [115]. İmikumod %5 kremin terapötik etkinliği dirençli genital olmayan verrüler içinde gösterilmiştir [116, 117].

Genital verrülerde haftada 3 kez yatmadan önce ince bir tabaka halinde uygulanır, 6 ila 10 saat ciltte kalır, ardından yumuşak sabun ve su ile yıkanır. Verrüler tamamen temizlenene kadar veya en fazla 16 haftaya kadar tedaviye devam edilir. Akral bölgelerde stratum korneumdan ilacın penetrasyonu önemli oranda azalabilir. Bu sorunu gidermek için ilacı oklüzyon ile uygulamak ya da salisilik asit ile eşzamanlı kullanmak faydalı olabilir. Yan etkiler genellikle lokal irritasyona bağlıdır. Ayrıca diğer tedavi seçeneklerinden daha maliyetli olabilir.

Kontakt sensitizasyon:

Dirençli verrülerin tedavisinde topikal immünomodülatör ajanlar uzun zamandır araştırılmaktadır. Kontakt duyarlandırımlar deri ile temas halinde hücrel aracılı gecikmiş tip bağışıklık tepkisine neden olurlar. Verrü tedavisindeki etki mekanizması, bu süreç esnasında immün sistem elemanlarının HPV'yi tanıyarak ortadan kaldırmasıdır. Bu amaçla 2,4-dinitroklorobenzen (DNCB), difenilsiklopropenon (DPCP) ve skuarik asit dibütilester (SADBE) önceki çalışmalarda kullanılmıştır.

DNCB %0,1 solüsyon ile yapılan bir çalışmada ortalama 4,5 aylık bir tedaviden sonra dirençli verrüleri olan hastaların %69'unun tamamen temizlendiğini bulmuşlardır [118]. DPCP %0,1 solüsyon haftalık uygulama ile ortalama 9 haftada sensitize edilen bir çalışmada ise 48 sensitize hastanın %82,9'unda tam temizlenme bildirilmiştir [119]. Yazarlar ayrıca artan yaşla birlikte azalan eradikasyon arasında

ilişki gözlemlenildi. DPCP'nin DNCB'den daha güçlü ve daha az mutajenik olduğuna inanılmaktadır. Yan etkiler kaşıntı, kabarma ve egzama gibi lokal reaksiyonlardır.

SADBE verrü tedavisi için kullanılan bir diğer kontakt duyarlandırııcıdır. Uygulama sıklığı günlük ile aylık arasında değişir, genellikle haftada iki kezdir. Etkinliği diğer duyarlandırııcılara benzerdir. Bu tedavi ile uzaktaki tedavi edilmemiş verrülerinde gerilemesi tarif edilmiştir.

İntralezyonel immünoterapi:

İntralezyonel immünoterapi inatçı verrülerin tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak açıklanmış değildir. Gecikmiş tip bağışıklığı aktive ederek immün sistemin HPV'yi tanıyıp ortadan kaldırdığı varsayılır. Bu amaçla mikobakteri antijenleri, kabakulak-kızamık-kızamıkçık aşısı (MMR), kandida antijeni, HPV aşısı ve D vitamini kullanılmıştır.

Mikobakteri antijenleri: PPD en sık kullanılan intralezyonel mikobakteri antijenidir. Dirençli vulgar ve anogenital verrülerde 1-2 hafta aralıklarla toplam 6 kez uygulanan iki RKÇ'da %75 ve 77 oranında tam temizlenme bildirilmiştir [120, 121]. Mw aşısı, atipik mikobakteri partikülleri içeren inaktif bir aşıdır. İntralezyonel Mw aşısı ile kriyoterapinin karşılaştırıldığı bir RKÇ'da, tam yanıt oranları %67 ye kıyasla %65 olarak gözlenmiştir [122]. Ancak uzak lezyonların temizlenmesi Mw aşı grubunda önemli oranda yüksek bulunmuştur. Dirençli verrüleri olan 64 hastada, Mw aşısı ve PPD'nin karşılaştırıldığı bir RKÇ'da, deltoid bölgeye 2 haftalık aralıklarla en fazla 6 kez intradermal uygulama yapılmış, tam temizlenme oranları %68 ve %50 olarak izlenmiştir [123]. İntralezyonel BCG'nin etkinliği birkaç vaka raporu ile bildirilse de belirsizliğini korumaktadır. Canlı aşı olduğundan ve daha önce granülom ve tüberküloz apsesi gelişimi bildirildiğinden dikkatli olunmalıdır.

MMR aşısı: İntralezyonel MMR immünoterapisi, plaseboya kıyasla önemli derecede üstünken, PPD ile benzer bir etkinliğe sahiptir [124]. Dirençli vulgar verrülerin tedavisinde intralezyonel MMR'nin tam temizlenme oranları iki çalışmada %60,9 ile %63 bulunmuştur [125, 126]. İntralezyonel MMR'den kaynaklanan yan etkiler, grip benzeri semptomlar, hafif tolere edilebilir ağrı, eritem ve kaşıntı dâhil olmak üzere çoğunlukla hafif ve önemsizdir.

Kandida antijenleri: *Candida albicans* antijenlerinin intralezyonel uygulanması lokal immün sistemi modüle ederek hücrel bağışıklık tepkisine neden olur. Etki mekanizması, aktive olmuş immün sistem hücrelerinin HPV'yi tanınması ve ortadan kaldırması olarak düşünülür. Bununla ilişkili olarak konağın bağışıklık durumu tedavi yanıtı ile ilişkilidir. Dirençli ekstra-genital verrülerde, 3 ve 4 hafta aralıklarla toplam üçer kez uygulama yapılan iki çalışmada tam yanıt oranları %56 ve 70 olarak bildirilmiştir [127, 128].

HPV aşısı: HPV aşısı güçlü hücrel bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir. HPV aşısının çapraz koruma ile diğer HPV suşlarına karşı da koruduğu varsayılır. Bazı çalışmalarda intralezyonel olarak kullanılmıştır. Bivalent HPV aşısı, bir RKÇ'da, intralezyonel ve intramüsküler uygulama ile etkinlik açısından karşılaştırılmıştır [129]. Bu çalışmanın sonucunda intralezyonel uygulama ile %81,8 intramüsküler uygulama ile %63,3 oranında tam temizlenme bildirilmiştir.

D vitamini: D vitamini bazı çalışmalarda intralezyonel olarak kullanılmıştır. Dirençli verrüleri olan 66 hastaya intralezyonel vitamin D3'ün uygulandığı bir çalışmada, %90 oranında tam temizlenme bildirilmiştir [130]. Bir diğer çalışmada ise intralezyonel D vitamininin, intralezyonel kandida antijeni ve plasebodan daha iyi sonuçlara yol açtığını bildirmiştir [131]. Dirençli verrüsü olan hastalarda bu tedavi umut verici gibi dursa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.11.6. Sistemik Tedaviler

Oral çinko tedavisi:

Düşük serum çinko değerinin azalmış bağışıklık yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülür [132]. Çinkonun bağışıklık sistemini modüle ettiği ve konağın HPV'ye yanıtını artırdığı varsayılır. Basit sıradan verrüler için oral çinko takviyesinin plasebodan üstün olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bağışıklık yanıtının yetersizliği ile ilişkili olabilecek dirençli verrülerde ise oral çinkonun yararlı etkileri görülmektedir. Dirençli plantar ve düz verrüleri olan hastalarda yapılan iki RKÇ'da, çinko sülfat 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün, 2 ay tedavi ile %78 ve %86,9 tam temizlenme bildirilmiştir [133, 134]. Serum çinko seviyeleri tedavi yanıtı ile korele bulunmuştur. Yan etkiler ise tolere edilebilir bulantı, kusma ve epigastrik ağrı olmuştur. Bir diğer çalışmada ise %2'lik çinko sülfat intralezyonel olarak

uygulanmış ve bu çalışmada %98,2 tam temizlenme görülmüştür. Verrü tedavisinde çinkonun hem sistemik hem de lokal kullanımı umut verici gibi görünmektedir.

Sistemik retinoidler:

A vitamini analogları keratinosit farklılaşmasını düzenlemek suretiyle etki ederler. İnate verrülerin tedavisinde asitretin birkaç vaka raporunda değerlendirilmiştir. Ayrıca asitretinin, EV'li hastaların HPV ile ilişkili deri lezyonlarının tedavisinde kullanımı bildirilmiştir. Yanıt değişkendir; bazı durumlarda iyidir, ancak tedavi kesildikten sonra nüks sıktır. Oral isotretinoide dirençli verrülerde, çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış bireylerde vaka raporları ile değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yüzünde dirençli planar verrüleri olan 31 hastanın katıldığı plasebo kontrollü bir RKÇ'da, 16 hasta 12 hafta süreyle 30 mg/gün isotretinoin tedavisi almış, sonuç olarak isotretinoin tedavisi alan hastaların hepsi, tüm yüz verrülerinden temizlenmiştir [135]. Sistemik retinoidlerin yan etkileri arasında keilit, deri kuruluğu, hepatotoksisite, yüksek serum yağ düzeyleri gibi olumsuzluklar bulunur.

İnterferon

İnterferon, T lenfositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. İmmünomodülatör, antiproliferatif ve antiviral etkileri vardır. Verrü tedavisinde topikal, intralezyonel ve sistemik olarak kullanılmıştır. 2009 yılında gerçekleştirilen bir sistematik inceleme de interferonun genital verrülerdeki etkinliği gözden geçirilmiştir [136]. Buna göre interferonun ve plasebonun lokal kullanımı ile tam yanıt oranları %44 ve %16 olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sistemik kullanımında ise tam yanıt oranları %27 ve %26 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nüks oranları benzerdir. Sistemik kullanımın en yaygın yan etkisi ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji ve halsizlik ile seyreden grip benzeri bir sendromdur.

