

Anogenital Verrukaların Klinik, Patolojik ve Prognostik Özelliklerinin İncelenmesi: Retrospektif Analiz

Retrospective Evaluation of Clinic, Pathologic and Prognostic Characteristics of Anogenital Warts

İşıl Göğem İMREN^a, Şule GÖKŞİN^b, Sevilay ERTÜRK^b, Neşe ÇALLI DEMİRKAN^c, Şeniz DUYGULU^b

^aDenizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Denizli, Türkiye

^bPamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Denizli, Türkiye

^cPamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Denizli, Türkiye

ÖZET Amaç: Kliniğimizde takip ve tedavi edilen erişkin anogenital verruka olgularının demografik, klinik, patolojik ve prognostik özelliklerini inceleyip ülkemize dair güncel verileri ortaya koyarak, değişken dinamikleri olan bu hastalığın yönetimine katkı sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel çalışmada, polikliniğimizde 2015-2021 yılları arasında, anogenital verruka tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üzeri 329 hastanın klinik ve epidemiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın %78,4'ü erkek, %21,6'sı kadın, ortalama yaş 35,2 (± 12,1) medyan yaş 32 (aralık 18-7) idi. En çok hasta 124 (%37,7) hasta ile 18-30 yaş aralığında bulunmaktaydı. Hastaların %10'unda ekstrasjenital verruka tespit edildi. Hiçbir hastada insan bağışıklık yetersizliği virüsü testi pozitif bulunmazken, 1 hastada VDRL, 3 hastada hepatit B yüzey antijeni, 4 hastada anti-hepatit C virüsü pozitif olarak saptandı. Lezyonlarından histopatolojik inceleme yapılan 27 hastanın 19'unda verruka ile uyumlu bulgulara rastlanırken, 3 hastada displazi, 5 hastada neoplazi tespit edilmiştir. Bir yıllık düzenli tedavinin sonucunda, hastaların %74,2'sinde gözle görünür verruka lezyonu kalmazken, %2,7'sinde tedavilere direnç, %0,9'unda kısmi cevap, %21,6'sında ilk 1 yıl içinde rekürrens gözlenmiştir. **Sonuç:** Sağlık kuruluşlarına zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, düzenli takip ile malignite gibi ciddi komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğine inanmaktayız.

ABSTRACT Objective: We aimed to contribute to the management of this disease with variable dynamics by examining the demographic, clinical, pathologic and prognostic features of the adult anogenital verruca cases followed and treated in our clinic, presenting current data for our country. **Material and Methods:** In this cross-sectional study, we retrospectively evaluated clinical and demographic data of 329 patients aged 18 years and older who were followed up with a diagnosis of anogenital verruca at our clinic between 2015 and 2021. **Results:** Of the 329 patients included in the study, 78.4% were male and 21.6% were female, with a mean age of 35.2 (± 12.1) and a median age of 32 (range 18-7). The majority of patients were between 18 and 30 years of age, with 124 (37.7%) patients. Extragenital verrucae were detected in 10% of the patients. There was no positive case of anti-human immunodeficiency virus, however, Venereal Disease Research Laboratory positivity in 1 patient, hepatitis B surface antigen positivity in 3 patients and antihepatitis C virus positivity in 4 patients were detected. Histopathologic examination was performed in 27 patients, verruca vulgaris was detected in 19 patients, dysplasia in 3 patients and neoplasia in 5 patients. After one year of regular treatment, 74.2% of patients had no visible verruca lesion, 2.7% were resistant to treatment, 0.9% had a partial response, and 21.6% had a recurrence within the first year. **Conclusion:** We believe that morbidity and mortality from serious complications such as malignancy can be reduced through timely presentation to healthcare facilities, early initiation of appropriate treatment, and regular follow-up.

Anahtar Kelimeler: İnsan papilloma virüsü; anogenital verruka; epidemiyoloji

Keywords: Human papillomavirus; anogenital wart; epidemiology

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

İmren IG, Gökşin Ş, Ertürk S, Çallı Demirkan N, Duygulu Ş. Anogenital verrukaların klinik, patolojik ve prognostik özelliklerinin incelenmesi: Retrospektif analiz. Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2024;34(1):22-31.

Correspondence: İşıl Göğem İMREN
Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Denizli, Türkiye
E-mail: isil.imren@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 20 Nov 2023 **Accepted:** 25 Feb 2024 **Available online:** 01 Mar 2024

2146-9016 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Verrukalar, insan papilloma virüs [human papillomavirus (HPV)] enfeksiyonlarına bağlı olarak oluşan epitelial proliferasyonlardır. Anogenital verrukalar (AGV), dış genital bölgede, perine, perianal bölge, inguinal kıvrım veya mons pubise komşu alanlarda izlenebilir ve vajina, serviks, üretra veya anal kanala kadar ilerleyebilir. Vücudun birçok farklı anatomik bölgesinde; deri renginde, kahverengi veya beyaz renkli olabilen lezyonlar, boyutları çok değişken ekzofitik papillomlar veya geniş tabanlı plaklar şeklinde karşımıza çıkabilir.

Hasarlanan epitel bölgesi, virüs yükü, bulaş şekli ve kişinin immün durumu, HPV enfeksiyonu gelişimini etkileyen faktörlerdendir. Bazı hastalarda siğiller kendini sınırlar ya da tedaviye iyi yanıt verirken bazı hastalarda tedavi direnci, disseminasyon veya malign dönüşüm izlenebilir.¹

Prevalansı farklı coğrafyalarda ve yaşlarda %20-45 arasında değişkenlik gösteren anogenital sistemin HPV enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) içinde en sık görülenlerdendir.² Toplumun yaklaşık %50'sinde HPV seropozitifliği gözlenir. HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %10-20'si latent seyir gösterirken, hastaların bir kısmında bu enfeksiyonlar genital siğillere, invaziv vulvovajinal, servikal, penil ve anal kanserlere ilerleyebilir.^{2,3}

Olguların çoğu dermatolojik muayene ve dermoskopinin de katkısı ile klinik olarak tanı alır. Klinik olarak net tanı konulamayan, tedaviye dirençli veya malignite şüphesi taşıyan lezyonlarda histolojik inceleme önerilir.^{3,4}

