

Anogenital Siğillerde HPV Tip Tayini ve Nüks ile İlişkisinin Araştırılması

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU*, Dr. Meltem AKKURT*, Dr. Mert KUŞKUCU**, Doç. Dr. Kenan MİDİLLİ**, Dr. Nilgün BAHÇETEPE*, Prof. Dr. Gülden YILMAZ***

*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye

*** Yeditepe Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye

ÖZET

Anogenital Siğillerde HPV Tip Tayini ve Nüks İle İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Genital bölgede HPV ile ilişkili lezyonlara yol açan HPV tiplerini ve bunların tedavi sonrası nükse olan etkisini belirlemek.

Yöntem ve Gereçler: Anogenital siğil tanısı konan ve elektrokoterizasyon ile tedavi edilen 83 hastanın lezyonlarından doku örnekleri alınarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle viral genom araştırıldı ve HPV tip tayini yapıldı. Belirlenen tiplerin yaş, cinsiyet, klinik görünüm, cinsel partner sayısı ve nüks gibi faktörler ile olan ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: 59 hastada HPV genomu saptandı (%71.1). Bunların 52'sinde (%88.1) HPV tip 6, 7'sinde (%11.9) HPV tip 11 saptandı. Hastalık süresi göz önüne alındığında HPV 11 saptanan olguların ortalama hastalık sürelerinin HPV 6 saptananlara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Cinsiyet, yaş, cinsel partner sayısı, klinik görünüm, nüks gibi faktörlerle karşılaştırıldığında HPV 6 ve 11 saptanan olgular arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Sonuç: Anogenital siğillerde en sık görülen HPV tipleri 6 ve 11'dir.

Anahtar Kelimeler: HPV, Anogenital Siğil

ABSTRACT

The Determination of HPV Types in Anogenital Warts and Research of it's Relationship with Recurrence

Objective: To determine the types of HPV causing genital lesions and their association with recurrence after treatment.

Material and Methods: 83 patients treated for anogenital warts were included. Tissue samples were analyzed for presence of viral genome using the polymerase chain reaction (PCR) and HPV type was determined. The association of HPV type with factors such as age, sex, clinical appearance, number of sexual partners and presence of recurrence was analyzed.

Results: HPV genome was detected in 59 tissue samples (71.1%). 52 of these (88.1%) were HPV type 6, 7 (11.9%) were HPV type 11. When the total duration of disease was taken into consideration, mean disease duration of patients with HPV 11 was longer than of patients with HPV 6 ($p<0.001$). When compared according to sex, age, number of sexual partners, clinical appearance and presence of recurrence, there was no significant difference between patients with HPV 6 and 11.

Conclusion: The most frequently encountered types of HPV are 6 and 11 in anogenital warts.

Key Words: HPV, Anogenital Wart

HPV'ler küçük DNA virüslerinin bir grubudur, son yıllarda giderek artan bir şekilde önemli infeksiyöz ajanlar olarak tanınmaktadır. 100'den fazla farklı tipte sınıflandırılırlar. Servikal kanserlerin %99'unda ve diğer anogenital kanserlerin yaklaşık %50'sinde onkogenik HPV infeksiyonları rol oynar. Servikal karsinom dünyada kadınlarda ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir. HPV'ye bağlı genital infeksiyonlar kadın ve erkek hastalarda kondilom, ya da diğer adıyla anogenital siğiller şeklinde karşımıza çıkar. Genital siğiller erkeklerde genellikle penis üzerinde ve anüs çevresinde bulunur. Kadınlarda sık görülen alanlar arasında vulva, vajina girişi, perianal bölge ve serviks gelir. Human papillomavirüs ayrıca premalign ve malign genital lezyonlarla da ilişkilidir. Tip 6, 11, 16, 18 genital bölgedeki HPV ile ilişkili lezyonlarda en sık rastlanan tiplerdir. Anogenital HPV

lezyonları spontan olarak gerileyebilir veya karsinoma ilerleyebilir. Onkogenik progresyon daha çok yüksek riskli tipler olan 16 ve 18'de görülür. HPV ile ilişkili maligniteler anal kanal, vulva ve penisin skuamöz hücreli karsinomudur. Papillomavirüsler servikal intraepitelyal neoplazilerden ve bununla ilişkili servikal kanserden sorumludurlar. Grimsi veya kahverengimsi renk değişikliğinin belirgin olması eşlik eden displaziye akla getirir. Bu nedenle bu gibi pigmente renk değişikliği ve keratozik özelliği olan lezyonlardan mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Düşük riskli tipler ile yüksek riskli tiplerin oluşturduğu plan kondilomların arasında klinik fark olmamakla birlikte histolojik olarak belirgin farklar vardır. Displazi gösteren lezyonlar servikal karsinomun bir öncü lezyonu olarak kabul edildiğinden bu gibi lezyonlarda mutlaka tip belirlemesi yapılmalıdır (1-9).