Diğer Sistemik Tedaviler

Simetidin, levamizol ve ekinezya'nın da bazı çalışmalarda verrü tedavisinde etkinlikleri bildirilse de çelişkili sonuçlara sahip başka çalışmalarda mevcuttur. Bir çalışmada simetidin, EV'li hastalarda kullanılmış ve çok az iyileşme olduğu

bildirilmiştir [137]. Bu ajanların tedavi edici etkilerini saptamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KATILIMCILAR

Bu çalışma S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde, 1 Ağustos 2022 ile 30 Kasım 2022 tarihleri arasında, tek merkezli, prospektif tipte gerçekleştirilmiştir. Çalışma poliklinikte muayene edilip, kriyoterapi uygulanmak üzere işlem odasına yönlendirilen hastalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini; çift sayıda eşdeğer (lokalizasyon, çap, kalınlık ve verrü tipi dikkate alındı) verrüsü olmak, çalışmaya gönüllü olmak ve onam formunu doldurmak, 18-60 yaş arasında olmak, 8 hafta içinde her hangi bir tedavi almamış olmak olarak belirledik. Diyabeti, malignitesi, periferik vasküler hastalığı ve immün yetmezliği olanlar, anormal veya kötü yara iyileşmesi olanlar, daha önce kriyoterapiden fayda görmeyenler, hamileler ve emziren hastaları hariç tuttuk.

Çalışmaya 60 çift eşdeğer lezyonu olan 41 hasta katıldı, bunlardan 12 eşdeğer verrüsü olan 7 hasta çalışmayı bıraktı. İki çift eşdeğer plantar verrüsü olan bir hasta üçüncü seansta fayda görmedi. Bu nedenle tedavi başarısızlığı kabul edildi ve başka bir tedaviye yönlendirildi. Çalışmayı tamamlayan 33 hastanın 46 çift eşdeğer lezyonu analiz ettik. Katılımcıların 7 eşdeğer lezyon çifti ile 7'si kadın, 39 eşdeğer lezyon çifti ile 26'sı erkekti.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Eşdeğer verrüsü olan ve kriterlere uyan hastalar çalışmaya davet edildi. Eşdeğer kabul edilen lezyonlar boyut ve morfolojik olarak benzer olmalarının yanı sıra benzer lokalizasyona (örneğin; her ikisi de el palmar yüzde veya el dorsumunda gibi)sahipti. Çalışmaya gönüllü olan ve onam formunu dolduranlar dâhil edildi. Bir hastada, birden fazla eşdeğer lezyon çifti varsa, çalışmaya katılım için sınırlama koymadık. Her bireyde eşdeğer kabul ettiğimiz ikili lezyon çiftlerini işaretledik. İşaretlenen lezyonlar hastalar tarafından rastgele A ve B gruplarına ayrıldı. Daha sonra makroskopik fotoğrafları alındı ve lezyonlar kaydedildi. Tedavi uygulanan hastalar 2 haftada bir ölçümler ve ihtiyaç varsa tedavi için kontrole çağrıldı. Her kontrolde etkinlik ve yan etkileri takip formlarına kayıt edildi. Veri toplama formları Ek-5'te sunulmuştur.

3.3. TEDAVİ PROTOKOLÜ

Lezyonlara, 1984 CE onaylı Bimed mc150 el tipi dermatolojik kriyoterapi cihazı ile likit nitrojenle kriyoterapi yapıldı. Uygulama C uçlu koni prob ile yaklaşık 1-3 cm mesafeden lezyona dik olacak şekilde püskürtme (açık sprey) yöntemi ile yapıldı. Grup A lezyonlara, lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar iki döngü şeklinde kriyoterapi uygulandı, ikinci döngü birinci döngünün çözülmesini müteakip hemen yapıldı. Grup B lezyonlara lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar iki döngü şeklinde kriyoterapi yapıldı, ikinci döngü birinci döngünün çözülmesinden 10 dakika sonra yapıldı.

İşlem verrülerde temizlenme elde edilinceye kadar 2 hafta aralarla, en fazla 6 kez olacak şekilde uygulandı. Üçüncü uygulamadan sonra lezyonlar tedavi yanıtı açısından değerlendirildi, fayda görmediği değerlendirilen, tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

3.4. ÖLÇÜMLER

Birincil sonuç ölçütü, 6 seanslık tedavi ile tam iyileşen lezyonların oranıydı. Verrünün görünmemesi, deri çizgilerinin yeniden oluşması ve elle verrünün palpe edilememesi iyileşme olarak kabul edildi. Bu nedenle verrüler her kontrolde dikkatlice muayene edildi ve iyileşenlerin kaçınıcı seansta iyileştiği kaydedildi. İkincil sonuç ölçütü ise iyileşen lezyonların kaçınıcı seansta iyileştiğiydi. Ek olarak subjektif ağrı birinci seansta, numerical rating scale (NRS) 10'lu skarlama sistemi (0:ağrı yok, 1-3:hafif ağrı, 4-6:orta şiddetli ağrı, 7-9:şiddetli ağrı, 10:dayanılmaz ağrı) ile değerlendirildi. Birinci uygulamadan sonra bül gelişimi değerlendirildi. İyileşen lezyonlar hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve atrofi yönünden değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 22.0 ve JAMOVİ paket programı ile yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Kendall's Tau korelasyon analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin analizi için öncelikle örneklem sayısı ve

örneklem dağılımı “Kolmogorov-Smirnov” testi ile parametrik varsayımlar değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında parametrik varsayımları karşılamayanlar için Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. Kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılmasında parametrik varsayımların değerlendirilmesi sonrası Wilcoxon W testi kullanılmıştır. İki grup arasında verrü çaplarının değişiminin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan katılımcıların %21,2'si (n=7) eşdeğer 7 çift lezyon ile kadın ve %78,8'i (n=26), 39 çift eşdeğer lezyon ile erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 30.08 ± 12.08 (min-maks: 19-61) yılı. Hastalık süresi ortalama 16.10 ± 12.86 (min-maks: 2-60) ay olarak bulundu. Lezyon yerleşimi dağılımı %52,2 (n=24) el, %2,2 (n=1) ayak ve %45,7 (n=21) anogenital şeklindeydi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve verrülerin bölgesel dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve verrülerin bölgesel dağılımı

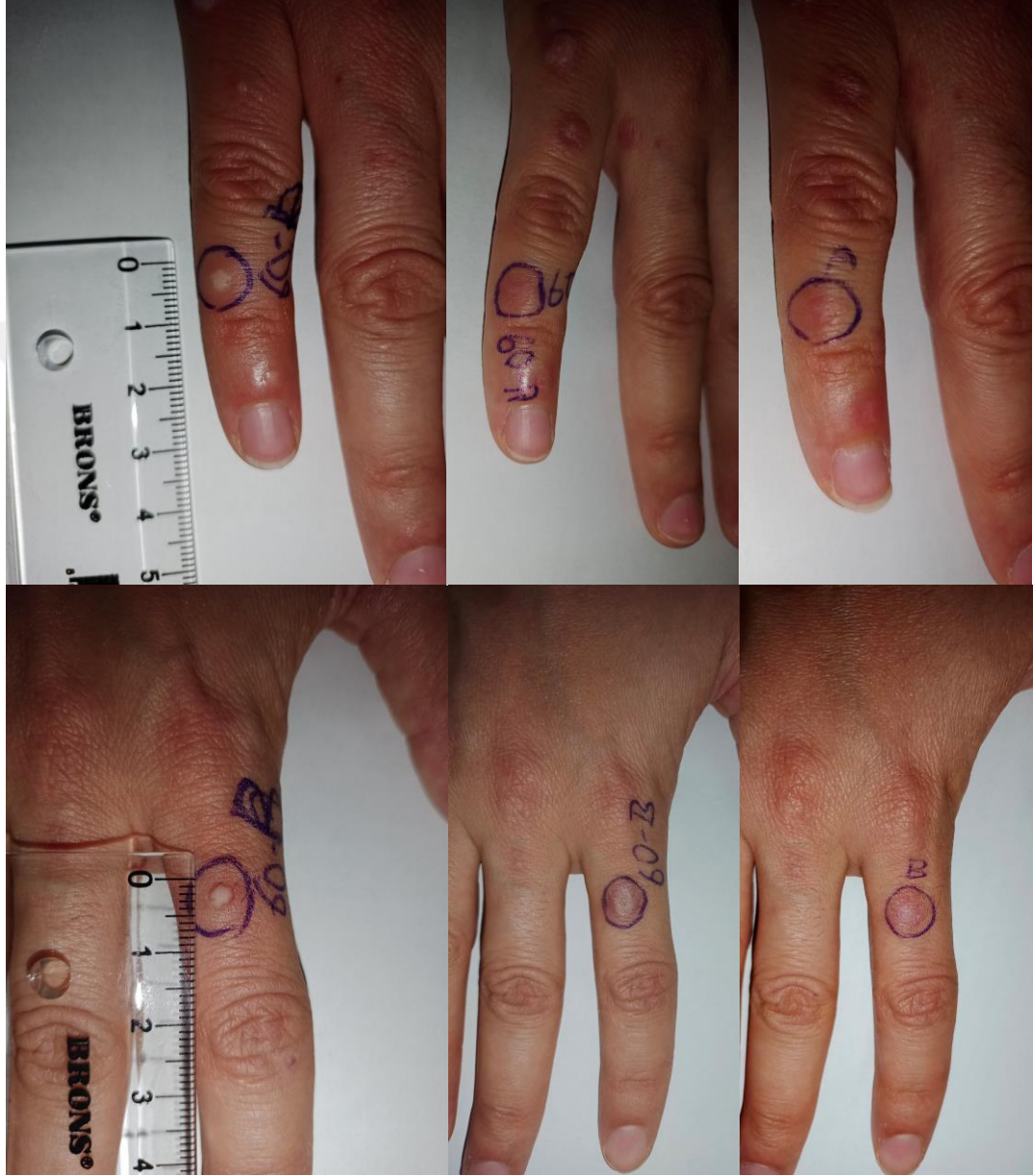
Değişken	
Cinsiyet; n (%)	
Kadın	7 (21,2), eşdeğer 7 çift lezyon
Erkek	26 (78,8), eşdeğer 39 çift lezyon
Yaş; Ort. $\pm$ SS (yıl)	$30,08 \pm 12,08$ (19-61)
Hastalık süresi; Ort. $\pm$ SS (ay)	$16,10 \pm 12,86$ (2-60)
Lezyon yerleşimi; n (%)	
El	24 (%52,1)
Ayak	1 (%2,2)
Genital	21 (%45,7)

n: Frekans, Ort. $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, %: yüzde

Çalışmayı tamamlayan her iki grupta, her iki tedavi yöntemi ile tüm lezyonlar iyileşti. Etkinlik tedavi başarısızlığı kabul edilen bir hastada iki eşdeğer verrünün de eklenmesiyle her iki tedavi grubunda da %95,8 olarak ölçüldü ve tedavi etkinliği açısından fark yoktu. Şekil 1'de A grubu ve B grubu bir verrünün iyileşme süreci görülmektedir.

