

## KONDİLOMA AKÜMİNATA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Dr. Banu Kumbak Aygün, Dr. Hüsnu Çelik, Dr. Burçin Kavak, Dr. Bilgin Gürateş

### ÖZET

Kondiloma aküminata diğer adıyla genital siğiller, gelişmiş ülkelerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biri olup prevalansı giderek artmaktadır. Genital siğillerin etkeni human papillomavirus (HPV)'dür ve viral aktivite enfekte kişinin immün durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Olguların %20 kadarında spontan regresyon gözlenebilmektedir. Tedavi modaliteleri topikal sitotoksik (bi/triklorasetik asit, podofilin, podofilotoksin, 5-fluorourasil, yeşil çay ekstresi catechinler), immünoterapötik (imiquimod, interferon, Candida/kabakulak antijeni, BCG, oral inosiplex) ve ablatif/destrüktif cerrahi (kriyoterapi, lazer, elektrokoterizasyon, cerrahi eksizyon) yöntemler olarak sınıflandırılabilir. Birçok tedavi yöntemi olduğundan hangi yöntemin kullanılacağına karar verirken lezyonun büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve eşlik eden durumlar (immünsupresyon, gebelik gibi) kadar hekimin ve hastanın tercihi de belirleyici olmaktadır. Oldukça geniş olan tedavi yöntemleri spektrumu içinde gerçekte hiçbir yöntem diğerlerine üstün değildir, ve tüm tedavi modaliteleri için değişik oranlarda nüks bildirilmiştir, oran %30-70 olarak verilmektedir. Genital HPV enfeksiyonlarının henüz radikal bir tedavisinin olmaması ve serviks kanseri ile olan ilişkisi nedeniyle önleyici stratejiler önem kazanmaktadır. Bunlardan birisi olan yeni aşı tedavileri ile enfeksiyonun engellenerek hastalığın insidansının azalacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kondiloma aküminata, genital siğiller, human papillomavirus (HPV), tedavi

### ABSTRACT

Condylomata acuminata, genital warts, are a common sexually transmitted disease in developed countries and its prevalence is increasing with time. Human papillomavirus (HPV) is the cause of genital warts and the viral activity depends on the immune status of the infected individual. Spontaneous regression of warts is seen in up to 20% of the cases. Various treatment modalities have been described which can be separated into topical cytotoxic (bi/trichloroacetic acid, podophyllin, podophyllotoxin, 5-fluorouracil, green tea catechins), immunomodulatory (imiquimod, interferon, Candida or mumps antigen, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), oral inosiplex) and ablative/destructive surgery (cryotherapy, laser, electrocauterization, surgical excision). Multiple treatment approaches exist for the management of genital warts, therefore treatment method decisions are based upon the number, size, extent and location of warts, co-existing medical conditions (e.g. immunodeficiency, pregnancy), and patient and physician preferences as well. Among such a large spectrum of treatment alternatives, no one therapeutic modality is superior to others and various recurrence rates have been reported for all of the methods, ranging between 30-70%. As there is currently no cure for HPV infection and a causal role for HPV infections in cervical cancer has been documented, preventive measures are increasingly important. New vaccine therapy for prevention of infection promise to reduce the incidence of disease.

**Key Words:** condylomata acuminata, genital warts, human papillomavirus (HPV), treatment

Geliş tarihi: 08/02/2010

Kabul tarihi: 18/02/2010

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ELAZIĞ

İletişim: Dr. Hüsnu Çelik

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ELAZIĞ

Tel: 0424 233 35 55-2123

E-posta: drhusnucelik@gmail.com

## Giriş

Milattan önce 1. yüzyılda Condylomata Acuminata adıyla Roma'da tarif edilen genital siğiller, gelişmiş ülkelerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biri olup prevalansı giderek artmaktadır (1). Seksüel aktif olan 15-49 yaş grubunda genital siğillerin %1 oranında görüldüğü ifade edilmektedir (2). Kondiloma aküminata herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte yirmili yaşlardaki genç popülasyonda muhtemelen seksüel aktivitenin daha fazla olmasına bağlı olarak daha sık görülmektedir. En sık geçiş yolu seksüel temastır fakat seksüel olmayan yollar ile de geçebilmektedir (3,4). Doğum sırasında anneden bebeğe vertikal geçiş, ellerde veya vücudun diğer bölgelerindeki verrukaların otoinokülasyonu, bakıcılardan yakın temas sonucu bulaşma, yüzme havuzları, kontamine yüzey ya da objelerden bulaşma asexüel geçiş yollarına örneklerdir.

