

HPV ve erkek cinsel sağlığı

HPV and men's sexual health

Mesut Cilli¹

Öz

Human papilloma virüs (HPV), dünyada en sık görülen cinsel yol ile bulaşan enfeksiyon (CYBE) etkenidir. HPV, genital bölgede kondiloma akuminatum adı verilen siğillere, prekanseröz ve kanseröz lezyonlara yol açabilir. Onkojenik bir virüs olan HPV'nin serviks kanseri ile birlikteliğinin %100 olması ve daha önceki prevalans çalışmalarının genellikle kadınlar üzerinde yapılmış olması erkeklerdeki HPV enfeksiyonunu geri planda bırakmıştır. Son yıllarda erkeklerin dâhil edildiği prevalans çalışmalarının artması, penil intraepitelyal neoplazi (PIN)'li hastalarla %70–100 ve penis kanseriyle %50 oranında olan birlikteliği, penil uretral meatusta ve nadiren uretrada görülmesi, birkaç çalışmada prostat kanseri ile ilişkilendirilmesi ve erkek infertilitesine yol açması sebebiyle erkek cinsel sağlığı açısından bilinmesi ve önem verilmesi gereken bir virüstür. Bu derleme erkeklerde görülen HPV enfeksiyonlarının güncel tanı, tedavi ve korunma yollarını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Anahtar Kelimeler: human papilloma virus, genital siğil, erkek

ABSTRACT

Human papilloma virus (HPV) is the most common sexually transmitted infection (STI) agent in the world. HPV can cause genital warts called condyloma acuminatum as well as precancerous and cancerous lesions. The 100% association of HPV, an oncogenic virus, with cervical cancer, and the fact that previous prevalence studies were generally conducted on women, left HPV infection in men in the background. Because of the increase in prevalence studies including men and the association of patients with penile intraepithelial neoplasia (PIN) at a rate of 70–100% and those with penile cancer at a rate of 50%; in addition since it is seen in the penile urethral meatus and rarely in the urethra and associated with prostate cancer in several studies; leading to male infertility, it is a virus that should be known and given importance in terms of male sexual health. This review aimed to evaluate the current diagnosis, treatment and prevention methods of HPV infections in men.

Keywords: human papilloma virus, genital wart, male

Giriş

Human papilloma virüs (HPV), sadece insanlarda enfeksiyona yol açan bir DNA virüsüdür.^[1] Mukokutanöz epitelotropik özellik gösteren HPV, genellikle hiçbir lezyona yol açmadan viral klirens uğrasa da daha az oranda vücut derisinde ve mukozalarda siğillere yol açar ve onkojenik potansiyeli sebebiyle bu bölgelerde prekanseröz ve kanseröz lezyonlara yol açabilir. Genital bölge ve mukozalardaki lezyonun adı kondiloma akuminatumdur. Yaklaşık 200 HPV tipi tanımlanmıştır ve en az 40 tanesi genital bölgeyi enfekte eder ve bunları yüksek riskli onkojenik tipler (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) ve düşük riskli onkojenik tipler (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) olarak ikiye ayırabiliriz.^[1,2] HPV, penis,

skrotum, pubik bölgede, nadiren uretra, çok nadiren mesanede, serviks, vajina, vulvada, perianal bölge, anal kanal ve çok nadiren rektumda, nazal kavite, paranazal sinüs, orofaringeal bölgede, larinkste, nadiren trakeobronşial mukozada ve konjonktivada siğillere, intraepitelyal neoplazilere, invazif neoplazilere yol açabilir. Düşük riskli onkojenik tipler inspeksiyonla görülen genital siğillere yol açar ve genital siğillerin %90'ının etkeni HPV tip 6 (daha sık) ve 11'dir. Yüksek riskli onkojenik virüslerin etkeni olduğu lezyonlar inspeksiyonla görülmeyen prekanseröz ve kanseröz lezyonlara ya da inspeksiyonda görülen invazif kanserlere yol açarlar ve en sık görülen yüksek riskli onkojenik tipler HPV tip 16 (daha sık) ve 18'dir. Düşük riskli onkojenik tiplerin sebep olduğu genital siğiller aynı zamanda yüksek riskli onkojenik tiplerlede koenfekte olabilir.