AGV tedavisinde birçok topikal, sistemik ve ablatif yöntem uygulanmasına rağmen tüm tedavilere dirençli olgular da karşımıza çıkabilmektedir.⁵⁻⁷ Profilaktik HPV aşılıları, HPV ile ilişkili lezyonların ve neoplazilerin önlenmesinde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir.⁶

Doğal immünite enfeksiyona karşı dirençte etkiliyken, virüsün elimine edilmesi ve lezyonların regrese olmasında edinsel immün yanıt etkin rol oynar. Hücrel immünitelerinde doğuştan veya kazanılmış eksiklik olan bireyler HPV enfeksiyonlarına karşı daha duyarlıdır. Maligniteler, organ transplantasyonları, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu gibi immünyüpresyona yol açan hastalıkların artışının ya-

nında birçok hastalığın tedavisi için immünyüpresif ajanların kullanımının yaygınlaşması HPV ile ilişkili hastalıkların da artmasına yol açmıştır.^{7,8}

HPV aşısı uygulanabilen bölgelerde hastalık sıklığını ve komplikasyonlarını azaltmış olsa da sağlık hizmetlerine ve aşıya erişimin kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde HPV, önemli bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir. Eğitim düzeyi, cinsel davranışlar, yaşam tarzı gibi bireysel faktörlere ek olarak şehirleşme, göç, sağlık politikaları, iletişim teknolojilerinin yaygınlaşması gibi toplumsal dinamikler HPV epidemiyolojisinde değişime yol açmaktadır. HPV ile ilişkili epidemiyolojik verilerin güncellenmesi, bu değişkenlerin etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak güncel hastalık yönetimine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, kliniğimizde takipli erişkin AGV olgularının demografik verileri, hastalıkla ilişkili klinik ve patolojik özellikleri, tedavi tercihleri ve takip sonuçlarının değerlendirilmesi ile bu değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ

Bu retrospektif çalışmanın verilerini, üçüncü basamak bir hastane olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalında, 2015-2021 arasında değerlendirilerek AGV tanısı alan hastaların kayıtları oluşturmaktadır. ICD-10 A63.0 Anogenital (veneryal) Siğiller tanı kodu, hastaların çalışmaya dâhil edilmesi için zorunlu tutulmuştur. Dermatoloji polikliniğine başvuru anında 18 yaş ve üzerinde AGV tanısı alan 550 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığı ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamayan 158 hasta, kontrol muayenesine gelmediği için hastalık takibi net olarak yapılamayan 63 hasta çalışma dışı bırakıldı. Reçete edilen ilaçların analizi için hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve Sağlık Bakanlığı Eczane Veri Yönetim Sistemi (Medulla) kullanıldı.

VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, lezyonların oluşumundan poliklinik başvurusuna kadar geçen süre, lez-

yonların lokalizasyonu, ekstrasjenital siğillerin varlığı ve lokalizasyonları, komorbiditeler), verilen tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve takip sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik ve klinik verilerinin yanında, hepatit B yüzey antijeni [hepatitis B surface antigen (HbsAg)], anti-HBs antikoru (anti-HBs), anti-hepatit C virüs antikoru (anti-HCV), anti-insan bağışıklık yetersizliği virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] antikoru ve Zührevi Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı [Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)] test sonuçları incelendi. Bu hastaların içinden AGV lezyonlarından patolojik inceleme yapılan 27 hastanın verileri de incelemeye dâhil edildi. Son 1 yıl içinde poliklinik başvurusu olmayan hastalara telefon ile ulaşılarak hastalıklarının durumu hakkında bilgi alındı.

■ Dermatoloji hekimlerince yapılan muayenede, anogenital bölgede karakteristik olarak tek ya da çok sayıda polipoid, düz yüzeyli veya karnabahar görünümünde; yumuşak, ağrısız lezyonlar şeklinde gözlenmesi ile konulan klinik tanı dikkate alındı. Dermoskopik incelemede, beyaz bir halo ile çevrelenmiş, merkezinde kırmızı bir nokta içeren çok sayıda papilla ve ek olarak düzensiz dağılım gösteren, hemorajik kırmızı-siyah noktalar veya çizgiler gözlenmesi lezyonların verruka ile uyumlu olduğunun klinik olarak doğrulanmasını sağlamıştır.⁹ Hastalara dermatoloji polikliniğimizde jinekolojik ve ürolojik muayene yapılmadığı için vajinal, servikal ve üretral verruka lezyonları değerlendirmeye alınmamıştır.

■ Tanıyı netleştirmek amacıyla atipik lezyonlardan veya malign transformasyondan şüphelenilen lezyonlardan histopatolojik inceleme yapılmıştır. Histopatolojik inceleme rutin olarak tüm hastalara uygulanmamıştır.

■ Lezyonların 1 yıl düzenli tedaviye rağmen sayı ve boyut olarak gerilememesi “tedavi direnci”; gözle görünür olarak tam temizlenme olmaması fakat sayı ve boyut olarak gerilemesi “kısmi cevap” olarak değerlendirildi. Tedaviye tam yanıt verip klinik olarak gözle görünür lezyon kalmaması “klirens” olarak kabul edildi. Tedavi tamamlanıp klirens olarak kabul edildikten sonraki ilk 1 yıl içinde aynı bölgede yeni lezyonların izlenmesi “rekürrens” olarak değerlendirildi.