### Kondiloma Aküminata Etkeni ve Klinik Bulguları

Kondiloma aküminata, diğer adıyla genital siğillerin etkeni human papillomavirus (HPV)'dür. HPV insanlarda benign siğillerden malign neoplazilere kadar geniş bir hastalık spektrumuna yol açmaktadır; lezyonun lokalizasyonu, hastanın immün sistemi ve HPV tipi belirleyici olmaktadır. Viral aktivite enfekte kişinin immün durumuna ve cevabına göre değişiklik göstermektedir. HPV'nin 120'den fazla tipi tespit edilmiş olup, 35'den fazla tipinin alt genital bölge skuamöz epitelinde ve mukozal bölgelerde enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir (5). Özellikle HPV tip 6 ve 11 başta olmak üzere 42, 44 ve 55 kondiloma aküminata'ya neden olmaktadır. HPV tip 16, 18, 31, 33, 34, 35, 45 ve 59'un etken olduğu durumlarda displazi ve malign transformasyon ile karşılaşılabilir (6). Kişilerin muhtemelen aynı anda HPV'nin birçok tipi ile enfekte olduğu ileri sürülmüştür (7).

HPV enfeksiyonları latent, subklinik ve klinik olarak 3'e ayrılmaktadır. *Latent enfeksiyonda* sitolojik anormallik ve klinik belirtiler yoktur, ancak moleküler biyolojik tekniklerle gösterilebilir. *Subklinik enfeksiyon* kolposkop ya da mikroskop ile patolojinin gösterildiği, muayenenin normal olduğu enfeksiyondur. *Klinik enfeksiyonda* gözle görülür lezyonlar mevcuttur (8). Konvansiyonel tedaviler klinik olarak mevcut olan lezyonları ortadan kaldırmaya yönelik olup la-

tent enfeksiyon devam edebilmekte, bulaşma ve kar-sinogenez için tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle sistemik tedavi yöntemlerinin virüsü daha etkin bir şekilde kontrol altına alabileceği ileri sürülmektedir.

Genital siğiller yüksek oranda bulaşıcı olan fakat benign karakterde epitelyal lezyonlardır. Dev kondiloma veya Buschke-Lowenstein tümörü adı verilen formu ise, derin infiltrasyon ile karakterize, lokal bir malign tümör davranışı eğilimi olan formudur (9). Tip 6 ve 11 ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan dev kondiloma aküminata olgularında malign transformasyon oranı %56 olarak bildirilmiştir (10). Bu lezyonlar benign histolojik karaktere sahip olmakla birlikte, lokal olarak agresif yapıda malign davranışlı kitleler şeklinde gözlenmektedir. Yüksek nüks oranı ve malign transformasyonun da gözlenebildiği bu olgularda geniş lokal eksizyon önerilmektedir. Genital organlar, perianal bölge, inguinal kıvrımlar kondiloma aküminata lezyonlarının en sık gözlemlendiği lokalizasyonlar olup tanı lezyonların klinik görüntüsü ile koyulmaktadır. Fizik muayenede genital siğiller, yumuşak, pembemsi ve sesil kitleler ya da düz veya kabarıklık yüzeyli, deriden hafif kabarıklık pigmente lezyonlar veya da klasik karnabahar benzeri lezyonlar şeklinde görülebilmektedir. Lezyonlar sessil ya da pediküllü, izole veya kümelenmiş halde bulunabilirler. Genital siğiller HIV pozitif olgularda hızlı büyüme gösterir, olağan dışı boyutlara ulaşabilir, mukozaları tutabilir ve yüksek oranda neoplastik transformasyon gösterebilmektedir (11).