Katılımcıların iyileştiği kriyoterapi seansı sayısı ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur. Katılımcıların iyileştiği kriyoterapi seans sayısı $1,88 \pm 1,10$ (1-5) olarak bulundu. İki çalışma grubu

arasında iyileştiği kriyoterapi seans sayılarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($Z=1037$, $p=0.865$). Ayrıca iyileştiği kriyoterapi seans sayısının kategorik olarak iki grup arasında karşılaştırılmasında da istatistiksel farklılık saptanmadı ($X^2=0,466$, $p=0,977$).



Şekil 1.El dorsumundaki izomorfik 2 verrünün tedavi süreci

El dorsumunda 2. ve 5. parmak üzerindeki iki adet verrünün tedavi öncesi ve 2 seans kriyoterapi ile iyileşme süreci (0,2 ve 4. haftalar).Üstteki resimdeki verrüye 2. uygulama derhal yapılırken (A grubu), alttaki resimdeki verrüye 2. uygulama 1. uygulamadan 10 dakika sonra yapılmıştır (B grubu).

Tablo 5. Katılımcıların iyileştiği kriyoterapi seansı ile ilgili verilerin dağılımı ve iki çalışma grubunun karşılaştırılması

	Toplam	A grubu	B grubu	İstatistik
İyileştiği Seans sayısı				
Ort.±SS	1,88±1,10	1,87±1,12	1,89±1,10	Z=1037
Med.	1,0	1,00	1,50	p=0,865
Min-max	(1-5)	(1-5)	(1-5)	
İyileştiği seans; n (%)				X ² =0,466 df=4 p=0,977
1	47 (%51,1)	24 (%51,2)	23 (%48,9)	
2	22 (%23,9)	11 (%50,0)	11 (%50,0)	
3	12 (%13,0)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	
4	9 (%9,8)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	
5	2 (%2,2)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	

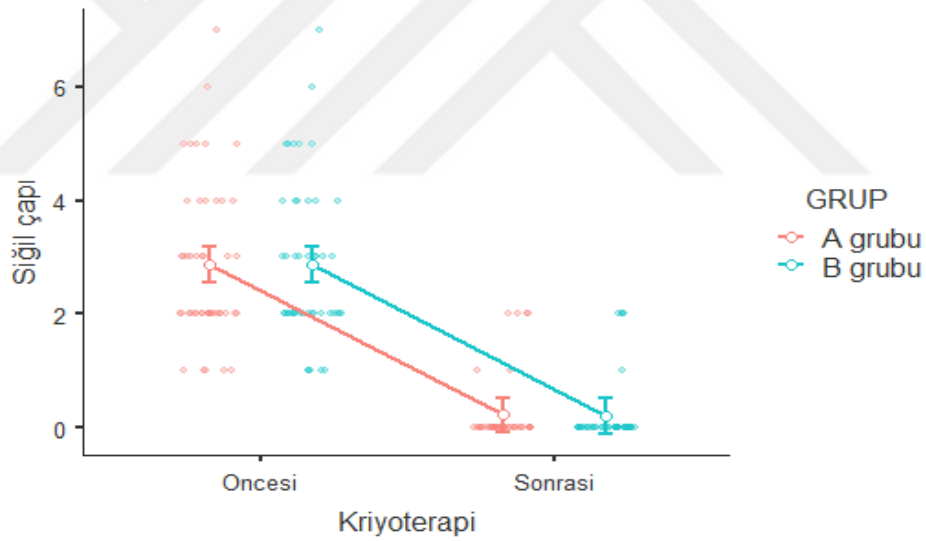
n: Frekans, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, %: yüzde

Katılımcıların kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılması ve iki grup arasında etkinliğin değerlendirilmesi Tablo 6 ve Şekil 2’de sunulmuştur. Buna göre tüm katılımcıların kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($Z=-8,379$, $p<0,001$). Bununla birlikte kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılmasında hem A grubunda ($Z=-5,973$, $p<0,001$) hem B grubunda ($Z=-5,906$, $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Fakat iki grubun verrü çaplarının azalmasındaki farklılığın karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($F(1)=0,006$, $p=0,936$).

Tablo 6. Katılımcıların kriyoterapi öncesi ve sonrası verrü çaplarının karşılaştırılması ve iki grup arasında etkinliğin değerlendirilmesi

	Kriyoterapi Öncesi	Kriyoterapi Sonrası	Grup içi İstatistik	Gruplar arası istatistik
Grup	Verrü çap; mm Ort.±SS Med. Min-max	Verrü çap; mm Ort.±SS Med. Min-max		
Toplam	2,87±1,40 2,00 1-7	0,20±0,58 0,00 0-2	Z=-8,379 p<0,001	
A grubu	2.86±1,40 2,00 1-7	0,21±0,59 0,00 0-2	Z=-5,973 p<0,001	F=0,006 df=1 p=0,936 η²=0,000
B grubu	2,86±1,40 2,00 1-7	0,19±0,58 0,00 0-2	Z=-5,906 p<0,001	

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma



Şekil 2. İki çalışma grubunda verrü çaplarının değişiminin grafik olarak gösterimi

Katılımcıların ağrı skoru ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması Tablo 7’de sunulmuştur. Tüm katılımcıların ağrı skorları $5,51 \pm 2,02$ (0-9) olarak bulundu. Buna göre iki grup arasında ağrı skorunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($Z=1001$, $p=0,657$). Ayrıca ağrı skorunun kategorik verilerinin iki grup arasında karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Kendall's Tau-B=-0,041, $t=-0,448$, $p=0,654$).

Tablo 7. Katılımcıların ağrı skoru ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması

	Toplam	A grubu	B grubu	İstatistik
Ağrı Skoru Ort.±SS Med. Min-max	5,51±2,02 5,50 (0-9)	5,56±2,00 6,00 (0-8)	5,45±2,00 5,00 (0-9)	Z=1001 p=0,657
Ağrı skoru; n (%)				Kendall's Tau-B=-0,041 t=-0,448 p=0,654
0	2 (%2,2)	1 (%2,2)	1 (%2,2)	
2	6 (%6,5)	3 (%6,5)	3 (%6,5)	
3	8 (%8,7)	5 (%10,9)	3 (%6,5)	
4	9 (%9,8)	3 (%6,5)	6 (%13,0)	
5	21 (%22,8)	6 (%13,0)	15 (%32,6)	
6	13 (%14,1)	12 (%26,1)	1 (%2,2)	
7	13 (%14,1)	7 (%15,2)	6 (%13,0)	
8	19 (%20,7)	9 (%19,6)	10 (%21,7)	
9	1 (%1,1)	0	1 (%2,2)	

n: Frekans, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, %: yüzde

Katılımcıların bül oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur. Katılımcıların %65,2’sinde (n=60) bül oluşmuştur. Buna göre iki grup arasında bül oluşumunda karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($X^2=0,192$, $p=0,622$).

Tablo 8. Katılımcıların bül oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması

	Toplam	A grubu	B grubu	İstatistik
Bül oluşumu; n (%)				$X^2=0,192$ df=1 p=0,622
Yok	32 (%34,8)	17 (%37,0)	15 (%32,6)	
Var	60 (%65,2)	29 (%63,0)	31 (%67,4)	

n: Frekans, %: yüzde

Katılımcıların yan etki oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması Tablo 9’de sunulmuştur. Katılımcıların %14,1’inde (n=13) hipopigmentasyon oluşmuştur. Buna göre iki grup arasında hipopigmentasyon oluşumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2=0,090$, $p=0,765$).

Tablo 9. Katılımcıların hipopigmentasyon oluşumu ile ilgili verilerinin dağılımı ve iki çalışma grubu arasında karşılaştırılması

	Toplam	A grubu	B grubu	İstatistik
Hipopigmentasyon oluşumu; n (%)				$\chi^2=0,090$ df=1 $p=0,765$
Yok	79 (%85,9)	40 (%87,0)	6 (%84,8)	
Var	13 (%14,1)	39 (%13,0)	7 (%15,2)	

n: Frekans, %: yüzde

5. TARTIŞMA

Kutanöz verrüler toplumda yaygın olarak görülen asemptomatik, ekzofitik deri lezyonlarıdır. Palmoplantar alanlarda basınç altında veya fissüre olduklarında ağrılı olabilirler. Ayrıca bası altında deri seviyesinde veya endofitik olabilirler. Selim karakterdeki bu lezyonlar tedavisiz izlenebilir, bununla birlikte özellikle görünür bölgelerde kozmetik sorunlara yol açtığında ve ya anogenital bölgede yerleştiğinde hastalarca ciddi bir durum olarak algılanır ve tedavi edilmesi istenir.