ETİK

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (tarih: 30 Kasım 2021, no: E-60116787-020-136612). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun bir şekilde yürütüldü. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlanması için yazılı izin alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

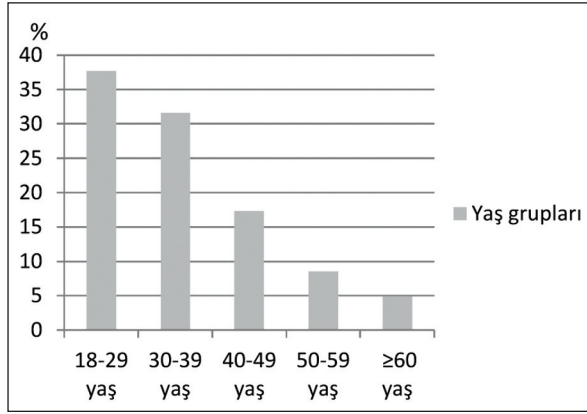
Veriler, SPSS 22.0 paket programıyla (IBM SPSS Statistics 22 software, Armonk, NY: IBM Corp.) analiz edildi. Nicel verilerin dağılım örüntüsünü değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama (standart sapma), normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin testi, kantitatif verilerin değerlendirilmesi bağımsız t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın 235’i (%71,4) ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvururken, hastaların 52’si (%18,8) jinekoloji, 36’sı (%10,9) üroloji, 4’ü (%1,2) genel cerrahi ve 2’si (%0,6) iç hastalıkları tarafından dermatoloji polikliniğine yönlendirilmiştir.

Hastaların 258’si (%78,4) erkek, 71’i (%21,6) kadın, ortalama yaş 35,2 ($\pm 12,1$), medyan yaş 32 (aralık 18-7) idi. Kadınların medyan yaşı 32 (aralık 18-77), yaş ortalaması 33,25 ($\pm 12,57$), erkeklerin medyan yaşı 32 (aralık 18-73), yaş ortalaması 35,77 ($\pm 11,95$) olarak saptandı. Kadın ve erkek yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,132$).

En çok hasta, 124 (%37,7) hasta ile 18-29 yaş aralığında, ikinci olarak 104 (%31,6) hasta ile 30-39 yaş aralığında saptandı. Altmış yaş üstü hasta sayısı ise sadece 6 (%4,9) idi (Şekil 1).



ŞEKİL 1: Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı.

Tutulmuş bölgesi açısından hastaların değerlendirilmesi için anogenital sigillerin bulunduğu anatomik lokalizasyonlar vulvar, penil ve skrotal, anal ve yaygın olarak gruplandırıldı. Penil ve skrotal lokalizasyon 222 (%67,5), vulvar lokalizasyon 50 (%12) ve anal lokalizasyon 46 (%14) hastada saptandı. Hastaların 11'inde (%3,3) ise tüm anogenital bölge boyunca yaygın verrukalar tespit edildi. Hastaların 296'sında (%90) anogenital bölge harici diğer anatomik lokalizasyonlarda verruka tespit edilmemişti. On altı (%4,9) hastada palmoplantar bölgede, 7 (%2,1) hastada baş-boyun bölgesinde, 3 (%0,9) hastada oral mukozada, 2 (%0,6) hastada gövdede lezyonlar vardı. Beş (%1,5) hastada ise verrukalar vücudun birden fazla bölgesinde bulunmaktaydı.

Hastaların 110'unda (%33,5) sistemik komorbidite, 125'inde (%38) ek dermatolojik hastalık bulunmaktaydı. AGV'ye eşlik eden sistemik komorbiditelerini sıklık sırasıyla endokrin bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar (62 hasta, %18,8), nöropsikiyatrik hastalıklar (20 hasta, %6), romatolojik hastalıklar (13 hasta, %4), neoplastik hastalıklar (8 hasta, %2,4) ve kronik enfeksiyöz hastalıklar (7 hasta, %2,1) oluşturmaktaydı. AGV'ye en sık eşlik eden dermatolojik hastalıklar; fungal enfeksiyonlar (37 hasta, %11,2), ekzematöz dermatitler (19 hasta, %5,5), akne vulgaris ve rozasea (13 hasta, %4), skabies ve pediküloz (9 hasta, %2,7), herpes simpleks ve herpes zoster (6 hasta, %1,8) ve molluskum contagiosum (5 hasta, %1,5) olarak saptandı. Cinsiyete göre sistemik komorbidite ve dermatolojik komorbi-

dite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,303$; $p=0,087$).

Hastalardan 78'inin (%23,7) komorbid hastalıkları için sistemik ilaç kullanımı vardı. Bu hastalardan 25'i (%7,6) immünespresif ilaç kullanmaktaydı. Romatolojik hastalıkları sebebiyle 6 hasta sistemik kortikosteroid, 4 hasta metotreksat, 2 hasta leflunomid, 2 hasta tümör nekroz faktörü alfa inhibitörü, 1 hasta abatasept kullanmakta iken; 7 hasta malignite sebebiyle antiproliferatif onkolojik ajanlar ile tedavi edilmekte, 3 hasta ise solid organ transplantasyonu sebebiyle çoklu immünespresif tedavi almaktaydı.

Hastaların ilk AGV lezyonunu fark ettikten sonra dermatoloji polikliniğine başvuruya kadar geçen süre ortalaması $9,2 (\pm 15,1)$ ay olarak saptandı. Bu süreyi etkileyen faktörler incelendiğinde; kadınların erkekler kıyasla, ek sistemik hastalığı olanların olmayanlara kıyasla ve komorbid hastalıkları için sistemik ilaç kullanımı olan hastaların olmayanlara kıyasla dermatoloji poliklinik başvurusunun daha erken olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Yaş grubunun, verrukaların genital bölgedeki lokalizasyonunun, ekstragenital verruka varlığının ve AGV harici ek dermatolojik hastalık varlığının dermatoloji poliklinik başvuru süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği görüldü (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,377$, $p=0,015$, $p=0,294$) (Tablo 1).

Çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın içinden 321'inin HBsAg, 163'ünün anti-HBs, 323'ünün anti-HCV, 322'sinin anti-HIV ve 309'unun VDRL testi sonuçlarına ulaşıldı. Anti-HIV testinin sonuçları görülen hastaların tamamında negatif bulunurken, 1 (%0,3) hastada VDRL, 3 (%0,9) hastada HBsAg, 4 (%1,2) hastada da anti-HCV pozitif olarak saptandı. Anti-HBs sonuçlarına ulaşılan 163 hastanın 85'inde (%25,5) anti-HBs pozitifliği saptanırken, 78 (%23,7) hastada anti-HBs negatif saptandı (Tablo 2).