Bu temel bilgilerin ışığında klinik olarak anogenital siğil tanısı konan ve tedavi edilen hastalardan alınan deri örneklerinde HPV tip tayini yapmayı, belirlenen tiplerin yaş, cinsiyet, klinik görünüm, cinsel partner sayısı ve nüks ile olan ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif klinik çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındıktan sonra, 2008-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve klinik olarak anogenital siğil tanısı konan olgular arasında gerçekleştirildi. Hastaların her birine yaş, cinsiyet, meslek, cinsel partner sayısı, hastalık süresi, daha önce uygulanmış tedaviler, nüks sayısı soruldu ve ayrıntılı olarak muayene edilerek hasta takip formu dolduruldu. Tedavi öncesi hastaların serolojik tetkikleri istendi. Bu hastaların her birinin lezyonlu deri bölgeleri lokal intradermal anestezi ile uyuşturulduktan sonra PCR çalışmak amacıyla shave biyopsi tekniğiyle bistüri kullanılarak deri örneği alındı. Ardından elektrokoterizasyon işlemi yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar araştırma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalar işlemden 15 gün sonra kontrole çağrıldı. Tedavi sonrasındaki 12 aylık dönemde ise nüks açısından ise telefonla görüşülerek bilgi edinildi.

Hastaların her birinden alınan doku örnekleri steril 2ml'lik vidalı kapaklı tüplere konularak nükleik asit ekstraksiyonu yapılabildiği kadar -20°C'de saklandı. Örneklerden nükleik asit saflaştırılması ve DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra HPV DNA varlığı nested PCR yöntemiyle saptandı. HPV genomu saptanan örneklerdeki HPV DNA tiplendirmesi f-HPV kiti ile üretici firma talimatları doğrultusunda yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Hastalık süresi ile HPV tipinin karşılaştırılmasında t-test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza yaşları 18-60 arasında değişen toplam 83 hasta dahil edildi. Hastaların 70'i (%84.3) erkek, 13'ü (%15.7) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 35.8 ± 9.33 idi. Kadınların ortalama yaşı 32.14 ± 12.69 idi. Erkeklerin ise ortalama yaşı 35.33 ± 7.95 idi. Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldığında 40 hasta (%48.2) 26-35 yaş grubundaydı. 20 hasta (%24.1) 36-45 yaş grubunda, 9 hasta (%10.8) 46-55 yaş grubunda, 8 hasta (%9.6) 25 yaş altı, 2 hasta (%2.4) 55 yaş üzerindediydi.

Hastaların 45'i (%54.8) evli, 38'i (%46.3) bekarı. Cinsel partner sayısını bildirenlerden 36'sı (%47.3) hayatı boyunca 10'dan fazla cinsel partneri olduğunu, 25'i (%32.8) hayatı boyunca 1-10 cinsel partneri olduğunu, 15'i (%19.7) ise hayatı boyunca bir tek cinsel partneri olduğunu belirtti. Ortalama hastalık süresi 23.46 ± 33.51 aydı. Hastalık süresi kadınlarda ortalama 6.86 ± 4.63 ay, erkeklerde ise 26.54 ± 38.15 aydı.

81 hastaya anogenital kondilom, 1'ine dev kondilom, 1'ine Bowenoid papüloz tanısı kondu. 58 (erkeklerin %80.0'i) hastada lezyonların yerleşim yeri pubisti. 18 erkek (erkeklerin %25.7'si) hastanın peniste lokalize lezyonları vardı. 9 (erkeklerin %12.8'i) hastanın perianal yerleşimli lezyonları mevcuttu. 7 kadın hastanın (kadınların %53.8'i) lezyonları labia majorada yerleşmişti. 5 kadın hastanın (%38.4) introitusta yerleşmiş lezyonları mevcuttu. Hastaların 33'ünün (%39.7) lezyonları hiperpigmenteydi, diğer hastaların lezyonları ise deri rengindeydi. Hastalarda lezyonların yerleşimi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların 31'i (%37.3) daha önce elektrokoter veya kriyoterapi ile tedavi görmüş, fakat lezyonları nüks etmişti. Tarafımızca uygulanan koterizasyon sonrasında takip edilen 55 hastanın 33'ünde (%60.0) 12 ay içinde nüks meydana geldi. Bunlardan 21'i (%63.6) ilk kez tedavi olan hastalardı. 28 (%33.7) hastaya sonradan ulaşamadı.