Kondiloma aküminata ayırıcı tanısında, kondilomata lata (sifilis), keratozis, epidermal nevus, skuamöz hücreli karsinom sayılabilir. Ayrıca genital siğil tepit edilen hastalarda diğer seksüel geçişli hastalıklar açısından da uyanık olunmalı ve mümkün ise taranmalıdır.

### Kondiloma Aküminata Tedavisi

Kondiloma aküminata olgularının %20 kadarında spontan regresyon gözlenebilmektedir. Mevcut tedavi yöntemleri semptom ve bulguları ortadan kaldırmaya yöneliktir. Kondiloma aküminata olgularında tedavi modaliteleri topikal sitotoksik, immünoterapötik ve ablatif/destrüktif cerrahi yöntemler olmak üzere 3 başlıkta sınıflandırılabilir. Bir başka gruplama ise sitodestruktif yöntemler (cerrahi eksizyon, kriyoterapi, elektrokoterizasyon, bi/triklorasetik asit, po-

dofilin ve lazer) ve immünoterapi olarak yöntemleri 2 kısımda incelemektedir (12).

Topikal sitotoksik ajanlar içerisinde en sık kullanılanlar *bi/triklorasetik asit*, *podofilin*, *podofilotoksin* ve *5-florourasil*'dir (13).

*Podofilin*, en iyi bilinen ve en yaygın olarak kullanılan topikal ajan olup hücreleri mitozda durdurarak doku nekrozuna yol açan bitkisel bir bileşiktir (13). Likit parafin veya benzoin eriyiği içerisinde %5-25 konsantrasyonlarında kullanılabilir. *Podofilotoksin* ise *podofilin*'in aktif içeriği olup daha pürifiye halidir, yan etkilerinin *podofilin*'e göre daha az olduğu ifade edilmektedir (7,14). Dolayısıyla klinik ortamda topikal uygulamanın yapıldığı *podofilin* karşı topikal *podofilotoksin* %0.5 solüsyonu ya da %0.15 kremi hastaların kendi kendilerine uygulayabilmesi nedeniyle avantajlıdır. Yapılan bir çalışmada dört haftalık topikal *podofilin* %25 tedavisi ile (haftada 1 kez uygulama) lezyonların tamamen kaybolduğu fakat 12 hafta sonunda relaps oranının %26 olduğu bildirilmiştir (14). *Podofilin* %5-25, *podofilotoksin* %0.5 solüsyon ya da %0.15 krem, *bi/triklorasetik asit* (TCA %85) ile topikal tedaviler sonrası nüks oranı %30-65 olarak verilmektedir (1). *Podofilotoksin* %0.5 solüsyon ya da %0.15 krem günde 2 kez haftanın 3 günü uygulanır, toplam 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir (7). *Podofilin/Podofilotoksin* ile topikal tedavi yan etkileri yanma, ağrı, erozyon, kaşıntı ve enflamasyon olup hafif-orta düzeyde rahatsızlık vermektedir. TCA %85 ile topikal tedavi esnasında ve sonrasında ise yanma, ülserasyon ve kalıcı skar oluşumu görülebilmektedir. Bir başka topikal ajan olan *5-florourasil* (*5-FU*), antiproliferatif etkisinden dolayı %5'lik pomadları ile kondiloma aküminata tedavisinde yer almaktadır. Bu pomadlarla 3-7 günlük topikal tedavi sonrası 1-1.5 ay içerisinde lezyonlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir (15). Topikal uygulamada *5-FU*'nun lidokain (ağrıyı azaltmak için) ve epinefrin (vazokonstriksiyon yaparak lokal etkinliğini artırmak için) ile kombine edilmesi tedavinin etkinliğini artıracaktır.