Histopatolojik inceleme yapılan 27 hastanın 19'unda (%5,8) koilositoz ve papillomatözün izlendiği verruka ile uyumlu patolojik bulgulara rastlanırken, 3 hastada displazi, 5 hastada skuamöz hücreli neoplazi tespit edilmiştir (Şekil 2, Tablo 3). Bu 27 hastanın tamamında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL negatif olarak saptanmıştır.

TABLO 1: Anogenital verru hastalarının dermatoloji polikliniğine başvurmasına kadar geçen süreyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.

Değişkenler	n (%)	Dermatoloji polikliniğine başvuruya kadar geçen süre (ay) ($\bar{X} \pm SS$)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	71 (21,6)	6,9 \pm 16,3	<0,001
Erkek	258 (78,4)	9,8 \pm 14,7	
Yaş			
18-30	140 (42,55)	5,76 \pm 5,93	0,005
>30	189 (57,44)	11,77 \pm 18,92	
Genital bölge lokalizasyonu			
Vulva/penis/skrotum	272 (82,67)	9,45 \pm 15,20	0,377
Perianal	57 (17,32)	8,09 \pm 14,88	
Ekstragenital verruka varlığı			
Var	296 (90)	8,97 \pm 15,51	0,015
Yok	33 (10)	11,42 \pm 11,07	
Sistemik hastalık			
Var	110 (33,5)	7,2 \pm 12,77	<0,001
Yok	219 (66,5)	13,28 \pm 18,43	
Ek dermatolojik hastalık			
Var	125 (38)	7,75 \pm 12,03	0,294
Yok	204 (62)	11,61 \pm 18,96	
Sistemik ilaç kullanımı			
Var	251 (76,3)	7,31 \pm 12,58	<0,001
Yok	78 (23,7)	15,33 \pm 20,30	

SS: Standart sapma.

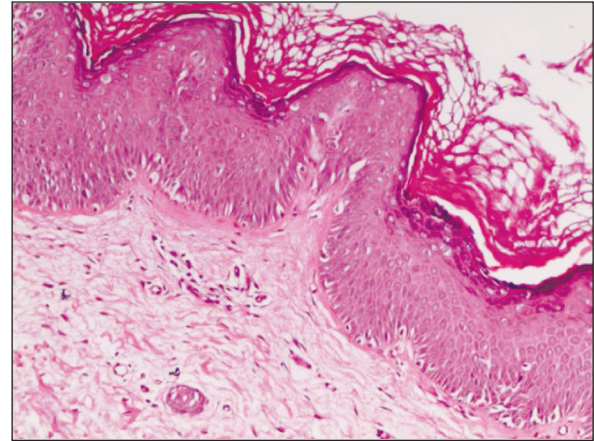
TABLO 2: Anogenital verru hastalarının HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL seroloji sonuçları.

		n (%)
HBsAg	Pozitif	3 (0,9)
	Negatif	318 (96,7)
Anti-HBs	Pozitif	85 (25,8)
	Negatif	78 (23,7)
Anti-HCV	Pozitif	4 (1,2)
	Negatif	319 (94)
Anti-HIV	Pozitif	0
	Negatif	322 (97,9)
VDRL	Pozitif	1 (0,3)
	Negatif	308 (93,6)

HBsAg: Hepatit B yüzey antijenik; HBs: Hepatit B yüzey antikorü;

HCV: Hepatit C antikorü; HIV: İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü antikorü;

VDRL: Zührevi Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı.

**ŞEKİL 2:** Hiperkeratotik keratin tabaka altında epidermal hipergranüloz, akantoz, papillomatöz ve koilositik değişiklikler H&E, x10.

Hastaların 212'si (%64,4) daha önce AGV nedeni ile hiç tedavi almamışken, 117'si (%35,6) ise tedavi aldığını bildirmiştir. Tedavi alan hastaların 56'sına (%17) başvuru öncesinde kriyoterapi ve/veya koterizasyon uygulanmış, 48'ine (%14,6)

topikal imiquimod reçete edilmiş, 1 hastanın perianal bölgesindeki verruka cerrahi olarak eksize edilmiş, 12 hastada ise ablatif yöntemler ve topikal imiquimod tedavisi kombine olarak uygulanmıştır.

TABLO 3: Histopatolojik incelemede displazi ve neoplazi saptanan olguların demografik ve klinik özellikleri.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi (ay)	Lokalizasyon	Ekstragenital verruka varlığı	Sistemik hastalık	İmmünsupresif ilaç kullanımı	Takip sonucu	Patoloji
1	40	K	72	Vulvar	Yok	RT	Çoklu immünsupresif	Rekürrens	VIN
2	33	K	14	Vulvar+perianal	Yok	Yok	Yok	Direçli	VIN
3	38	K	12	Vulvar	Yok	Tip 2 DM	Yok	Kısmi yanıt	VIN
4	57	E	12	Penis	Yok	HT	Yok	Rekürrens	SHK
5	42	E	24	Perianal	Palmoplantar	Yok	Yok	Kısmi yanıt	SHK
6	42	K	36	Vulvar	Dissemine	MDS	Yok	Eks	SHK
7	35	K	6	Vulvar	Yok	Yok	Yok	Kısmi yanıt	SHK
8	72	E	100	Perianal	Yok	Tip 2 DM	Yok	Eks	SHK

RT: Renal transplant alıcısı; MDS: Miyelodisplastik sendrom; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; VIN: Vulvar intraepitelial neoplazi; SHK: Skuamöz hücreli kanser.

Polikliniğimizde hastaların tümüne tedavi önerilmiştir. İki yüz altmış sekiz (%81,5) hastaya kriyoterapi, 11 (%3,3) hastaya koterizasyon uygulanmış, 2 (%0,6) hastanın AGV lezyonu cerrahi olarak eksize edilmiştir. Üç (%0,9) hastaya topikal imiquimod reçete edilmiş, 2 (%0,6) hastanın lezyonlarına ise intralezyonel interferon-alfa tedavisi uygulanmıştır. Kırk üç (%13,1) hastaya ise takip sürecinde bu tedaviler kombinasyon olarak uygulanmıştır.