Tablo 1. Hastalarda lezyonların yerleşimi

Erkek	Kadın	
Pubis	56 (%80.0)	
Penis	18 (%25.7)	
Perianal	5 (%7.1)	
	Perianal	8 (%61.5)
	Labia major	7 (%53.8)
	Introitus	5 (%38.4)
	Pubis	1 (%7.7)

PCR pozitifliği 59 hastada saptandı (%71.1). Bunların 52'sinde (%88.1) HPV tip 6, 7'sinde (%11.9) HPV tip 11 saptandı. 24 hastada (%28.9) ise PCR negatif sonuç verdi. HPV 6 saptananların %84.6'sı erkek, %15.4'ü kadındı. HPV 11 saptananların hepsi erkekti. 76 hastanın serolojik tetkikleri yapıldı. 2 kişide (%2.6) VDRL pozitifliği saptandı. 4 kişide (%5.2) TPHA pozitifliği. 19 kişide (%25) anti-HBs pozitifliği. Bu kişilerde HBsAg negatifliği. 2 kişide (%2.6) HBsAg pozitif idi. 1 kişide (%1.3) anti-HCV pozitifliği. Anti-HIV pozitifliği hiçbir hastada saptanmadı (%0). 9 kişide (%11.8) anti-HSV2 IgG pozitifliği. Seroloji sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların seroloji sonuçları

Serolojik test	Pozitif saptanan hasta sayısı (%)
Anti-HBs	19 (%25)
Anti-HSV2 IgG	9 (%11.8)
TPHA	4 (%5.2)
VDRL	2 (%2.6)
HbsAg	2 (%2.6)
Anti-HCV	1 (%1.3)
Anti-HIV	0 (%0)

İstatistiksel olarak saptanan HPV tipleri; cinsiyet, yaş, cinsel partner sayısı, medeni hal, önceki tedavi varlığı, nüks, klinik olarak hiperpigmentasyon varlığı, yerleşim açısından karşılaştırıldığında HPV 6 ve 11 arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama hastalık süresi HPV 6 saptanan hastalarda 26.54 ± 38.15 ay, HPV 11 saptanan hastalarda ise 6.85 ± 4.63 aydı. Bu değerler t-test ile karşılaştırıldığında anlamlı

olarak fark tespit edildi ($p<0.001$). Cinsiyet ile; medeni hal, cinsel partner sayısı, nüks, klinik olarak hiperpigmentasyon varlığı karşılaştırıldığında erkekler ve kadınlar arasında fark saptanmadı. Kadın hastalarda perianal kondilom varlığı (%62.5), erkeklere göre (%6.1) anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.01$).

Tartışma

HPV hastalığının yarattığı yükün önemli bir kısmının HPV 6 ve 11 tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Bu tipler tarafından oluşturulan klinik lezyonlar yüksek riskli tiplere göre daha hızlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genital siğiller neredeyse tamamen bu tipler tarafından oluşturulmakta olup, aşırı derecede bulaşıcıdır ve yoğun duygusal stres ve anksiyeteye yol açmaktadır. Mevcut tedaviler pahalıya gelmektedir ve nüks çok sık gözlenmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada 1998-2006 yılları arasında 39,493 kişiye anogenital siğil tanısı konduğu, bu kişilerin toplam 43,586 episod geçirdikleri ve her bir episod başına maliyetin ortalama 190 Kanada doları olduğu saptanmıştır. Tedavilerin çoğunun ablasyon yöntemiyle yapıldığı gözlenmiştir. Anogenital siğillerin sağlık sistemine önemli bir yük getirdiği sonucuna varılmıştır (9, 10).

Bu bilgilerden yola çıkarak dermatoloji kliniklerinde sık görülen bir hasta grubu olan anogenital siğil hastalarında sorumlu HPV tiplerini tayin etmeyi ve bunların cinsiyet, yaş, cinsel partner sayısı, medeni hal, nüks, klinik hiperpigmentasyon varlığı, yerleşim gibi değişkenlerden etkilenip etkilenmeyeceğini belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamıza dahil olan 83 hastanın 70'i (%84.3) erkek, 13'ü (%15.7) kadın idi. Literatürde genital HPV'nin en çok genç kadınları etkilediği belirtilmektedir. Çalışmamızda saptanan sonuçlara göre dış genital siğiller şikayetiyle bölümümüze başvuran hastalar daha çok erkeklerdir. Kadınların sayıca daha az olmasının sebebi, dış genital siğil şikayeti olan kadınların jinekoloji uzmanlarına başvuruyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza dahil olan tüm kadınlara jinekolojik muayene olmalarını ve servikal sürüntü aldirmalarını önerdik. Erkek hastaları ise cinsel eşlerini genital muayeneden geçmeye ve servikal sürüntü aldirmaya ikna etmeleri konusunda uyardık.