Hatay Reyhanlı Devlet Hastanesi, Üroloji Bölümü, Hatay, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Mesut Cilli

Yenişehir, 222. Sk. No: 58 31500, 31500 Reyhanlı/hatay 31500 Hatay - Türkiye

Tel: +90 326 413 10 49

E-mail: drmesutcilli@hotmail.com

Geliş/ Received: 30.10.2022

Kabul/ Accepted: 08.11.2022

HPV PREVALANSI

Dünyada en sık görülen cinsel yol ile bulaşan enfeksiyon (CYBE) etkeni olan HPV'nin küresel prevalansı %9–13 arasında olduğu belirtilirken yeni çalışmalar ile bu oranın daha fazla olduğu görülmüştür.^[3] Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) göre

18–59 yaşları arasında yetişkinlerde genital HPV prevalansı %42,5 iken erkeklerde %45,2 ve kadınlarda %39,9 olduğu görülmektedir.^[4] On altı çalışmanın ve 18106 kişinin dâhil edildiği erkeklerde HPV prevalansını araştıran bir meta-analizde HPV prevalansı %49, yüksek riskli HPV prevalansı %35 olarak bulunmuştur.^[5] Erkeklerde altı anogenital bölgeden HPV için örneklemelerin yapıldığı 463 erkeğin katıldığı kesitsel bir çalışmada en sık penil shaft ve prepisyumda ve azalan sıklıkta, glans, koronal sulkus, skrotum, perianal alan, anal kanal, uretra ve semenden alınan örneklerde HPV tespit edilmiştir.^[6] Yirmi çalışmanın ve 2906 hastanın dâhil edildiği, bir meta-analizde semende HPV prevalansı araştırılmış, genel popülasyonda %8,2, infertil erkeklerde %20,9, pozitif HPV partneri olan erkeklerde %42,3, genital siğili olan erkeklerde %58,8 olarak bulunmuştur.^[7]

PATOGENEZ

HPV, L1 (%95) ve L2 (%5) proteinlerinden oluşan zarfsız bir kapsidi olan ve çift sarmallı dairesel DNA'ya sahip olan bir virüstür. HPV DNA'sında bulunan E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, L1, L2 genleri keratinositler farklılaştıkça ekspres edilir ve bu genlerin ürünleri olan proteinler sentezlenir.

HPV, deri veya mukoza epitelini hedefler ve bazal epitel hücre tabakası, HPV'nin replike olabilmesi için şarttır. Bazal tabakadaki hücreler, sürekli bölünen ve suprabazal bölgeler için bir hücre rezervuarı sağlayan kök hücrelerden oluşur. Virüs mikroabrazyonlar aracılığıyla epitelin bazal tabaka hücrelerine ulaşır ve bazal tabaka hücrelerindeki heparin sülfat ve/veya laminin 5 reseptörleri ile HPV yüzeyinde bulunan L1 kapsid proteini etkileşime girer. Bu etkileşimle ve epitel yüzeyindeki furin enzimi sayesinde, kapsitte L2 proteinini daha da açığa çıkaran konformasyonel değişiklikler oluşur. Endositoz yolu ile virüs bazal keratinosit içine girer ve endozomlar içinde bulunur. Endozomlar lizozomlar ile birleşir ve düşük pH'nın etkisi ile L1 kapsid proteinleri yıkıma uğrar ve oluşan L2/DNA kompleksi ya direkt endozamlar aracılığıyla ya da endozamların endoplazmik retikuluma bağlanmasıyla epitel hücresinin nükleusuna taşınır. HPV DNA'sı, enfekte olmuş hücrelerin nükleusun da kapalı dairesel bir episomi şeklinde replike olur. Bazen HPV DNA'sı enfekte olmuş hücrelerin nükleusunda epitel hücresinin kromozomuna entegre olabilir ve bu durum HPV'nin persiste etmesine sebep olur. Bazal epitelyal hücrelerin keratinositlere farklılaştığı ve epitelin yüzeyine ilerlediği bu süreçte HPV DNA kopya sayısı artar ve diğer hücrelere aktarılır. Bazal tabakadaki bir hücrenin HPV ile enfekte olması hücre başına yaklaşık 20–100 arası ekstra kromozomal viral DNA

kopyası üretimi ile sonuçlanır. Epitel hücreleri tarafından üretilen sirküler DNA'lar ve kapsidler bir araya gelerek virüsleri oluşturur ve fizyolojik olarak ömürlerini tamamlayıp dökülen epitelyal hücreler aracılığıyla HPV'ler etrafa dağılır.^[8,9]