Bir yıllık düzenli tedavinin sonucunda, 244 (%74,2) hastada gözle görünür olarak verruka lezyonu kalmamış ve “klirens” olarak değerlendirilmiştir. Dokuz (%2,7) hastada tedavilere direnç gözlenirken, 3 (%0,9) hastada kısmi cevap gözlenmiştir. Yetmiş bir (%21,6) hastada ise tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde anogenital bölgede verruka rekürrensi tespit edilmiştir. Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta, anal kanal skuamöz hücreli kanserin (SHK) sistemik metastazları, 42 yaşındaki kadın hasta ise miyelodisplastik sendrom (MDS) komplikasyonları sebebiyle takipleri sırasında eksitus olmuştur.

TARTIŞMA

AGV, dünyada en yaygın görülen cinsel yol ile bulaşan enfeksiyondür.¹⁰ Türkiye’de AGV’nin yıllık görülme sıklığının 100.000’de 97-131 olduğu tahmin edilmektedir.¹¹ Hastalığın nedeni olan HPV’nin, onkogenik özelliğine bağlı olarak mortal seyredabilen neoplastik hastalıklara da yol açabilmesi, bulaş kaynağının diğer CYBH açısından risk oluşturması, psikososyal etkileri ve toplumda yaygınlığının giderek artması nedeniyle anogenital siğiller, halk sağlığı açı-

sından önemli bir sorun olarak güncelliğini korumaktadır. Yaşam tarzı ve cinsel davranışlar gibi bireysel faktörlere ek olarak şehirleşme, göç, aşılama ve tarama programları gibi sağlık politikaları ile şekillenen toplumsal dinamikler de HPV epidemiyolojisinde değişime yol açmaktadır. Ülkemizde HPV ile ilişkili epidemiyolojik verilerin güncellenmesi, hastalık yönetiminde bu dinamiklerin gözardı edilme-
mesi açısından önemlidir.

Kliniğimizin 6 yıllık verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda; AGV lezyonları olan 329 hastanın %78,4’ünün erkek, %21,6’sının kadın olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan Ünal ve ark.nın çalışmasında, hastaların %88’i erkek, %12’si kadın iken Aktaş ve ark.nın çalışmasında, %68’i erkek, %32’si kadın olarak saptanmıştır.^{12,13} Literatürdeki çalışmalarda da bizim çalışmamızda da olduğu gibi dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Bu duruma, sosyokültürel yapının da etkisiyle kadın-erkek arası cinsel aktiflik oranlarının ve cinsel davranış paternlerinin farklı olması yol açmış olabilir. Ayrıca, kadınların HPV hakkında bilinçlenmesi ve servikal kanser tarama programları kapsamında jinekoloji kliniklerine, dermatoloji kliniklerinden daha sık başvuruyor olması da bu etkinin sebeplerinden biri olabilir.

Ünal ve ark.nın çalışmasında ortalama yaş 34, Aktaş ve ark.nın çalışmasında 33,7, Kaymak ve ark.nın çalışmasında ise 32,3 olarak saptanmıştır.¹²⁻¹⁴ Bizim çalışmamızda ise genel yaş ortalaması diğer çalışmalara benzer şekilde 35,2 olarak saptanmış; Aktaş ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde bizim ça-

ışmamızda da kadınların yaş ortalamasının (33,25) erkeklerin yaş ortalamasından (35,77) düşük olması dikkat çekmiştir.¹³

Dünyada ve ülkemizde uygulanan etkili sağlık politikaları sayesinde toplumun HPV ile servikal kanser ilişkisi hakkında bilgi düzeyi artmış olmasına rağmen yapılan çalışmalar HPV ile penil kanser ilişkisini bilen 18 yaş üstü erişkinlerin sayısının oldukça düşük olduğu göstermektedir.^{15,16} Çalışmamızda, kadın hastaların AGV lezyonunu fark ettikten sonra polikliniğe başvuru süresi ortalaması (6,9 ay) ile erkek hastaların (9,8 ay) başvuru süresi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmiş olmamız, bu riskin erkek hastalar tarafından yeterince bilinmemesinin bir sonucu olarak görülebilir. Bu nedenle, HPV'nin yalnızca servikal değil, penil, anal ve oral malignitelerle de ilişkili olduğu bilgisinin her yaş grubundan tüm bireylere ulaştırılması HPV ilişkili malignitelerde erken tanıya bağlı iyi prognoz için önemlidir.

Ortaya çıkan suçluluk duygusu, bulaştırıcılık korkusu ve cinsel yaşamın etkilenmesi sebebiyle bireyler anksiyete ve depresyon gibi psikolojik komorbiditeler ile de karşı karşıyadır. Hastalığın her iki cinsiyette de yaşam kalitesi ve psikososyal hayata olan olumsuz etkileri yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.^{17,18} Yine de birçok çalışmada, kadın hastalarda yaşam kalitesinin erkek hastalara göre belirgin derecede daha fazla etkilendiği sonucuna ulaşılmıştır.^{19,20} Bu negatif etkilene de kadın hastalarda erkeklere göre daha hızlı tedavi arayışı davranışının ortaya çıkmasının diğer bir nedeni olarak düşünülebilir.

Dermatolojik muayene sonuçlarına göre; hastaların 296'sında (%90) anogenital bölge harici lokalizasyonlarda verruka tespit edilmemişken, 33 (%10) hastada ekstragenital verrukalara da rastlanmıştır. AGV'ye ek olarak ekstragenital verrukaları olan hastaların, lezyonların ortaya çıkışından dermatoloji polikliniğine başvurularına kadar geçen süre ortalamalarının (8,9 ay), sadece AGV lezyonları olanlara göre (11,4 ay) daha kısa olduğu gözlenmiştir. Ekstragenital siğillerin de genital siğiller gibi yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.²¹ Bu etki, hastaların tedavi arayışını artırıp başvuru süresini kısaltan bir faktör olarak bizim çalışmamızda da izlenmiştir.