Tedavisiz izlemde hastaların önemli bir kısmında lezyonlar kendiliğinden iyileşirler. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve uzun süredir verrüsü olanlarda bu olasılık daha düşüktür. Bununla birlikte her hangi bir verrü tipinde veya yerleşim yerinde yüzde yüz ekili standart bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi seçiminde lezyonların yaşı, yeri, sayısı ve boyutu, klinik alt tipi ve hastanın bağışıklık durumu etmenler dikkate alınmalıdır.

Günlük pratikte kullanılan tedavi yöntemlerinin çoğu HPV ile enfekte dokuyu fiziksel ve kimyasal yöntemlerle tahrip etmeye yöneliktir. Bunlardan salisilik asit kanıt düzeyi 1, tavsiye gücü A ile ve kriyoterapi kanıt düzeyi 1, tavsiye gücü B ile tercih edilen iki seçenektir [71].

Kriyoterapi kutanöz verrülerin tedavisinde etkin, hızlı ve pratik kullanımından dolayı tercih edilir. Fakat kutanöz verrü tedavisinde standart bir uygulama yoktur. Hekimler kendi tecrübelerine ve sınırlı literatür bilgilerine göre uygulama yaparlar. Geleneksel uygulama ise verrü etrafında 2 mm beyaz hale oluşana kadar uygulama şeklindedir. Kliniğimizde de lezyon etrafında 2 mm beyaz hale oluşturma ile iki döngü şeklinde uygulama yapılmaktadır.

Kriyoterapide canlı dokuya uygulanan kriyojen hızla buharlaşırken ortamın ısını alarak donmasına neden olur. Oluşan buz kristalleri hücre zarı hasarı ile ve hücre içi ve dışının farklı sıcaklıklarda donmasından dolayı, buz kristallerinin oluşturduğu osmotik gradient farkı ile osmolitik lizis ile hücre ölümüne neden olur. Vasküler yaralanmaya bağlı beslenmenin bozulması ve inflamasyon da etkisine katkıda bulunur. Bu etkiler tekrarlayan donma-çözülme döngüleri ile artar. Düşük

kaynama noktası (-196 °C) dolayı sıklıkla tercih edilen kriyojen sıvı nitrojendir ve bizde çalışmamızda sıvı nitrojeni kullandık.

Dermatolog olarak günlük pratiğimizde en çok yer alan girişimsel yöntemlerden biri olan kriyoterapinin etkinliğini, yan etkilerini veya pratikliğini iyileştirebilmek bizim için önemlidir ve çalışmamızı bu niyetle planladık. Hastanın immünolojik özellikleri ve yara iyileştirme potansiyeli gibi bireysel nitelikleri birçok tedavinin başarısında belirleyici faktörlerdir. Bunları bir kenara bırakarak doğrudan kriyoterapinin kendisine odaklandığımızda, tedavi edilen lezyonun yeri, derinliği, genişliği dışında dondurma işleminin etkinliği belirleyen faktörleri olarak hızı ve süresi öne çıkar. Bu kapsamda düşük yan etki ile etkinliği artıran stratejileri belirleyebilmek için bazı çalışmalar yapılmıştır [83-86, 138]. Öte taraftan aynı seansta yapılan donma tekrarları arasındaki sürenin olası etkilerini değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar yapılmış değildir. Kriyoterapi ile tedaviden yaklaşık 10 dakika sonra uygulama yerinde belirgin eritem ve ödem gelişir. Aynı zamanda soğuk hasarına bağlı olarak salınan mediyatörler ile lezyon histolojisi ve mikroçevresi değişir. Arka arkaya yapılan kriyoterapi uygulamasında ikinci tedavi döngüsünün, bu etkilerin ortaya çıktığı sırada yapılmasının tedavi etkinliğini artıracaklarını değerlendirdik. Bu gerekçelerle planladığımız çalışmamızda aynı hastanın benzer lokalizasyonlarındaki aynı morfolojideki lezyonlarına aynı sürede kriyoterapi uyguladık. Uygulamada gruplar arasındaki tek fark, 2. uygulamanın 1. uygulamadan hemen sonra veya 10 dakika sonra yapılmasıydı.

Kutanöz verrü tedavisinde kriyoterapi ile yapılan çalışmalar genellikle verrü tedavisinde kullanılan farklı bir terapötik seçenek ile karşılaştırmayı içermektedir. Kriyoterapi tedavisinin kendi içinde farklı uygulama yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar çok azdır. Bu çalışmalarda sıvı nitrojen genellikle pamuk uçlu aplikatörler ile uygulanmıştır. Etkinlik bu çalışmalarda %30 ila %82 oranında bildirilmiştir [138, 139]. Uygulanan seans sayıları, çalışmalar arasında 3 ve 12 gibi büyük farklılıklar göstermektedir [138, 140]. Bizde araştırmamızda rutin klinik uygulamamız olan, açık sprej tekniği ile 2 hafta aralıklarla, maksimum 6 seans olmak üzere ve lezyon etrafında 2 mm beyaz buz halesi olana kadar çift döngü kriyoterapi tedavisi uyguladık.

Çalışmayı tamamlayan 33 kişinin 7'si izomorfik 7 çift lezyon ile kadınsken, 26'si izomorfik 39 çift lezyon ile erkekti. Çalışmaya alınan lezyonlar, çap ve lokalizasyon açısından eşdeğer olduğundan iki grup arasında farklılık yoktu. Lezyonların 24'ü el (%52,1), 1'i ayak (%2,2) ve 21'i anogenital (%45,7) bölge yerleşimliydi. Her iki grupta eşit olmak üzere verrü çapları ortalama $2,86 \pm 1,40$ (1-7) idi.

Çalışmayı tamamlayan hem A grubu lezyonlar, hem de B grubu lezyonlar tamamen iyileşti. Tedaviden fayda görmeyen bir hastada iki çift izomorfik verrü ile birlikte etkinlik her iki grupta da %95,8 olarak ölçüldü. İyileşme seans sayıları A grubu lezyonlarda $1,87 \pm 1,12$ (1-5), B grubu lezyonlarda $1,89 \pm 1,10$ (1-5) bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,865$). Ayrıca iyileştiği kriyoterapi seans sayısının kategorik olarak iki grup arasında karşılaştırılmasında da istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,977$). Ağrı şiddeti A grubunda $5,56 \pm 2,00$ (0-8), B grubunda $5,45 \pm 2,00$ (0-9) olarak saptandı, iki grup arasında ağrı skorunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,657$). Bül gelişimi birinci A grubunda 29 (%63,0) lezyonda, B grubunda 31 (67,4) lezyonda meydana geldi, göre iki grup arasında bül oluşumunda karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,622$). Yan etki olarak hipopigmentasyon izlendi. A grubunda 6 (%13,0) lezyonda, B grubunda 7 (%15,2) lezyonda hipopigmentasyon izlendi, göre iki grup arasında hipopigmentasyon oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,765$).

Çalışmamızın sonucunda iki grup arasında tedavi etkinliği, tedavi için gerekli ortalama seans sayıları ve yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulamadık. Çalışmamız bu iki yöntemi karşılaştıran ilk çalışma olduğundan bir başka çalışma ile kıyaslamak mümkün değildi. Bununla birlikte çalışmanın genel sonuçlarını diğer çalışmalar ile karşılaştırmak mümkündür.

Kammal ve arkadaşlarının [141] yaptığı bir çalışmada, intralezyonel tüberkülin ile kriyoterapinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 30 hastaların 15'i tüberkülin ile tedavi edilirken diğer 15'i kriyoterapi ile tedavi edilmiştir. Her iki gruba da 2 hafta aralıklarla maksimum 6 kez olacak şekilde uygulama yapılmıştır. Tüberkülin tek bir verrüye (genellikle en büyüğü) 2,5 ünite

uygulanmış, kriyoterapi ise 2 santimetre mesafeden lezyona dik olarak açık sprey tekniği ile lezyon çevresinde 2 mm beyaz hale oluşana kadar iki döngü uygulanmıştır. Bu çalışma ile kriyoterapi uygulama yöntemimiz önemli oranda benzerdi. Çalışmada immünoterapinin, kriyoterapiye ($32,99 \pm 36,19$ mm²) göre daha fazla ortalama verrü yüzey alanı azalması ($51,88 \pm 89,36$ mm²) gösterdiği belirtilmiştir. Ne var ki biz çalışmamız da verrü yüzey alanı hesaplamadık. O çalışma kür oranlarını sırasıyla %86,6 ve %73,3 olarak bulmuştur, biz ise her iki tedavi grubunda da kür oranını %95,8 olarak saptadık. Kammal ve arkadaşları [141], kür için gerekli ortalama seans sayısını 4 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise gerekli seans sayısı ortalama A grubu için $1,87 \pm 1,12$; B grubu için $1,89 \pm 1,10$ idi. O çalışmanın kriyoterapi grubunda bül 7 (%46,7) hastada gelişirken bizim çalışmamızda A grubu lezyonların 29'unda (%63) ve B grubu lezyonların 31'inde (%67,4)'ünde bül gelişti. Ayrıca çalışmamızda bül değerlendirmesini sadece birinci seanstan sonra yaptık. Tüm tedavi süreci değerlendirildiği takdirde bir miktar artış görülmesi muhtemeldir. Kammal ve arkadaşlarının [141], çalışmasında kriyoterapi grubunda 14 (%93,3) hastada ağrı gelişmiş ve ağrı şiddeti ortalama $6,33 \pm 2,41$ olarak bulunmuştu. Çalışmamızda ağrı değerlendirmesini NRS-10 ile yaptık ve ağrı şiddetini A grubu için $5,56 \pm 2,00$ (0-8), B grubu için $5,45 \pm 2,00$ (0-9) olarak bulduk ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,657$) ve bu skorlar orta şiddetli ağrıya karşılık geliyordu. O çalışmanın kriyoterapi grubunda yan etki olarak hipopigmentasyon %33,3 hiperpigmentasyon %33,3 ve kabuklanma %13,3 hastada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi gruplarında sırayla 6 (%13) ve 7 (%15,2) hastada hipopigmentasyon izledik ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,765$). Hiperpigmentasyon ise hiçbir hastamızda gözlenmedi.