E1, E2, E4, E5, E6, E7 genlerinden sentezlenen proteinler HPV'nin replikasyonunda ve epitel hücrelerinin transformasyonunda rol alır. Normal enfekte olmamış epitelde, hücreler bazal tabakayı terk ederken hücre döngüsünden çıkar, bölünme yeteneği önce azalır sonra kaybolur ve bu genellikle suprabazal hücrelerde çekirdek kaybıyla sonuçlanır. Enfekte hücreler bazal tabakayı terk ederken, hücre döngüsünde aktif kalırlar ve bu durum enfekte epitelin tüm katmanları boyunca çekirdeklerin karakteristik bir şekilde tutulmasına yol açar.^[9] Böylece epitel hücrelerinde proliferasyon artar ve siğiller oluşur. E2 gen proteinleri HPV'nin replikasyonunun ve HPV gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir. Ayrıca E2 gen proteinleri, HPV ile enfekte hücrelerde apoptozu artırır ve E6, E7 gen protein sentezini kısmen inhibe eder.^[10]

Yüksek riskli HPV tiplerindeki E6 ve E7 gen ürünleri onkoprotein olarak adlandırılmakta ve düşük riskli HPV tiplerindeki E6 ve E7 gen ürünlerinden daha etkin ve baskındırlar. E6 genin kodladığı viral proteinler epitel hücresinin tümör baskılayıcı proteini olan p53 proteininin yıkımına neden olmakta, E7 genin kodladığı viral proteinler ise bir diğer tümör baskılayıcı protein olan retinoblastoma benzeri proteine (RB proteini) bağlanarak inaktif hale getirmektedir. Bu durum hücre proliferasyonunun artmasına, kontrolsüz çoğalmaya ve malign progresyon riskinin artmasına neden olur. HPV DNA'sının insan DNA'sına entegrasyonu olsa da olmasa da E6, E7 gen proteinlerinin sentezi gerçekleşir. HPV DNA'sının insan DNA'sına entegrasyonu eğer E2 gen bölgesinden olursa burada kırılmaya neden olur ve bu kırılma E2 gen proteininin kaybına ve E6, E7 viral onkogenlerin protein sentezinde artışa yol açar ve bu da prekanseröz lezyonlara ya da maligniteye yol açabilir.^[10] Bu virüsler özellikle HPV-16, E6 ve E7 onkoproteinleri ile interferon sentezini baskılar ve kendine immünitesi baskılanmış bir mikroçevre oluşturur.^[11]

HPV enfeksiyonunun displaziye ve invazif karsinoma ilerlemesindeki mekanizmaları özetlersek; 1) Yüksek riskli HPV ile enfekte olmak (E6, E7 genleri E2'ye göre daha aktiftir) 2) HPV enfeksiyonunun persiste olması ve kansere yol açan hücresel değişikliklerin birikmesi (E6 ve E7 protein seviyesinin artması) 3) Viral DNA'nın insan DNA'sına entegre olması (kırılmaya meyilli olan kırılğan bölgelere entegre olur) 4) Hastanın immün sisteminin durumu.^[12–14]

HPV VE KANSER

En sık görülen yüksek riskli onkogenik tip HPV 16'dır ve HPV'nin yol açtığı en sık kanser tipi skuamöz hücreli karsinomdur. HPV'ye bağlı malign transformasyon özellikle belli bölgelerde olmaktadır. Bu bölgeler skuamöz epitelin kolumnar (glandüler) epitele dönüştüğü servikste (endoserviks ile ektoerviks arasındaki geçiş zonu) ve anüste (anal kanalın 2/3 proksimali ile 1/3 distalinin arasındaki geçiş zonu) ayrıca skuamöz epitelin lenfoepitele (waldayer halkası ve özellikle tonsillerin yüzeyindeki skuamöz epitelin, kriptlerde lenfoepitele dönüştüğü yerler) dönüştüğü yerlerdir. Yüksek riskli HPV tipleri özellikle bu bölgelerde skuamöz hücreli karsinoma in situ'ya (CİS) veya skuamöz hücreli karsinoma yolu açabilir.