AGV'de diğer CYBH gibi anogenital mukozada inflamasyon ve epitel hasarına sebep olur. Bu durumda doğal bariyerin ve lokal immünitinin bozulması, diğer enfeksiyöz hastalıklar için kolaylaştırıcı zemin oluşturur. Bu nedenle CYBH'lerin bir arada görülme insidansları yüksektir. HPV bulaş kaynağının aynı zamanda diğer CYBH'nin de taşıyıcısı olma ihtimali yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiş, tanı ve tedavi kılavuzlarında bu hastalarının bu grup diğer hastalıklar açısından da taranması önerilmiştir.²²

Genital siğiller, HIV bulaşı için risk oluştururken, HIV sebepli immünsupresyon da HPV enfeksiyonunun malign dönüşüm riskinde artışa, disseminasyona ve tedaviye dirençli olmasına sebep olmaktadır.^{23,24} Ayrıca, 1.209 hastanın incelendiği bir çalışmada, HIV (+) olgularda HIV (-) olgulara kıyasla gonore, trikomonas vajinalis, sifiliz ve kondiloma aküminata görülme sıklığı yüksek bulunmuştur.²⁵

Kaymak ve ark.nın 2004 yılında yayımlanan çalışmalarındaki 50 hastanın 13'ünde, ikinci bir CYBH bulunduğu, AGV'ye tinea inguinalis, trikomonas vajinalis, nongonokoksik uretrit, sifiliz, gonore, skabiyes, genital herpes ve vajinal kandidiyazisin eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, 2 hastada VDRL-TPHA pozitifliği saptanırken, hiçbir hastada HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği görülmemiştir. Anti-HBs pozitifliği ise sadece 3 (%6) hastada saptanmıştır.¹⁴

Doksan dört hastanın değerlendirildiği Ünal ve ark.nın çalışmasında ise anti-HIV ve anti-HCV pozitifliği gözlenmezken, 3 hastada VDRL-TPHA ve 3 hastada HBsAg pozitifliği gözlendiği bildirilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda, anti-HIV hastaların tamamında negatif bulunurken, 1 (%0,3) hastada VDRL, 3 (%0,9) hastada HBsAg, 4 (%1,2) hastada da anti-HCV pozitif olarak saptandı. Ek olarak, çalışmamızdaki hastalarda literatürde de belirtildiği gibi AGV'ye skabiyes, genital herpes, molluskum contagiozum, tinea inguinalis ve vajinal kandidiyazis de eşlik etmekteydi. AGV lezyonları olan 109 hastada serolojik sonuçların değerlendirildiği 2017 yılında yayımlanan Aktaş ve ark.nın çalışmasında, anti-HIV ve VDRL hastaların tamamında negatif bulunurken, bir hastada HbsAg, bir hastada anti-HCV pozitifliği saptanmıştır.¹³ Bu çalışmada, anti-HBs pozitifliği %25,6 ora-

nında bulunmuş, bizim çalışmamızda da benzer oranlarda (%25,8) saptanmıştır.¹³ Kaymak ve ark.nın çalışmasında ise anti-HBsAg düşük bulunmuştur.¹⁴ Bizim çalışmamızdaki, Aktaş ve ark.nın çalışmasında ortaya çıkan orana benzer şekilde çıkan yüksek anti-HbsAg oranı, 2001 sonrası çıkan hepatit b aşılama programı etkilerinin 2004 yılından sonra çıkması ile açıklanabilir.¹³

Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında ise HBsAg pozitiflik oranının %4, anti-HBs pozitiflik oranının %32, anti-HCV pozitiflik oranının %0,9 olduğu saptanmış ve HBsAg pozitifliğinin yaşla arttığı vurgulanmıştır.²⁶ Çalışmamızda, hasta grubumuz görece riskli olmasına karşın, HBsAg ve anti-HCV pozitiflik oranları toplumda beklenenden düşük bulunmuştur. Bu sonuç, dermatoloji polikliniğinde gördüğümüz hasta grubumuzun yaş ortalamasının, Türkiye genelinde geniş hasta popülasyonunu kapsayan saha çalışmalarına kıyasla daha düşük olması ve/veya hasta grubumuzun sağlık hizmetlerine ve aşılama programlarına erişimin iyi olduğu bir bölgede yaşıyor olmaları ile açıklanabilir.

Birçok çalışmada, diyabet gibi sistemik hastalıkların, HIV gibi enfeksiyonların ve malignitelerin sebep olduğu immüsupresyon ile AGV arasındaki yakın ilişki vurgulanmıştır.^{6,7,10} Epidermise yerleşen HPV, viremi yapmadığı için enfeksiyonun kontrolünde hücrel bağışıklık humoral bağışıklığa göre daha etkilidir.⁷ Cinsel yol ile bulaşan ve latent olan HPV'nin immüsupresyon sonucu aktif faza geçtiği düşünülür ve özellikle hücrel immünitinin etkilendiği durumlarda, HPV'nin daha büyük, multifokal ve displastik lezyonlar oluşturma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda da hastaların %33,5'inde aralarında immüsupresyona yol açan diyabet, maligniteler ve solid organ transplantasyonun da bulunduğu sistemik komorbiditeler bulunmaktaydı. Bu hastalardan 25'i (%7,6) ise immüsupresif ilaç kullanmaktaydı. Displazi ve neoplazi saptanan 8 hastanın 5'inde immüsupresyona yol açan ek komorbid hastalık tespit edilmişti. Yetmiş iki yaşında SHK sebebiyle eksitus olan hastada komorbid hastalık olarak Tip 2 diabetes mellitus, 42 yaşında vulvar SHK geliştiren ve takibinde eksitus olan hastada ise MDS vardı. Bizim çalışmamızdaki literatürle de uyumlu bu sonuçlar değerlendirildiğinde, immün-

supresyona sebep olabilecek sistemik komorbiditesi ve ilaç kullanım ihtiyacı olan bireylerin ülkemizde rutin olarak HPV için aşılama gerekliliği tartışılabilir.