Son zamanlarda bir başka topikal ajan olarak *yeşil çay ekstresi catechinlerin* (*Polyphenon E*®) kondiloma aküminata olgularında kullanımı bildirilmiştir (16,17). Yeşil çay yaprağından elde edilen, polifenolik bir bitki metaboliti olan *catechinlerin* antioksidatif, antiviral, immünotimulatuar, antienflamatuvar, antiproliferatif ve antikanserijenik etkilerinin olduğu ifa-

de edilmektedir (16,17). Bir başka çalışmada *yeşil çay ekstresi sinecatechinlerin* %10-15'lik pomadlarının anogenital siğillerin tedavisindeki etkinliği araştırılmış, günde 3 defa uygulama ile 16 hafta sonunda başarılı sonuçlar elde edilmiş, bu maddenin anogenital siğillerin tedavisinde etkin ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (18). Bu ekstrenin topikal uygulaması ile oluşabilecek yan etkilerin sadece hafif-orta düzeyde lokal reaksiyonlar olduğu, bu reaksiyonların da kısa süreli olduğu, ilaç kullanılırken tedavisiz günlere ihtiyaç olmadığı, hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve pomadın yıkanmasına gerek olmadığı belirtilmektedir (16).

İmmünsuprese hastalarda persistan klinik enfeksiyon sıklığının fazla olması kondiloma aküminata'nun immünite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19). Immünoterapötik ajanlardan birisi olan *Imiquimod*, immün cevabı regüle eden, sitokinleri (interferon-alfa, IL-1, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF, G-CSF) uyaran, düşük molekül ağırlıklı sentetik bir bileşik olup %5'lik topikal kremleri HPV enfeksiyonlarında ilk olarak 1997'de kullanılmaya başlamıştır (7,20,21). Doğal ve kazanılmış hücrel immunitiyi uyarak antiviral ve antitümoral etkinlik göstermektedir ve birçok benign ve malign dermatolojik hastalıkta da başarıyla kullanılmaktadır (22-24). Bir çalışmada haftada üç kez topikal *imiquimod* uygulaması ile hastaların yarısında lezyonların tamamen kaybolduğu, fakat 6 ayın sonunda %27 oranında relaps gözlemlendiği bildirilmiştir (25). Yine de *imiquimod* ile kondiloma aküminata tedavisinde rekürrens diğer tedavilere göre daha az olduğu ileri sürülmektedir (8). Ayrıca HPV'ye bağlı subklinik enfeksiyonların tedavisi ancak immün sistemin aktivasyonu ile mümkündür. *Imiquimod* 1.5 ve 2 yaşındaki iki çocuk hastada kondiloma aküminata tedavisinde günaşırı topikal uygulanmış ve 2-3 hafta gibi kısa bir sürede dramatik yanıt alınmıştır (12). *Imiquimod*, evde kullanım kolaylığı, ağrısız olması, rekürrens az olması ve hızlı yanıt alınması nedeniyle ağrılı ve agresif tedavilere tercih edilebilecek bir ilaç olup çocuk hastalarda da kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur (12). Yöntemin maliyetli olması bir dezavantaj olmasına rağmen hastaların kendi kendilerine uygulayabilmesi önemli bir avantajdır. Uygulama şekli olarak, %5'lik *imiquimod* (Aldara®) pomadın en az 4 hafta tercihen 16 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanmasının optimum olduğu, haftada 3 kez uygu-

lamanın her gün uygulama ile aynı etkinlikte olduğu ve daha az lokal cilt reaksiyonlarına yol açtığı ifade edilmiştir (26). Uygulama gece yatarken yapılmalı ve sabah sabun ve su ile yıkanmalıdır. Hafif-orta dereceli enflamasyon, eritem, erozyon, soyulma, kaşıntı ve yanma yan etkilerindedir. *İmiquimod* uygulaması ile vitiligo benzeri depigmentasyon olgusu bildirilmiştir (27).