Reyna-Rodríguez ve arkadaşlarının [140] yaptığı bir çalışmada, genital verrüler üzerinde, kriyoterapi ile düşük doz oral isotretinoin ve kriyoterapi kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmaya tedaviye dirençli genital verrüsü olan 46 hastayı dâhil etmişler ve rastgele 23'er hasta olacak şekilde iki tedavi grubuna ayırmışlardır. Birinci gruba 20 mg/gün isotretinoin + kriyoterapi uygulanırken, ikinci gruba kriyoterapi uygulanmıştır. Her iki grupta lezyonların kriyoterapisi 2 hafta arayla, her seansta 2 döngü, maksimum 3 seans olacak şekilde yapılmıştır. Kriyoterapi uygulaması 1 santimetre mesafeden lezyona dik olacak şekilde, 1 mm

lezyon çevresinde buz gelişene kadar ve 10 saniye süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda kür oranları her iki grupta da %50 olarak bildirilmiş, fakat birinci grupta temizlenmenin ikinci gruba oranla daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda bulduğumuz kür oranlarından önemli oranda düşüktür. Reyna-Rodríguez ve arkadaşları [140], ağrı değerlendirmesini şiddetli ağrı üzerinden yapmışlardır buna göre A grubunda 11 (%47,8) hastada ve B grubunda 7 (%30,4) hastada şiddetli ağrı bildirmişlerdir. Bül oluşumu sırayla A grubunda 6 (%26) ve 3 (%13) haftada bildirilmiş olup, bu oranlar bizim çalışmamızda görüldenden önemli oranda daha düşüktür. Rodríguez ve arkadaşları [140], 4 aylık bir takip sonunda nüksü değerlendirdiklerinde grup A da tam temizlenme görülen 15 hastadan 7'si (%46,6) nüks ederken, Grup B de 15 hastadan 11'i (%73,33) nüks etmiştir. Bizim çalışmamızda ise uzun dönem nüks değerlendirilmemiş, öncelikle sadece farklı 2 yaklaşımın etkinliğinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Dhar ve arkadaşlarının [139] yaptığı bir çalışmada, kutanöz verrüler üzerinde intralezyonel bleomisin ile kriyoterapi karşılaştırılmıştı. Çalışmaya 80 hasta alınmış olup, her iki tedavi grubuna 40 hasta olacak şekilde randomize edilmişti. Her iki gruba da 3 hafta aralıklar ile en fazla 4 seans olacak şekilde tedavi uygulanmıştı. Birinci gruba %0,1 bleomisin verrü tabanına lezyon beyazlayana kadar maksimum her hastada 2 ml uygulanmıştı. İkinci gruba açık sprej tekniği ile 1-2 santimetre mesafeden lezyona dik olacak şekilde kriyoterapi uygulanmıştı. Uygulama verrü çevresinde 1 mm buz halesi olana kadar, iki döngü şeklinde yapılmıştı. Çalışmayı A grubunda 39 hasta, B grubunda 34 hasta tamamlamıştı. Tedavi sonunda A grubunda kür oranı %94,9 iken, B grubunda %76,5 saptanmıştır. Ayrıca plantar verrülerin tedaviye daha az yanıt verdiği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da tedaviden fayda görmeyen bir hasta plantar verrüye sahipti. Kriyoterapi ile tedavi edilen grupta kür için gerekli ortalama seans sayısı 3,09 olarak belirtilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızdan önemli oranda yüksekti. Bu çalışmada ağrı ve dispigmentasyon dışında önemli yan etki bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta benzer oranlarda hipopigmentasyon, ağrı ve bül gelişimi izlendi. Tedavi sonrasında bleomisin ile tedavi edilen grupta %13, kriyoterapi ile tedavi edilen grupta %23 oranında nüks bildirilmişti, fakat biz nüksü değerlendirmedik.

Çalışmamız temelde etkinlik karşılaştırması çalışmasıdır. Her ne kadar, arada geçecek 10 dakikalık sürede, klinik olarak da gözlediğimiz morfolojik ve vasküler değişikliklerin tedavi etkinliğine etki edebileceğini ön görmüş olsak da çalışmamız neticesinde anlamlı bir farklılık saptayamadık. Ayrıca iyileşme için gerekli ortalama seans sayısı, ağrı ve yan etkiler açısından da fark bulamadık. Çalışmamızın sonuçlarını karşılaştıracak benzer bir çalışma yoktu. Bununla birlikte kriyoterapi tedavisinin genel sonuçlarını karşılaştırmak için benzer teknikle uygulama yapan çalışmalar mevcuttu.

Bizim çalışmamızda, kür oranlarını diğer çalışmalara kıyasla önemli oranda yüksekti, ayrıca kür için gerekli ortalama seans sayısı diğer çalışmalara kıyasla önemli oranda düşüktü. Bu farklılık izomorfik lezyon bulabilmek için izole verrüleri veya daha küçük çaplı verrüleri çalışmaya almamızdan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca çalışmaya aldığımız verrülerin iyileşmesini kür kabul ettik, kür kabul ettiğimiz bazı hastalarda çalışmaya alınmamış bazı verrüler devam ediyordu. Bu durumda tedavi etkinliğimizi artırmış olabilir. Biz çalışmamızda her verrüyü çalışmaya almadık ve izomorfik verrü bulabilmek için seçici davrandık. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları tüm verrüler için genellenemez.

6. SONUÇLAR

Dermatolojide günlük pratiğimizde en çok yer alan girişimsel yöntemlerden biri olan kriyoterapinin etkinliğini, yan etkilerini veya pratikliğini iyileştirebilmek bizim için önemlidir. Bu kapsamda düşük yan etki ile etkinliği artıran stratejileri belirleyebilmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Bizde çalışmamızı bu amaç doğrultusunda gerçekleştirdik.

Her ne kadar ikinci kriyoterapi döngüsünü eritem ve ödemin geliştiği evrede uygulamanın, tedavi etkinliğini değiştirebileceğini öngörsek de; etkinlik, iyileşme için gerekli ortalama seans sayısı, ağrı ve yan etki açısından anlamlı fark bulamadık. Dolayısıyla 1'inci ile 2'nci uygulama arasındaki sürenin kriyoterapi etkinliğine bir etkisi yoktur. Bu sonuç ile günlük pratiğimizde kriyoterapi yaparken dokudaki erime sonrası hemen 2'nci uygulamayı yapabileceğimiz gibi, özellikle çocuk hastalarda ağrı vs. nedeniyle ara vererek de yapabiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Bolognia, J.L., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatology*. 2018. **2** (Human Papillomaviruses): p. 1383-1399.
2. Al Aboud, A.M. and P.K. Nigam, *Wart*. 2021: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
3. Botsali, A., ve ark., *Erbium:YAG laser augments the penetration of cryotherapy*. Lasers in Medical Science, 2022. **37** (1): p. 353-358.
4. Nebesio, C.L. and G.W.M. Mo, *Human papillomavirus: clinical significance and malignant*. International journal of dermatology, 2001. **40**: p. 373-379.
5. McBride, A.A., *Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions*. Nat Rev Microbiol, 2022. **20** (2): p. 95-108.
6. Bernard, H.-U., ve ark., *Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments*. Virology, 2010. **401** (1): p. 70-79.
7. Sterling JC. Virus İnfections. Rook's Textbook of Dermatology'de. Eds. Burns T, C.N. Breathnach S, Griffiths C. Massachusetts, Blackwell Science Ltd, 2004;, and 25.37-25.55.
8. Akan e. Papova viruslar. Genel ve Özel Viroloji. (3. baskı) İzmir, S.M.Y., 1994; 277-290.
9. Lowy DR, A.E.W.F.s.D.i.G.M.d., E.A. Eds. Freedberg IM, Wolff K ve ark. New York, Mc Graw Hill, 2003;, and 2119-2131.
10. Bruggink, S.C., ve ark., *Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics*. Journal of Clinical Virology, 2012. **55** (3): p. 250-255.
11. Silverberg, J.I. and N.B. Silverberg, *The US prevalence of common warts in childhood: a population-based study*. The Journal of Investigative Dermatology, 2013. **133** (12): p. 2788.
12. Kilkenny, M. and R. Marks, *The descriptive epidemiology of warts in the community*. Australasian journal of dermatology, 1996. **37** (2): p. 80-86.
13. Larsson, P. and S. Liden, *Prevalence of skin diseases among adolescents 12--16 years of age*. Acta dermato-venereologica, 1980. **60** (5): p. 415-423.
14. Rea, J., M.L. Newhouse, and T. Halil, *Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care*. Journal of Epidemiology & Community Health, 1976. **30** (2): p. 107-114.
15. BURD, E.M. and C.L. DEAN, *Human Papillomavirus*. Microbiology Spectrum, 2016.
16. Dunne, E.F. and I.U. Park, *HPV and HPV-associated diseases*. Infectious Disease Clinics, 2013. **27** (4): p. 765-778.
17. Bertholom, C., *Épidémiologie des infections à HPV*. Option/Bio, 2018. **29** (581-582): p. 15-17.
18. Freiburger, D., L. Lewis, and L. Helfand, *Human papillomavirus-related high-grade squamous intraepithelial lesions of the esophagus, skin, and cervix in an adolescent lung transplant recipient: a case report and literature review*. Transplant Infectious Disease, 2015. **17** (1): p. 98-102.
19. Bravo, I.G., S. de Sanjosé, and M. Gottschling, *The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses*. Trends in microbiology, 2010. **18** (10): p. 432-438.
20. de Sanjose, S., M. Brotons, and M.A. Pavon, *The natural history of human papillomavirus infection*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **47**: p. 2-13.