AGV hastalarının yaklaşık %30'unda spontan regresyon görülebileceği gibi lezyonlar boyut olarak büyüyüp daha geniş alanlara yayılabilir veya malign transformasyon gerçekleşebilir. Bu riskler sebebiyle tedaviye erken dönemde başlanması önerilmektedir.²¹ HPV'ye karşı etkili bir antiviral ilaç henüz geliştirilemediği için %100 etkili bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Kriyoterapi, elektrokoterizasyon, cerrahi eksizyon, podofilin, imiquimod, sinekateşinler, interferon-alfa sıklıkla uygulanan tedavi yöntemleridir. Bu yöntemlerin başarı şansı kişiden kişiye göre değişebilir, tedavi direnci ve nüksler izlenebilir.²⁷ Erdem ve Özarmağan'ın çalışmalarında, 80 hastanın %58,8'inin daha önce AGV nedeni ile tedavi aldığı, %41,2'sinin ise tedavi almamış olduğu belirtilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamızda da Erdem ve Özarmağan'ın çalışmasındaki oranlara benzer şekilde hastaların %64,4'ünün daha önce AGV nedeni ile hiç tedavi almamışken, hastaların %35,6'sı ise kriyoterapi, koterizasyon, cerrahi eksizyon, topikal imiquimod tedavilerini tekil veya kombinasyon hâlinde aldığını bildirmiştir.²⁰ Çalışmamızdaki hastaların %81,5'ine kriyoterapi, %3,3'üne koterizasyon uygulanmış, 2 (%0,6) hastanın lezyonu ise cerrahi olarak eksize edilmiştir. Üç (%0,9) hastada topikal imiquimod, 2 (%0,6) hastada ise intralezyonel interferon-alfa tedavisi tercih edilmiştir. Hastaların %13,1'ine ise bu tedaviler kombinasyon şemaları şeklinde uygulanmıştır. Bir yıllık düzenli tedavinin sonucunda 244 (%74,2) hastada gözle görünür olarak verruka lezyonu kalmamış ve "klirens" olarak değerlendirilmiştir. Dokuz (%2,7) hastada tedavilere direnç gözlenirken, 3 (%0,9) hastada kısmi cevap gözlenmiştir. Yetmiş bir (%21,6) hastada ise tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde anogenital bölgede verruka rekürrensi tespit edilmiştir. İki hastamız ise takipleri sırasında eksitus olmuştur.

Avrupa'da anogenital siğillerin tedavisine yönelik yayınlanan kılavuzlarda; topikal imiquimod tedavisinde %35-68 oranında klirens, %6-26 oranında nüks, kriyoterapi tedavisinde ise %44-75 oranında klirens, %21-42 oranında nüks izlendiği bildirilmiştir. Tedavi

yöntemleri içerisinde en yüksek klirens oranına sahip cerrahi eksizyonda bile %20-30 nüks oranları bildirilmiştir.²⁴⁻²⁸ Klirens oranlarını artırmak ve rekürrensleri önleyebilmek için destrüktif, immünomodülatör ve cerrahi tedavilerin kişiselleştirilmiş kombinasyon şemaları şeklinde planlanması ve aşılama oranlarının artırılması tüm kılavuzların ortak önerisidir.^{28,29}

Çalışmamızda, hastaların yaklaşık %30'luk bir kısmı polikliniğimize jinekoloji, üroloji ve genel cerrahi gibi diğer bölümlerden yönlendirilmiştir. Eksternal AGV lezyonları sebebiyle ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar ise vajinal, servikal, üretral veya anal tutulum varlığının araştırılması ile ilgili bölümlere konsülte edilmiştir. Bazı olgularda tanı ve takip aşamalarında patolojik inceleme gerekliliği görülmüştür. Bu akış, bize hastalığın birçok bölümün iş birliği içinde olduğu multidisipliner yaklaşımla yönetilmesi gerekliliğini göstermektedir. Klinik olarak net tanı konulamayan, tedaviye dirençli veya malignite şüphesi taşıyan lezyonlarda histolojik inceleme önerilmektedir.³ Çalışmamızda, 27 (%8,2) hastanın genital lezyonlarından histopatolojik inceleme yapılma gereksinimi duyulmuştur. Çetiner ve ark.nın vulvar bölgede lezyonu olan 94 hastanın histopatolojik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında, lezyonların 57'sinin benign, 22'sinin premalign, 15'inin ise malign özellik taşıdığı saptamışlardır. Elli yedi benign lezyonun 11'inin verruka, premalign lezyonların tümü HPV ile ilişkili vulvar intraepitelyal neoplazi, malign lezyonların 9'unun ise SHK patolojisine sahip olduğu, HPV ilişkili hastalıkların histopatolojik inceleme gerektiren vulvar lezyonların önemli bir kısmını oluşturduğu vurgulanmıştır.^{30,31} Çalışmamızdaki hastaların 19'unda (%5,8) koilositoz ve papillomatözün izlendiği verruka ile uyumlu patolojik bulgulara rastlanırken, 3 hastada displazi, 5 hastada skuamöz hücreli neoplazi tespit edilmiştir. Bu oranlar, AGV'nin yönetiminde sadece tedavinin yeterli olmadığını, ayırıcı tanı ve yakın takiplerinin dikkatli yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KISITLILIKLAR

Çalışmamız, kliniğimizin 6 yıllık kayıtlarına dayalı olması sebebiyle erişkin hastalara dair geniş örneklem büyüklüğüne sahip olmasına karşın, 18 yaş altı hasta popülasyona dair verileri içermemektedir.

Çalışmanın retrospektif yapısının sonucu olarak, hastaların sigara kullanımları, medeni durumları, cinsel davranışları, Hepatit B ve HPV aşılama durumları ile bilgilere tüm hastaların dosyasında ulaşamadığından, bu değişkenler ile AGV ilişkisi incelenememiştir. Çalışmamız sadece dermatoloji kliniğindeki takip verilerini içermektedir. Jinekoloji, üroloji, genel cerrahi ile AGV'nin tanı ve tedavisinde görev yapan diğer tüm kliniklerin verileri birlikte değerlendirildiğinde AGV'nin epidemiyolojik boyutunun ve etkilerinin daha net ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak toplumun AGV hakkında bilgilendirilmesi, riski grupların aşılması, zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, multidisipliner yaklaşım ve yakın takip ile servikal, vulvar, anal SHK'ler gibi komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin belirgin ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Ülkemizin de yer aldığı çok uluslu, çok merkezli, geniş popülasyonlu çalışmaların yapılması AGV'nin güncel epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, hastalık ile ilgili uygulamaların iyileştirilmesine katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Şeniz Duygulu, Işıl Göğem İmren; **Tasarım:** Işıl Göğem İmren, Şule Gökşin; **Denetleme/Danışmanlık:** Şule Gökşin, Neşe Çallı Demirkan, Şeniz Duygulu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sevilay Ertürk, Neşe Çallı Demirkan, Işıl Göğem İmren; **Analiz ve/veya Yorum:** Işıl Göğem İmren, Şule Gökşin; **Kaynak Taraması:** Sevilay Ertürk, Işıl Göğem İmren, Şule Gökşin; **Ma-kalenin Yazımı:** Işıl Göğem İmren, Sevilay Ertürk; **Eleştirel İnceleme:** Şule Gökşin, Şeniz Duygulu.