İmmünoterapötikler grubundan *interferon* ile de başarılı sonuçlar bildirilmiş, özellikle cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanıldığında nüksü %19'dan %6'ya indirdiği ileri sürülmüştür (28). Lezyona *interferon-alfa* enjeksiyonu ise nüks ya da diğer tedavilere dirençli genital siğil olgularında başarıyla uygulandığı ileri sürülen bir tedavi yöntemidir (29). Uygulama haftada iki enjeksiyon şeklinde toplam 8 hafta devam etmiştir. Bir başka intralezyonel enjeksiyon uygulaması *Candida* ya da *kabakulak antijeni* ile yapılmış bir tür immünoterapi olup multiple (>5) ya da büyük (>1 cm) siğillerin mevcudiyetinde ilk basamak tedavi olarak uygulanması önerilmiştir (30).

İmmünoterapötik yöntemlerden birisi de topikal *BCG* (*bacillus Calumette-Guerin*) uygulaması olup lokal immün cevabın uyarılması esasına dayanmaktadır (31).

Bir başka çalışmada konvansiyonel tedavilere dirençli servikal kondiloma aküminata olgularında oral *inosiplex* tedavisinin etkinliği araştırılmış, üç ay süresince günde 50 mg/kg oral tedavi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (32). *Inosiplex* immünomodülatuar bir ajan olup viral hastalıklarda (HSV, İnfluenza, HPV, Hepatit A ve B, HIV) terapötik etkinliği araştırılmaktadır. Özellikle ulaşılması zor bölgelerde lokalize, uzun süredir mevcut olan ve tedaviye dirençli olgularda sistemik *inosiplex* kullanımının iyi bir tedavi seçeneği olduğu savunulmaktadır (32). Ayrıca bu sistemik ajan ile birlikte konvansiyonel tedavi yöntemleri kombine edildiğinde etkinliğin arttığı ifade edilmiş ve dirençli olgularda bu uygulama önerilmiştir (32).

Ablasyon tedavilerinden birisi olan *kriyoterapi*, lezyonların yaygın olmadığı olgularda önerilen bir yöntemdir. *Kriyoterapi* ile tedavide dondurulmuş lezyonun çevresinde 1-2 mm halo olması ve bu nedenle *kriyoterapi*'nin 30 saniye sürdürülmesi önerilmektedir (7). Yine *kriyoterapi* uygulamasına her 2-3 haftada bir lezyonlar tamamen kaybolana ya da toplam 3 kez

uygulamaya kadar devam edilmesi önerilmektedir (7). *Kriyoterapi* topikal uygulamalarla sık sık kombine edilmektedir, *kriyoterapi*'nin *podofilotoksin* ile kombinasyonu İngiltere'de en sık kullanılan tedavi modalitelerindedir (7). Diğer bir ablasyon yöntemi olan *Lazer* ile tedavi özellikle vaginal lezyonlarda önerilen bir yöntemdir, fakat özel eğitim ve pahalı donanım gerektirmesi dezavantajlarıdır. *Kriyoterapi* ve *lazer* yöntemleri ile *elektrokoterizasyona* göre iki kat daha fazla oranda nüks bildirilmiştir (33). Bir olgu sunumunda gebeliğin üçüncü trimesterinde multiple kondilomları olan bir hastada *lazer* ile lezyonların başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir (34). *Elektrokoterizasyon* sık kullanılan bir ablasyon yöntemidir, bazen uygulama esnasında lokal anestezi ihtiyacı olabilmektedir. Kondiloma aküminata tedavisinde *cerrahi eksizyon* altın standarttır. Makas veya elektrokoter eksizyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi seansları lezyonlar tamamen temizleninceye kadar 4 haftada bir tekrarlanmalı ve sonrasında 6 ay boyunca hastanın 6-8 hafta aralarla kontrolleri yapılmalıdır.

Topikal *imiquimod*, *podofilin* ve *kriyoterapi* ile tedavi başarısızlığı olan, çok sayıda genital kondiloma aküminata lezyonu mevcut bir hastada alternatif bir tedavi yöntemi olarak *fotodinamik tedavi* uygulanmış ve lezyonların tamamen gerilediği bildirilmiştir (35).