Ortalama hastalık süresi HPV 6 saptanan hastalarda 26.54 ± 38.15 ay, HPV 11 saptanan hastalarda ise 6.85 ± 4.63 aydı. Bu değerler t-test ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark tespit edildi ($p<0.001$). Bu sonuç HPV 6'nın daha persistan enfeksiyona yol açtığı anlamına gelebilir. Bu sonucu destekleyecek ileri çalışmalar gereklidir.

Kadınlarda perianal bölge tutulumu (8 kadın, %61.5) erkeklere göre (5 erkek, %6.1) anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebi literatürde belirtildiği gibi genital sekresyonların perianal bölgeye akması ve burada toplanması olabilir. Anal ilişkiye girenlerde perianal kondilom sıklığı artmakla beraber, perianal kondilomu olanların pek çoğunda anal ilişki öyküsü bulunmamaktadır. Kondilomu olan her hastanın geni-

tal muayenesi detaylı bir şekilde yapılmalı ve perianal bölge atlanmamalıdır.

Hastalarımızın 81'inde anogenital siğil, birinde dev kondilom, birinde ise Bowenoid papüloz mevcuttu. Dev kondilomu olan hastada HPV 6 saptandı. Bowenoid papüloz olan hastada ise PCR negatif sonuçlandı. HPV 6 ve 11 saptanan hastaların klinik görünüşleri gözden geçirildiğinde kondilomatum akuminationum literatürde ifade edildiği gibi değişken klinik görünüşlerde olabileceği gözlemlendi. Lezyon çapları milimetrik ila birkaç santimetreyi bulan aralıklarda değişmekteydi. Bazı hastaların lezyonları kahverengi veya siyah iken, bazı hastalarınki deri renginde veya pembeydi. Tipik kubbe şekilli papüllerin yanı sıra üzerleri düz plak şeklinde lezyonlar da görülmekteydi.

Hastalarımızın ortalama yaşı 35.8 ± 9.33 idi. Kadın ve erkek hastalarda yaş açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların %48.2'sinin 26-35 yaş arasında olması kondilomların özellikle genç hastalarda sık görüldüğü bilgisiyle uyumludur. Yine de yaş dağılımının 18 ila 60 arasında değişiyor olması anogenital siğillerin her yaş grubunda görülebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda doku örneklerinde HPV genomu tespit edilen hastaların 52'sinde (%88.1) HPV tip 6, 7'sinde (%11.9) HPV tip 11 saptanmıştır. Bu değerler literatür ile uyumludur. HPV 6 anogenital siğillerde en sık saptanan tiptir. HPV 11 ise ikincisidir. Çalışmamızda HPV 6 ve 11 dışında HPV tipi saptanmamıştır. Bu durum HPV dağılımında gözlenen coğrafik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

O'Brien ve ark. penil kondilomu olan 26 erkeği ele almış ve lezyonlarının HPV 6, 11 ve 31 ve bilinmeyen tipler tarafından oluşturulduğunu saptamıştır (12).

HPV DNA saptanan 33 perianal ve/veya anal kondilomda Duggan ve ark. 13'ünün HPV 6 ve 11, 12'sinin HPV 6, 7'sinin HPV 11 ve 1'inin HPV-6, 11 ve 18 içerdiğini bulmuştur (13).

D'Ambrogio ve ark. yaptığı bir çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen 140 anal kondilom hastasından alınan örneklerle histolojik olarak tanı konmuş ve PCR kullanılarak HPV tipi belirlenmiştir. Hastaların %51'inde HPV 6, %28'inde HPV 11 saptanmıştır. Nüks hastaların %25'inde saptanmıştır. Nükslerin %41'inde HPV 11 saptanmıştır (14).

Çalışmamızda hastaların hepsinin lezyonları elektrokoterizasyon ile tamamen yok edilmiştir. Hastaların 55'i takip edilmiş ve bunların 33'ünde (%60) nüks geliştiği saptanmıştır. Kondilomlarda yineleme probleminde literatürde sıklıkla bahsedilmektedir. Görünür lezyonlar tam olarak tahrip edildiğinde dahi nüks, %70'lere varan oranlarda görülmekte ve pek çok olguda ikinci veya üçüncü basamak tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır. Nüks problemi, pek çok hastada ciddi anksiyete ve strese yol açmaktadır. Buna ek olarak sağlık sistemine getirdiği maddi yük de çok ciddi boyutlardadır (15).