KAYNAKLAR

1. Kimbauer R, Lenz P. Human papillomaviruses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. London: Saunders; 2018. p.1383-99.
2. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80-5. [PubMed]
3. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14-26. [Crossref] [PubMed]
4. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:58-74. [Crossref] [PubMed]
5. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol*. 2021;96(1):1-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses*. 2017;9(8):229. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Gökşin Ş, İmren IG, Demirkan N, Duygulu Ş. Disseminated verrucae in a patient with rheumatoid arthritis: Abatacept effect on immunologic defense mechanism. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14119. [Crossref] [PubMed]
8. Salah E. Impact of multiple extragenital warts on quality of life in immunocompetent Egyptian adults: a comparative cross-sectional study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:289-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Veasey JV, Framil VM, Nadal SR, Marta AC, Lellis RF. Genital warts: comparing clinical findings to dermatoscopic aspects, in vivo reflectance confocal features and histopathologic exam. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):137-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13:39. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Ozgul N, Tuncer M, Abacioglu M, Gultekin M. Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2397-400. [PubMed]
12. Ünal E, Gönül M, Çakmak S, Yalçınkaya İyidal A, Kılıç A, Gül Ü, et al. Serological test results of sexually transmitted diseases in patients with condyloma acuminata. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(4):286-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Aktaş H, Ertuğrul G, Benli AR. Genital siğilli hastalarda cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklara ait serolojik test sonuçları: retrospektif bir değerlendirme [Serological profile of other sexually transmitted diseases in patients with condyloma acuminata: a retrospective view]. *Arch Clin Exp Med*. 2017;2(1):15-7. [Crossref]
14. Kaymak Y, Yüksel N, Ekşioglu M. Coincidence of condyloma acuminata with other sexually transmitted diseases. *Turk Derm*. 2004;38:48-53. [Link]
15. Yılmaz B, Hat BN, Yürekli Y, Oskay Ü. Genç erişkinlerin human papilloma virüs (HPV) ve HPV aşısına ilişkin bilgi ve görüşleri: kesitsel bir çalışma [Knowledge and attitude of young adults on HPV infection and HPV vaccine: a cross-sectional study]. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;7(2):138-48. [Crossref]
16. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-25. [Crossref] [PubMed]
17. Adeli M, Moghaddam-Banaem L, Shahali S. Sexual dysfunction in women with genital warts: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):516. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Nia MH, Rahmanian F, Ghahartars M, Janghorban R. Sexual function and sexual quality of life in men with genital warts: a cross-sectional study. *Reprod Health*. 2022;19(1):102. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Qi SZ, Wang SM, Shi JF, Wang QQ, Chen XS, Sun LJ, Liu A, Zhang N, Jiang N, Siva P, Xu XL, Qiao YL. Human papillomavirus-related psychosocial impact of patients with genital warts in China: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:739. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Erdem Y, Özarmağan G. Genital siğilli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi [Evaluation of the quality of life in patients with genital warts]. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50(1):21-4. [Crossref]
21. Kaya İslamoğlu ZG, Ünal M, Özaslan M, Akyürek M, Sarı N. Çoklu ekstras genital siğillerin dermatoloji yaşam kalitesi üzerine etkisi: kesitsel bir çalışma [The effect of multiple extragenital warts on dermatology quality of life: a cross-sectional study]. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*. 2019;29(2):64-8. [Crossref]
22. Joly E, Desmoulin A, Tran PL, Derancourt C, Bertolotti A. Quality and consistency of clinical practice guidelines for the local management of anogenital warts: a systematic review using AGREE II score and RIGHT checklist. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):e505-e7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Das S, Yemul V, Deshmukh R. Incidence and association of HIV and other STDs in 200 persons belonging to a high risk group in central Mumbai. *Venerology*. 1998;11(1):19-23. [PubMed]
24. Kowo M, Nzoume Nsope Mengang JM, Simeni Njonjou SR, Kouotou EA, Atangana PJA, Ankouane Andoulo F. Giant anogenital tumor of Buschke-Löwenstein in a patient living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):116. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Ghys PD, Diallo MO, Ettiégne-Traoré V, Yeboué KM, Gnaoré E, Lorougnon F, Kalé K, et al. Genital ulcers associated with human immunodeficiency virus-related immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Ivory Coast. *J Infect Dis*. 1995;172(5):1371-4. [Crossref] [PubMed]
26. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi [The changing viral hepatitis epidemiology in our country]. *Ankem Derg*. 2013;27(2):128-34. [Link]
27. Simonart T, de Maertelaer V. Systemic treatments for cutaneous warts: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(1):72-7. [Crossref] [PubMed]
28. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):e263-70. [Crossref] [PubMed]
29. Nygård S, Nygård M, Orumaa M, Hansen BT. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against anogenital warts: a registry-based study of 2.2 million individuals. *Vaccine*. 2023;41(37):5469-76. Erratum in: *Vaccine*. 2023. [Crossref] [PubMed]
30. Solmaz Hasdemir P. Vulvanın benign hastalıklarının tanı ve tedavisi [Diagnosis and management of the benign diseases of vulva]. *Dicle Med J*. 2019;46(4):889-95. [Crossref]
31. Çetiner H, Kır G, Sakallı M, Karateke A. Zeynep Kamil Hastanesinde 2000-2006 yılları arasında tanı almış vulvar neoplaziler ve preneoplastik lezyonların dökümü [All vulvar neoplasms and preneoplastic lesions which were diagnosed in Zeynep Kamil Hospital between 2000-2006 year]. *Marmara Med J*. 2007;20(3):161-6. [Link]