Kondiloma aküminata tedavisinde birçok tedavi metodu olmasına rağmen hangi yöntemin kullanılacağına karar verirken lezyonun büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve eşlik eden durumlar (immünsupresyon, gebelik gibi) kadar hekimin ve hastanın tercihi de belirleyici olmaktadır. Bir çalışmada çapı 2cm'den büyük olan lezyonlarda *cerrahi tedavi* tercih edilirken, daha küçük boyutta ve yaygın yerleşimli olgularda *podofilin* %25 ile topikal tedavi uygulanması önerilmiştir (13).

Kondiloma aküminata'nın oldukça geniş olan tedavi yöntemleri spektrumu içinde gerçekte hiçbir yöntem diğerlerine üstün değildir, ve tüm tedavi modaliteleri için değişik oranlarda nüks bildirilmiş olup olguların %30-70'inde nüksler gözlenmektedir (36). HPV enfeksiyonu için günümüzde henüz kürden bahsedilememektedir. Dolayısıyla bu en eski ve günümüzde hala çözümlenememiş problemlerden biri olan genital siğillerden kurtulmak için HPV aşısı programlarına açıkça ihtiyaç vardır. Ayrıca kondiloma aküminata'nın, enfekte kişinin hayat kalitesini de kö-

tü yönde etkileyen, psikolojik, sosyal ve seksüel yönleri olan, hem kişi hem de sağlık sistemi için maliyetli olan bir hastalık olması nedeniyle de bu hastalıktan korunmak amacıyla cinsel aktif olan kadın ve erkeklerde aşı gibi önleyici yöntemler araştırılmaktadır. Aşılar değerlendirildiğinde HPV'ye karşı geliştirilen iki aşından birisi olan kuadriyalan aşı HPV-16 ve HPV-18'den başka HPV-6 ve HPV-11'e karşı da koruyucu olup, bu iki HPV tipi kondiloma aküminata olgularının %95'inden sorumludur (37). Kuadriyalan aşının bu HPV tipleri ile oluşan genital siğillere karşı %99 koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (38). Dolayısıyla HPV için aşı kullanımında genital siğillere karşı da koruyuculuk göz önüne alındığında kuadriyalan HPV aşısı tercih sebebi olacaktır. Enfekte kişilere de aşının uygulanabileceği ifade edilmektedir. Dolayısıyla HPV aşısı tedavi ve korunma amacıyla kullanılabilir (39,40). Kuadriyalan aşı uygulaması 0, 2 ve 6. aylarda 3 doz şeklinde olup, rapel dozlara ihtiyaç konusunda henüz net bilgi yoktur.