21. Severson, J., ve ark., *Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and therapy*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology, 2001. **5** (1): p. 43-60.
22. Doorbar, J., ve ark., *The biology and life-cycle of human papillomaviruses*. Vaccine, 2012. **30**: p. F55-F70.
23. Castro-Muñoz, L.J., ve ark., *The Human Papillomavirus (HPV) E1 protein regulates the expression of cellular genes involved in immune response*. Scientific reports, 2019. **9** (1): p. 1-13.
24. Jose, L., ve ark., *Regulation of the Human Papillomavirus Lifecyle through Post-Translational Modifications of the Viral E2 Protein*. Pathogens, 2021. **10** (7).
25. BELHAN, M., *Uterin servikal kanser örneklerinde pyrosequencing yöntemi ile human papillomavirus (HPV) genotiplerinin belirlenmesi/Detection of human papillomavirus (HPV) genotypes by pyrosequencing method in uterine cervical cancer samples*. 2014.
26. Yamato, K., ve ark., *New highly potent and specific E6 and E7 siRNAs for treatment of HPV16 positive cervical cancer*. Cancer gene therapy, 2008. **15** (3): p. 140-153.
27. Buck, C.B., P.M. Day, and B.L. Trus, *The papillomavirus major capsid protein L1*. Virology, 2013. **445** (1-2): p. 169-74.
28. Wang, J.W. and R.B. Roden, *L2, the minor capsid protein of papillomavirus*. Virology, 2013. **445** (1-2): p. 175-186.
29. Kines, R.C., ve ark., *The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106** (48): p. 20458-20463.
30. Egawa, N., ve ark., *Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia*. Viruses, 2015. **7** (7): p. 3863-3890.
31. Harden, M.E. and K. Munger, *Human papillomavirus molecular biology*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2017. **772**: p. 3-12.
32. Schiffman, M., ve ark., *Carcinogenic human papillomavirus infection*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2** (1): p. 1-20.
33. Avcı, G.A. and G. Bozdayı, *İnsan papilloma virüsü*. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 2013 (3): p. 136-144.
34. Chen, Z., ve ark., *K-Mer Analyses Reveal Different Evolutionary Histories of Alpha, Beta, and Gamma Papillomaviruses*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22** (17): p. 9657.
35. Mühr, L.S.A., C. Eklund, and J. Dillner, *Towards quality and order in human papillomavirus research*. Virology, 2018. **519**: p. 74-76.
36. Colpani, V., ve ark., *Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2020. **15** (2): p. e0229154.
37. Antonsson, A., ve ark., *General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy*. Journal of clinical microbiology, 2003. **41** (6): p. 2509-2514.
38. Hsu, J.C., ve ark., *Shared and persistent asymptomatic cutaneous human papillomavirus infections in healthy skin*. Journal of medical virology, 2009. **81** (8): p. 1444-1449.
39. Pfister, H., *Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer*. JNCI Monographs, 2003. **2003** (31): p. 52-56.
40. Vlahovic, T.C. and M.T. Khan, *The human papillomavirus and its role in plantar warts: a comprehensive review of diagnosis and management*. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery, 2016. **33** (3): p. 337-353.

41. Cornet, I., ve ark., *HPV16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide*. British journal of cancer, 2013. **108** (1): p. 240-244.
42. Schiffman, M., ve ark., *A Population-Based Prospective Study of Carcinogenic Human Papillomavirus Variant Lineages, Viral Persistence, and Cervical Neoplasia* HPV Variants and Cervical Neoplasia. Cancer research, 2010. **70** (8): p. 3159-3169.
43. Steinberg, B., ve ark., *Tissue site-specific enhancer function of the upstream regulatory region of human papillomavirus type 11 in cultured keratinocytes*. Journal of virology, 1989. **63** (2): p. 957-960.
44. Oriel, J., *Natural history of genital warts*. British Journal of Venereal Diseases, 1971. **47** (1): p. 1.
45. Abeck, D., ve ark., *Extragenital cutaneous warts—clinical presentation, diagnosis and treatment*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2019. **17** (6): p. 613-634.
46. Syrjanen, S. and M. Puranen, *Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 2000. **11** (2): p. 259-274.
47. Costa-Silva, M., ve ark., *Anogenital warts in pediatric population*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2017. **92**: p. 675-681.
48. Ozbun, M.A., ve ark., *Assessing the Efficacy of Human Papillomavirus Disinfection and the Risk of Transmission from Clinical Lesions*. American Journal of Infection Control, 2021. **49** (6, Supplement): p. S4.
49. Bacaj, P. and D. Burch, *Human papillomavirus infection of the skin*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2018. **142** (6): p. 700-705.
50. Sonthalia, S., ve ark., *Entodermoscopy Update: A Contemporary Review on Dermoscopy of Cutaneous Infections and Infestations*. Indian Dermatol Online J, 2021. **12** (2): p. 220-236.
51. de Koning, M.N., ve ark., *Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart-associated human papillomavirus types*. Journal of clinical microbiology, 2010. **48** (5): p. 1706-1711.
52. Abramovits, W., ve ark., *Dermatological cryosurgery and cryotherapy*. 2016.
53. Lipke, M.M., *An armamentarium of wart treatments*. Clinical medicine & research, 2006. **4** (4): p. 273-293.
54. Miyata, K., U. Go, and T. Mitsuishi, *So-Called Butcher's Warts Appeared on the Hands of a Meat Handler*. Case Reports in Dermatology, 2020. **12** (3): p. 219-224.
55. Huang, S., ve ark., *A novel approach to the classification of epidermodysplasia verruciformis*. International Journal of Dermatology, 2018. **57** (11): p. 1344-1350.
56. Przybyszewska, J., A. Zlotogorski, and Y. Ramot, *Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **76** (6): p. 1161-1175.
57. Galvão, T.F., C.H.N. Costa, and L.P. Garcia, *Atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis*. 2021, SciELO Brasil.
58. Leto, M.d.G.P., ve ark., *Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2011. **86**: p. 306-317.
59. Betz, S.J., *HPV-related papillary lesions of the oral mucosa: a review*. Head and Neck Pathology, 2019. **13** (1): p. 80-90.
60. Tan, A., ve ark., *Diagnosis and management of vulvar cancer: A review*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. **81** (6): p. 1387-1396.

61. Steben, M. and S.M. Garland, *Genital warts*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. **28** (7): p. 1063-73.
62. Magalhães, G.M., ve ark., *Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2021. **96** (1): p. 1-16.
63. McCalmont, T.H., *Whither bowenoid papulosis?* J Cutan Pathol, 2013. **40** (2): p. 209-10.
64. Deen, K. and D. Burdon-Jones, *Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update*. Australas J Dermatol, 2017. **58** (2): p. 86-92.
65. Penera, K.E., ve ark., *Atypical presentation of verrucous carcinoma: a case study and review of the literature*. Foot & Ankle Specialist, 2013. **6** (4): p. 318-322.
66. Carifi, M., ve ark., *Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives*. Therapeutics and clinical risk management, 2015. **11**: p. 731.
67. Venkatesan, N.N., H.S. Pine, and M.P. Underbrink, *Recurrent respiratory papillomatosis*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2012. **45** (3): p. 671-694.
68. Cuello, G., ve ark., *Clinical characteristics and HPV type in recurrent respiratory papillomatosis in Colombia*. salud pública de méxico, 2013. **55** (4): p. 416-420.
69. Katsenos, S. and H.D. Becker, *Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review*. Case reports in oncology, 2011. **4** (1): p. 162-171.
70. Fazel, N., ve ark., *Clinical, histopathologic, and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections*. Dermatologic clinics, 1999. **17** (3): p. 521-536.
71. Araújo, M.G., ve ark., *Update on human papillomavirus – Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis*. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2021. **96** (2): p. 125-138.
72. Hoekstra, R.J., ve ark., *Penile intraepithelial neoplasia: nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands*. International Journal of Urology, 2019. **26** (3): p. 353-357.
73. Huh, W.K., ve ark., *Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial*. The Lancet, 2017. **390** (10108): p. 2143-2159.
74. Lowy, D.R. and J.T. Schiller, *Papillomavirus-like particle based vaccines: cervical cancer and beyond*. Expert Opinion on Biological Therapy, 2001. **1** (4): p. 571-581.
75. Harper, D.M., ve ark., *Sustained efficacy up to 4· 5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. The Lancet, 2006. **367** (9518): p. 1247-1255.
76. Read, T.R., ve ark., *The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme*. Sexually transmitted infections, 2011. **87** (7): p. 544-547.
77. Transmissíveis, M.d.S.S.d.V.e.S.D.d.D.d.C.C.e.I.S., *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST)*. 2020, Ministério da Saúde Brasília.
78. Sterling, J.C., ve ark., *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014*. British Journal of Dermatology, 2014. **171** (4): p. 696-712.
79. Cooper, S.M. and R.P. Dawber, *The history of cryosurgery*. J R Soc Med, 2001. **94** (4): p. 196-201.
80. Bolognia, J.L., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatology*. 2018. **2** (Cryosurgery): p. 2385-2391.