Dünyadaki kanserlerin %4,5'i, kadın kanserlerinin %8,6'ı (serviks %100, anüs %88, vajina %78, vulva %24,9, orofarenks %29), erkek kanserlerinin %0,8'i (anüs %88, penis %50, orofarenks %31) HPV ile ilişkilendirilmiştir. Dünyada yılda 60.000 erkek HPV'ye bağlı kanser olsa bile HPV bulaşının kansere eşdeğer olmadığı ve HPV'nin nadiren kansere yol açtığı unutulmamalıdır.^[15,16]

HPV BULAŞI

HPV bulaşma yolu öncelikle ciltten cilde olan veya cilt ile mukoza arası olan temastır. Temas sonrası genital siğil meydana gelene kadar geçen inkübasyon süresi 2 hafta – 8 ay kadardır fakat genellikle 2–3 aylık bir süre sonrasında genital siğiller görülür.^[17] Genital siğiller için haftalar – aylar arası bir süre, atipik hücresel anormallikler için yıllar, kanser gelişimi için yaklaşık 10 yıllık bir süre geçmesi gerekir.

HPV'de bulaşma beş başlıkta incelenebilir;

- 1) Cinsel temas ile bulaşma
- 2) Dijital-genital bulaşma (Otoinokülasyon)
- 3) Anneden bebeğe dikey bulaşma
- 4) Nesnelere (fomit ile) bulaşma
- 5) İnhalasyonla bulaşma

1) Cinsel temas ile bulaşma: HPV'nin en sık bulaşma yolu cinsel temas ile bulaşmadır. En sık vajinal ve anal cinsel ilişki ile ayrıca oral ilişki ile yayılır hatta cinsel ilişki olmadan sadece cilt temasıyla da bulaşma olabilir. Cinsel aktif yetişkinlerin %80–90'nına HPV bulaşacaktır ve genellikle lezyon oluşmayacağı için çoğu bunun farkında olamayacaktır. Erkekler yaşamları boyunca %90'nın üzerinde, kadınlar ise %80'nin üzerinde HPV ile enfekte olmaktadır.^[18–20] Enfekte olmuş kişinin ne kadar süre bulaştırıcı

olduğunu tespit etmek mümkün değildir fakat en azından görünür genital siğil olduğu sürece bulaştırıcıdır diyebiliriz. Genital siğiller son derece bulaştırıcıdır ve cinsel partnere HPV bulaşma riski %64'tür.^[21] HPV ile enfekte olmuş bir kişinin genital siğilleri tedavi edildikten sonra bile, siğil olmasa bile başkalarına bulaştırabilir. Latent ve subklinik enfeksiyon gibi durumlar görülebildiğinden bunun nasıl veya ne zaman olacağını belirlemek zordur. Bu yüzden bir seks partnerinin HPV tanısı alması partnerine cinsel sadakatsizlik göstergesi değildir.^[22]

Yedi çalışma ve 752 heteroseksüel çiftin dâhil edildiği bir meta-analizde vajinal seks ile kadından erkeğe HPV bulaşma hızı tahmini 3,01 iken erkekten kadına HPV bulaşma hızı tahmini 1,6 olarak bulunmuştur.^[23] Erkeklerle seks yapan erkeklerde yapılan çalışmalarda penisten anüse HPV bulaşma olasılığının anüsten penise bulaşma olasılığından daha yüksek olduğu bulunmuştur.^[24]