## SONUÇ

Sonuç olarak, kondiloma aküminata'nın tedavisinde birçok seçenek mevcut olup bu yöntemler içerisinde hastanın kendisinin uygulayabildiği tedavi yöntemleri ilk basamak olarak uygun olgularda tercih sebebi olmaktadır. Tedavi yönteminin seçiminde lezyonun lokalizasyonu, genişliği, sayısı, yaygınlığı, ek medikal durumlar (immünsupresyon, gebelik gibi) ile hekimin ve hastanın tercihleri etkili olmaktadır. Topikal ajanlar küçük boyutlu lezyonlarda etkin olmakta, geniş lezyonlarda ise cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Fakat bütün bu tedavi modaliteleri hem tam rezolüsyon hem de nüksü önlemek noktasında henüz optimalden uzaktır, bu nedenle tedavi yöntemlerinin kombinasyonları da uygulanabilmektedir. Örneğin *triklorasetik asit* veya *podofilin* %25 ile monoterapi uygulanması durumunda siğillerin kaybolmasına kadar geçen süre, *kriyoterapi* ile kombine tedavi uygulamasına göre daha uzun sürmüştür, persistan siğiller daha fazla gözlenmiştir (41). Genital HPV enfeksiyonlarının henüz radikal bir tedavisinin olmaması ve serviks kanseri ile olan ilişkisi nedeniyle önleyici stratejiler önem kazanmakta olup yeni aşı tedavileri ile enfeksiyonun engellenerek hastalığın insidansının azalacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Oriel JD. Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 1971;47(1):1-13.
2. Ghaemmaghami F, Nazari Z, Mehrdad N. Female genital warts. Asian Pac J Cancer Prev 2007;8(3):339-347.
3. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. J Am Acad Dermatol 2000;43:S18-26.
4. Hornor G. Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not? J Pediatr Health Care 2004;18(4):165-170.
5. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27.
6. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancer. Appl Pathol 1987;5(1):19-24.
7. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res 2006;4(4):273-293.
8. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003;189:S3-11.
9. Buschke A, Lowenstein L. Uber carcinomahnliche condylomata acuminata des penis. Klin Wochenschr 1925; 4:1726-1728.
10. Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, Wanebo HJ. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. Analysis of 42 cases. Dis Colon Rectum 1994;37(9):950-957.
11. Byars RW, Poole GV, Barber WH. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. Am Surg 2001;67(5):469-472.
12. Tuncel AA, Erbagci Z. Dramatic response of the topical imiquimod treatment in genital warts: two children cases. Turkderm 2006; 40:142-144.
13. Yagci G, Kaymakcioglu N, Akar A ve ark. Anogenital bölge kondilomata aküminata olgularında tedavi yaklaşımları. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 29-33.
14. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR et al.; Perstop Pharma Genital Warts Clinical Trial Group. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. Sex Transm Infect 2003;79(4):270-275.
15. Pareek S. Treatment of condyloma acuminatum with 5% 5-fluorouracil. Br J Vener Dis 1979;55(1):65-66.
16. Gross G, Polyphenon E. A new topical therapy for condylomata acuminata. Hautarzt 2008;59(1):31-35.
17. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. Am J Obstet Gynecol 2009;200(3):233.e1-7.

18. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1371-1379.
19. Majewski S, Pniewski T, Malejczyk M, Jablonska S. Imiquimod is highly effective for extensive, hyperproliferative condyloma in children. *Pediatr Dermatol* 2003;20(5):440-442.
20. Edwards L, Ferenczy A, Eron L et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134(1):25-30.
21. Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol* 2007;157:52-55.
22. Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999;58(2):375-390.
23. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1026-1031.
24. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis* 2003;30(2):124-128.
25. Garland SM. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(2):85-89.
26. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008;35(4):346-351.
27. Senel E, Seckin D. Imiquimod-induced vitiligo-like depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(6):423.
28. Schonfeld A, Nitke S, Schattner A et al. Intramuscular human interferon-beta injections in treatment of condylomata acuminata. *Lancet* 1984;1(8385):1038-1042.
29. Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *JAMA* 1988;259(4):533-538.
30. Johnson SM, Roberson PK, Horn TD. Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens: a novel immunotherapy for warts. *Arch Dermatol* 2001;137(4):451-455.
31. Metaweia B, El-Nashar AR, Kamel I, Kassem W, Shamloul R. Application of viable bacille Calmette-Guérin topically as a potential therapeutic modality in condylomata acuminata: a placebo-controlled study. *Urology* 2005;65(2):247-250.
32. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala C, Rigopoulos D. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2006;113(9):1088-1091.
33. Billingham RP, Isler JT, Kimmins MH, Nelson JM, Schweitzer J, Murphy MM. The diagnosis and management of common anorectal disorders. *Curr Probl Surg* 2004;41(7):586-645.
34. Malfetano JH, Marin AC, Malfetano JH Jr. Laser treatment of condylomata acuminata in pregnancy. *J Reprod Med* 1981;26(11):574-576.
35. Kacerovska D, Pizinger K, Kumpova M, Cetkovska P. Genital warts treated by photodynamic therapy. *Skinmed* 2007;6(6):295-297.
36. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997;102:28-37.
37. Bornstein J. The HPV vaccines-which to prefer? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:345-350.
38. Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. *J Fam Pract* 2007;56:S1-S5, C1.
39. Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(3):381-389.
40. Reinis M. Technology evaluation: HPV vaccine (quadrivalent), Aventis Pasteur MSD/CSL. *Curr Opin Mol Ther* 2004;6(2):206-211.
41. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007;18(6):365-368.