81. Gibbs, S., ve ark., *Local treatments for cutaneous warts*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003 (3).
82. Kwok, C.S., ve ark., *Topical treatments for cutaneous warts*. Cochrane database of systematic reviews, 2012 (9).
83. Youn, S.H., ve ark., *A two-week interval is better than a three-week interval for reducing the recurrence rate of hand-foot viral warts after cryotherapy: a retrospective review of 560 hand-foot viral warts patients*. Annals of dermatology, 2011. **23** (1): p. 53-60.
84. Connolly, M., ve ark., *Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method*. British Journal of Dermatology, 2001. **145** (4): p. 554-557.
85. Muhaidat, J.M., ve ark., *Comparison of the efficacy and safety of two cryotherapy protocols in the treatment of common viral warts: A prospective observational study*. Dermatology research and practice, 2020. **2020**.
86. Berth-Jones, J., ve ark., *Value of a second freeze-thaw cycle in cryotherapy of common warts*. British Journal of Dermatology, 1994. **131** (6): p. 883-886.
87. Gupta, R. and S. Gupta, *Topical adapalene in the treatment of plantar warts; randomized comparative open trial in comparison with cryo-therapy*. Indian Journal of Dermatology, 2015. **60** (1): p. 102.
88. Mulhem, E. and S. Pinelis, *Treatment of nongenital cutaneous warts*. American family physician, 2011. **84** (3): p. 288-293.
89. Boull, C. and D. Groth, *Update: treatment of cutaneous viral warts in children*. Pediatric dermatology, 2011. **28** (3): p. 217-229.
90. Robson, K.J., ve ark., *Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000. **43** (2): p. 275-280.
91. Passeron, T., ve ark. *595 nm pulse dye laser therapy for viral warts: a single-blind randomized comparative study versus placebo*. in *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2007.
92. Micali, G., ve ark., *Management of cutaneous warts*. American journal of clinical dermatology, 2004. **5** (5): p. 311-317.
93. Shamsadini, S. and M. Bagheri, *Treatment of warts with topical formic acid*. Iranian Journal of Medical Sciences, 2005. **30** (4): p. 199.
94. Schianchi, R., M. Brena, and S. Veraldi, *Treatment of common recalcitrant warts with topical formic acid*. International Journal of Dermatology, 2018. **57** (2): p. e3-e4.
95. Bhat, R.M., K. Vidya, and G. Kamath, *Topical formic acid puncture technique for the treatment of common warts*. International journal of dermatology, 2001. **40** (6): p. 415-419.
96. Wiley, D., ve ark., *External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention*. Clinical Infectious Diseases, 2002. **35** (Supplement_2): p. S210-S224.
97. Abdel Meguid, A.M., A.A. Abdel Motaleb, and A.M.I. Abdel Sadek, *Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts*. Journal of cosmetic dermatology, 2019. **18** (2): p. 608-613.
98. Pezeshkpoor, F., ve ark., *Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2012. **11** (11): p. e66-9.
99. Wolter, H., *Kompendium der tierärztlichen Homöopathie*. 1995: Georg Thieme Verlag.

100. EPSTEIN, W.L. and A.M. KLIGMAN, *Treatment of warts with cantharidin*. AMA Archives of Dermatology, 1958. **77** (5): p. 508-511.
101. Epstein, J.H. and W.L. Epstein, *Cantharidin treatment of digital and periungual warts*. California Medicine, 1960. **93** (1): p. 11.
102. Yazar, Ş. and E. Başaran, *Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts*. The Journal of dermatology, 1994. **21** (5): p. 329-333.
103. Ebrahimi, S., ve ark., *Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial*. International journal of dermatology, 2007. **46** (2): p. 215-217.
104. Oren-Shabtai, M., ve ark., *Topical and systemic retinoids for the treatment of cutaneous viral warts: A systematic review and meta-analysis*. Dermatologic Therapy, 2021. **34** (1): p. e14637.
105. Yen Moore, A., *Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders*. Journal of Dermatological Treatment, 2009. **20** (6): p. 328-335.
106. Yazdanfar, A., ve ark., *Treatment of common warts with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine, and epinephrine: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial*. Dermatologic surgery, 2008. **34** (5): p. 656-659.
107. James, M., ve ark., *Histologic, pharmacologic, and immunocytochemical effects of injection of bleomycin into viral warts*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1993. **28** (6): p. 933-937.
108. Saitta, P., K. Krishnamurthy, and L.H. Brown, *Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications*. Dermatologic Surgery, 2008. **34** (10): p. 1299-1313.
109. VON KROGH, G., *Penile condylomata acuminata: an experimental model for evaluation of topical self-treatment with 0.5-1.0% ethanolic preparations of podophyllotoxin for three days*. Sexually transmitted diseases, 1981: p. 179-186.
110. Stone, K., ve ark., *Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation*. Sexually Transmitted Infections, 1990. **66** (1): p. 16-19.
111. Broganelli, P., ve ark., *Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts*. Dermatologic therapy, 2012. **25** (5): p. 468-471.
112. Del Boz, J., ve ark., *Recalcitrant warts and topical cidofovir: predictive factors of good response*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 2015. **30** (7): p. 1218-1220.
113. Leerunyakul, K., ve ark., *A comprehensive review of treatment options for recalcitrant nongenital cutaneous warts*. Journal of Dermatological Treatment, 2022. **33** (1): p. 23-40.
114. Edwards, L., ve ark., *Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts*. Archives of dermatology, 1998. **134** (1): p. 25-30.
115. Stefanaki, C., ve ark., *Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts*. International journal of STD & AIDS, 2008. **19** (7): p. 441-444.
116. Micali, G., F. Dall'Oglio, and M. Nasca, *An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts*. Journal of dermatological treatment, 2003. **14** (4): p. 233-236.
117. Grussendorf-Conen, E.-I., ve ark., *Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities*. Dermatology, 2002. **205** (2): p. 139-145.
118. Bekhor, P., B. Entwisle, and I. McKenzie, *Topical DNCB therapy for resistant warts*. Australasian Journal of Dermatology, 1978. **19** (1): p. 28-30.

119. Suh, D.W., B.L. Lew, and W.Y. Sim, *Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts*. International Journal of Dermatology, 2014. **53** (12): p. e567-e571.
120. Abd-Elazeim, F.M., ve ark., *Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen*. Journal of dermatological treatment, 2014. **25** (3): p. 264-267.
121. Amirnia, M., ve ark., *Intralesional immunotherapy with tuberculin purified protein derivative (PPD) in recalcitrant wart: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial including an extra group of candidates for cryotherapy*. Journal of Dermatological Treatment, 2016. **27** (2): p. 173-178.
122. Dhakar, A.K., ve ark., *Intralesional Mycobacterium w vaccine versus cryotherapy in treatment of refractory extragenital warts: a randomized, open-label, comparative study*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2016. **20** (2): p. 123-129.
123. Chandra, S., ve ark., *A double-blind, randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of purified protein derivative of tuberculin antigen with vaccine in the treatment of multiple viral warts*. Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology, 2019. **85** (4).
124. Shaheen, M.A., ve ark., *Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study*. Dermatologic therapy, 2015. **28** (4): p. 194-200.
125. Rezai, M.S., ve ark., *Intralesional injection of the Measles-Mumps-Rubella vaccine into resistant palmoplantar warts: A randomized controlled trial*. Iranian Journal of Medical Sciences, 2019. **44** (1): p. 10.
126. Nofal, A., ve ark., *Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, and rubella vaccine: a promising approach*. International journal of dermatology, 2015. **54** (6): p. 667-671.
127. Majid, I. and S. Imran, *Immunotherapy with intralesional Candida albicans antigen in resistant or recurrent warts: A study*. Indian journal of dermatology, 2013. **58** (5): p. 360.
128. Phillips, R.C., ve ark., *Treatment of warts with Candida antigen injection*. Archives of dermatology, 2000. **136** (10): p. 1274-1275.
129. Nofal, A., ve ark., *Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **82** (1): p. 94-100.
130. Raghukumar, S., ve ark., *Intralesional vitamin D3 injection in the treatment of recalcitrant warts: a novel proposition*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2017. **21** (4): p. 320-324.
131. Fathy, G., M.A. Sharara, and A.H. Khafagy, *Intralesional vitamin D3 versus Candida antigen immunotherapy in the treatment of multiple recalcitrant plantar warts: A comparative case-control study*. Dermatologic Therapy, 2019. **32** (5): p. e12997.
132. Kaltenberg, J., ve ark., *Zinc signals promote IL-2-dependent proliferation of T cells*. European journal of immunology, 2010. **40** (5): p. 1496-1503.
133. Al-Gurairi, F., M. Al-Waiz, and K. Sharquie, *Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial*. British Journal of Dermatology, 2002. **146** (3): p. 423-431.
134. Yaghoobi, R., A. Sadighha, and D. Baktash, *Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60** (4): p. 706-708.

135. Olguin-García, M.G., ve ark., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts*. Journal of Dermatological Treatment, 2015. **26** (1): p. 78-82.
136. Yang, J., ve ark., *Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review*. BMC Infectious Diseases, 2009. **9** (1): p. 1-9.
137. Varada, S., ve ark., *Management of cutaneous human papillomavirus infection in immunocompromised patients*. Human Papillomavirus, 2014. **45**: p. 197-215.
138. Bourke, J., J. Berth-Jones, and P. Hutchinson, *Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks*. British Journal of Dermatology, 1995. **132** (3): p. 433-436.
139. Dhar, S.B., ve ark., *Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009. **75** (3): p. 262-7.
140. Reyna-Rodríguez, I.L., ve ark., *Cryotherapy plus low-dose oral isotretinoin vs cryotherapy only for the treatment of anogenital warts: a randomized clinical trial*. Arch Dermatol Res, 2021. **313** (10): p. 815-827.
141. Wan Ahmad Kammal, W.S.L., A. Jamil, and N. Md Nor, *Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: An assessor-blinded, randomized controlled trial*. Dermatol Ther, 2021. **34** (5): p. e15080.