Serolojik tetkikleri incelendiğinde, hastalarda en sık anti-HBs pozitifliği saptandı (19 kişi, %25.0). Bu hastalarda HBsAg negatif olduğu için doğal veya aşı yoluyla edinilmiş bağışıklık olarak yorumlandı. İkinci sırada anti-HSV2 IgG saptandı (9 kişi, %11.8). Bu hastaların hiçbiri genital herpes açısından semptomatik değildi. İki kişide (%2.6) VDRL ve TPHA pozitifliği saptandı ve uygun sifiliz tedavisi önerildi. İki kişide (%2.6) TPHA tek başına pozitifliği. Bu da geçirilmiş sifiliz lehine yorumlandı. Hiçbir hasta da anti-HIV antikor saptanmadı. Literatürde anogenital siğilleri olan hastaların diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da risk altında oldukları belirtilmektedir ve bu hastaların diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da taranmaları önerilmektedir.

Sonuç

HHPV enfeksiyonları dünyada çok yaygındır ve çok ciddi bir enfeksiyon yüküne yol açmaktadır. Çoğu HPV enfeksiyonu müdahalesiz olarak kaybolursa da onkojenik HPV tipleriyle persistan enfeksiyonlar genital malignitelerin riskini artırmaktadır. Bunlar arasında servikal, vulvar, vajinal ve penil kanserler sayılabilir. Ek olarak onkojenik olmayan tip 6 ve 11 de genital siğiller, düşük dereceli servikal atipiler ve respiratuar papillomatozise yol açarak enfeksiyon yüküne katkıda bulunmaktadır (8).

Son 10 yılda HPV'nin moleküler epidemiyolojisi hakkında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. HPV'nin serviks ve çeşitli anogenital kanserlerde etiyolojik bir etken olarak tanınması bazı HPV ile ilişkili hastalıkların taranmasını sağlamıştır. Ek olarak bu anlayış önleyici ve HPV aşılarının geliştirilmesine önayak olmuştur. Genital lezyonlarda en sık saptanan tipler olan HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruyucu olan kuadrivalan aşının dünyada pek çok ülkede rutin aşılama programlarına dahil edilmesi genital HPV'ye bağlı anogenital siğiller, displastik lezyonlar ve özellikle serviks kanserinde belirgin bir azalma sağlayacaktır. Dünya çapında milyonları etkileyen HPV'ye karşı aşı ile savaşmanın doğuracağı maddi ve manevi kazançlar şüphesiz ki bu yolda çekilen tüm zahmetlere değerlidir.

Kaynaklar

1. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, Mcance DJ. Biology of human papillomaviruses. *Int J Exp Path* 2001; 82: 15-33.
2. Grm HS, Bergant M, Banks L. Human papillomavirus infection, cancer

& therapy. *Indian J Med Res* 2009; 130: 277-85.

3. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gyn Oncol* 2007; 107: 2-5.
4. Dupin N. Genital warts. *Clin Dermatol* 2004; 22: 481-486.
5. Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. HPV and genital disease. *Dermatol Clin* 2006; 24: 157-165.
6. Gross G. Klinik und Therapie anogenitaler Warzen und papillomvirusassoziierter Krankheitsbilder. *Hautarzt* 2001; 52: 6-17.
7. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infec Dis* 2009; 9: 119.
8. Serdaroğlu S, Engin B. Anogenital HPV enfeksiyonları. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 516-526.
9. Serdaroğlu S, Tüzün Y: Anogenital HPV enfeksiyonları. *Dermatoloji'de Gelişmeler-2'de*. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. 1. Baskı. İstanbul, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği 1993; 33-44.
10. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasms. *Int J Infec Dis* 2007; 11 (suppl 2): 3-9.
11. Marra F, Ogilvie G, Colley L ve ark. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Trans Infec* 2009; 85: 111-115.
12. O'Brien WM, Jensen AB, Lancaster WD, Maxted WC. Human papillomavirus typing of penile condyloma. *J Urol* 1989; 141: 863-5.
13. Duggan MA, Boras VF, Inoue M ve ark. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 16-21.
14. D'Ambrogio A, Yerly S, Sahli R ve ark. Human papillomavirus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condyloma acuminata. *Sex Trans Dis* 2009; 36: 536- 540.
15. Serdaroğlu S. Kondilomlarda yineleme problemi. *Dermatolojide Gelişmeler-3'de*. Ed. Oğuz O, Serdaroğlu S. 1. Baskı. İstanbul, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, 127-131.