8. ÖZGEÇMİŞ

A-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ersin Baykara
Doğum yeri ve tarihi :
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu : baykaraersin@hotmail.com, (
Yabancı dili : İngilizce

B-Eğitimi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD. Uzmanlık
Eğitimi 2018-2023
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi 2014
Kozan 50. Yıl Lisesi 2007
Ortaköy İlköğretim Okulu 2003

C-Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim, 50'nci Mekanize Piyade Alay Komutanlığı Yılmazköy /Lefkoşa
/KKTC 2015-2018

D- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

12.09.2022

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 12.09.2022

TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)

TOPLANTI NO : 2022/08

PROJE/ KARAR NO : 2022-257 (Değerlendirilme Tarihi: 12.09.2022)

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Öğr. Üyesi Ercan ÇALIŞKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Ersin BAYKARA ve Arş. Gör. Dr. Güven KAYA'nın yardımcı araştırmacı oldukları, 2022/257 kayıt numaralı, "**Verruka Vulgaris Tedavisinde Kullanılan Kriyoterapi Uygulamasında Ardışık İki Uygulama Arasındaki Farklı Sürelerin Tedavi Etkinliğine Katkılarının Karşılaştırması Çalışması**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK-2: TUEK ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
06-06/2022 15:51 - E-50687469 - 799 - 289



Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Ersin
BAYKARA)

Sayın : Dr. Ersin BAYKARA
(Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Birimi)

“Verruka Vulgaris Tedavisinde Kullanılan Kriyoterapi Uygulamasında Ardışık İki Uygulama Arasındaki Farklı Sürelerin Tedavi Etkinliğine Katkılarının Karşılaştırması Çalışması” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 02.06.2022 tarih ve 10 no’lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.

Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: d4d7b21c-31c0-45a5-93db-726c08c34b49 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
General Dr. Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi Bilgi için: Dilek MENAY

Telefon: Faks No:

e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.gulhanceah.saglik.gov.tr/>

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon No: (0 312) 304 61 05



EK-3: GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE ONAM (RIZA) FORMU

GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE ONAM (RIZA) FORMU

Bu katıldığınız çalışma, bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **KUTANÖZ VERRÜ TEDAVİSİNDE KULLANILAN KRİYOTERAPİ UYGULAMASINDA ARDIŞIK İKİ UYGULAMA ARASINDAKİ FARKLI SÜRELERİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNE KATKILARININ KARŞILAŞTIRMASI ÇALIŞMASI** 'dır. Bu metinde sizi bilgilendirmek istiyoruz.

Bu araştırmanın amacı kutanöz verrü hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan güvenli, etkin ve pratik bir uygulama olan kriyoterapi tedavisinin mevcut kullanım şekillerinin tedavi etkinliği açısından farkı değerlendirilecek, uygulayıcılara en etkin kullanım metodu hakkında fikir verecek ve yol gösterecektir. Sizi bu çalışmaya davet ediyoruz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan ek bir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Eğer bu çalışmaya katılırsanız doktorunuzca muayene edileceksiniz ve bulgularınız kayıt altına alınacaktır. Araştırma sırasında mevcut olan kutanöz verrüleriniz klinik olarak incelenecek, takiben benzer lezyonlar işaretlenerek kayıt altına alınacak ve iki farklı gruba ayrılacaktır. Her gruba güncel dermatoloji kliniğinde uygulanmakta olan iki farklı kriyoterapi uygulama yöntemi (birinci yöntem; lezyon etrafında 2 mm beyaz hale olana kadar dondur, çözülme bekley, çözüldükten sonra beklemeden tekrar dondur ve bırak, ikinci yöntem; birinci yöntem ile benzer, fark; birinci ve ikinci dondurma işlemi arasında 10 dakika süre olacak) ile kriyoterapi yapılacaktır. Uygulama sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Bunların hepsi geçici etkiler olup diğer tedaviler ile yaşayacaklarınızdan farklı değildir. Bu etkiler uygulama yerinde geçici eritem, kaşıntı, yanma hissi, bül oluşumu vb. dir. Bu yan etkiler tedavinizin gidişatını etkilemez. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan işlemlerin gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Yapılacak Araştırmanın Getireceği Yararlar; kriyoterapi tedavisi güncel dermatoloji kliniğinde kutanöz verrüler dahil bir çok dermatolojik problem için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak farklı merkezler ve klinisyenler tarafından benimsenmiş birden fazla kriyoterapi uygulama yöntemi mevcuttur. İlk kez yapılacak olan bu araştırma ile iki farklı uygulama şeklinin etkinlik açısından farkı değerlendirilecektir. Elde edilecek bulgularla farklılık olması halinde, kutanöz verrüler için kriyoterapi uygulayan hekimlerin tedavilerinin etkinliğini ve hastaların tedavilerden elde edebileceği yararları artırmaya yardımcı olabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da sonraki işlemlerde size karşı davranışlarımız değişmeyecektir.

Hastanın Beyanı:

Doktorum tarafından GATA Dermatoloji AD'nda tıbbi araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Tedaviyi kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı :

Adres :

Tel :

Tarih ve İmza :

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı :

Adres :

Tel :

Tarih ve İmza :

Uygulayan hekim:

Adı, soyadı :

Görevi :

Adres :

Tel :

Tarih ve İmza :

Bu çalışma sırasında bir hasta olarak bilgi almak istediğinizde irtibat kurabileceğiniz kişinin adı, açık adresi, telefon numarası:

Arş. Gör. Dr. Ersin Baykara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

TELEFON : (312)304 4457

EK-4: FOTOĞRAF ONAM FORMU

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Hasta Fotoğraf/Video Onam Formu

Tarih:...../...../20...

Hasta Dosya No :

Ad-Soyad :

DoğumTarihi :

Adres :

Telefon Numarası :

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde yapılan tıbbi muayene ve tetkikler sonucunda şahsıma VERRUKA VULGARIS tanısı konularak, gerekli tedavi yöntemleri hakkında bilgilendirildim. Gönüllü olarak katıldığım çalışma nedeniyle tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla tedavi başlangıcında ve her seansta klinik durumumun fotoğraf ve/veya video ile belgelenmesine, tıbbi her türlü bilgilerin, videoların ve/veya fotoğrafların, ilgili dökümanların tedavi sürecindeki takiplerimde yardımcı olabilmesi için arşivlenmesini ve kimliğim belli olmayacak şekilde ve ismim kullanılmadan sadece tıp eğitimi amaçlı ders/ kongre/ yazılı ya da dijital sunumlarda/ medical yayınlarda/ tez çalışmasında kullanılmasını onaylıyorum ve izin veriyorum.

İmza:

Hasta:

Doktor:

Tanık:

EK-5: VERİ TOPLAMA FORMU

TEZ ÇALIŞMASI VERİ TOPLAMA FORMU

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastanın Adı Soyadı : TCKN:
Cinsiyet : Adres :
Yaş : Tarih :
Telefonu :

TEMEL TIBBİ BİLGİLER

Bilinen Ek Hastalık Var/Yok Belirtiniz:.....
Zararlı Alışkanlıklar Var/Yok Belirtiniz:.....
Sürekli Kullandığı İlaçlar Var/Yok Belirtiniz:.....
Alerjik Durum Var/Yok Belirtiniz:.....

VERRÜ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Hastalık ne zaman başladı:
Lezyon lokalizasyonu/tipi/çapı/kalınlığı:
Şimdiye kadar aldığı tedavi çeşitleri ve tedavi/tedavilerden fayda görüp görmediği:

HEKİM YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ

1. Uygulamanın hemen sonrasında NRS ile ağrı değerlendirilmesi;
 - a. Ağrı NRS skoru (Grup A/B):
2. İkinci seansta bül gelişimi değerlendirilmesi;
 - a. Bül (Grup A/B):
3. Son seansta hedef dokuda atrofi, hipo-pigmentasyon açısından;
 - a. Atrofi (Grup A/B):
 - b. Hipopigmentasyon (Grup A/B):
 - c. Hiperpigmentasyon (Grup A/B):

TEZ ÇALIŞMASI VERİ TOPLAMA FORMU

VERİ TABLOSU GRUP A LEZYONLAR															
Lokalizasyon	Lezyon tip	Grup A	Seans 1			Seans 2		Seans 3	Seans 4	Seans 5	Seans 6				SONUÇ
			Çap (mm)	Kal. (mm)	Ağrı (NRS skoru)	Çap (mm)	Bül +/-	Çap (mm)	Çap (mm)	Çap (mm)	Çap (mm)	Atrofi +/-	Hipopig +/-	Hiperpig. +/-	
		1-A													
		2-A													
		3-A													

VERİ TABLOSU GRUP B LEZYONLAR															
Lokalizasyon	Lezyon tip	Grup B	Seans 1			Seans 2		Seans 3	Seans 4	Seans 5	Seans 6				SONUÇ
			Çap (mm)	Kal. (mm)	Ağrı (NRS skoru)	Çap (mm)	Bül +/-	Çap (mm)	Çap (mm)	Çap (mm)	Çap (mm)	Atrofi +/-	Hipopig +/-.	Hiperpig +/-	
		1-B													
		2-B													
		3-B													

Arş. Gör. Dr. Ersin Baykara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

EK-6: TURNİTİN RAPORU

VERRUKA VULGARİS TEDAVİSİNDE KULLANILAN KRİYOTERAPİ
UYGULAMASINDA ARDIŞIK İKİ UYGULAMA ARASINDAKİ FARKLI
SÜRELERİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNE KATKILARININ
KARŞI-LAŞTIRMASI

ORIJİNALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