Oral seks, oral HPV bulaşının sebeplerindedir ve baş boyun kanserleri içerisindeki orofarengeal kanserlerin %50–75'inin sebebi HPV'dir.^[25] Yapılan bir meta-analizde oral seksin, oral kanserler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^[26] HPV bulaşısıyla ilgili 34 heteroseksüel çift arasında yapılan bir çalışmada vajinal–oral geçişin, penil–oral geçişe göre daha fazla olduğu görülmüştür.^[27]

2) Dijital-genital bulaşma (Otoinokülasyon): Yapılan çalışmalarda genital siğili olan hastaların parmaklarında ve tırnaklarında bol miktarda HPV DNA tespit edilmiştir.^[28] Genital bölgeden parmaklara veya parmaklardan genital bölgeye nadiren bulaş olabilir fakat genital bölgeden parmaklara bulaş daha olası bir durumdur ve tüm bulaşmaların <%1'i bu şekilde olur.^[29,30]

3) Anneden bebeğe dikey bulaşma: Periconceptual bulaşma (teorik olarak oositin döllenenmesi sırasında veya döllenenmeden hemen sonra bulaş olabilir), doğum öncesi bulaşma (gebelik döneminde intrauterin bulaş; transplental geçiş) ve perinatal bulaşma (fetüsün doğum sırasında veya hemen sonrasında vajina ve serviks sıvıları ile temas etmesi) olabilir.^[31]

4) Nesnelere (fomit ile) bulaşma: Yüksek direnç ve persistans özelliği olan HPV, nazokomiyal bulaşma olasılığına sahiptir. Biyopsi forsepsi, kriyoprob uçları, vajinal ultrason problemlerinde HPV DNA'sı çalışılmış; dezenfeksiyon öncesi bakılan HPV DNA pozitiflik oranlarının, dezenfeksiyon sonrası azaldığı görülmüş ve mutlaka yüksek düzeyli dezenfeksiyon yapılması önerilmiştir.^[32,33] HPV alkol bazlı dezenfeksiyona (etanol ve izopropanol) dirençli, ancak hipoklorite ve yüksek konsantrasyonlarda perasetik asit-gümüş bazlı dezenfektana duyarlıdır.^[28] Kontamine

yüzeylerde tespit edilen virüslerin virülansına dair bir kanıt olmasa bile yüzeylere HPV kontaminasyonunu önlemek için dikkat etmek ve gerekli önlemleri almak gerekmektedir.^[32] Ayrıca iç ve dış anogenital yolun muayenesinde mutlaka eldivenlerin değiştirilmesi önerilmektedir.^[34]

Hiç cinsel ilişkiye girmeyenlerde HPV DNA'nın yüksek oranlarda tespit edilmesi cinsel ilişki dışında da bulaşı düşündürmüştür. Örneğin servikal skuamöz hücreli karsinom tanısı alan bir anne ile aynı kıyafet ve havluyu kullanan, cinsel ilişki öyküsü olmayan iki kızında genital siğillerin görülmesi nesnelere bulaşı akla getirmektedir.^[35] Ayrıca genital siğili olan hastaların iç çamaşırlarında HPV DNA'sı tespit edilmiştir.^[28] Fomitler yolu ile bulaşma genital dışı cilt siğilleri için önemli iken genital siğiller için önemi halen bilinmemektedir. İç çamaşırdaki, havluda ve banyo gibi yüzeylerde potansiyel olarak bulaştırıcı HPV DNA'lar tespit edilse de virülansı net olarak bilinmemektedir.^[35,36]

5) İnhalasyonla bulaşma: Lazer ve elektrokoter tedavisinde ortaya çıkan dumanda HPV DNA'sı tespit edilmiş fakat bunun inaktif viral DNA'mı yoksa canlı HPV'mi olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Cerrahi duman yoluyla yüksek riskli HPV bulaşması gerçekten mümkün olsa da, insanlarda enfeksiyon riski tartışmalıdır. Cerrahi duman potansiyel olarak bulaştırıcı HPV partikülleri içerdiğinden cerrahın mukozal membranları ve ameliyathane kontamine olabilmektedir ve cerrahın ellerinde ve nazofarinksinde daha yüksek bir prevalans söz konusudur. Bu yüzden lazer ve elektrokoter tedavisi sırasında dumanı uzaklaştırıcı sistemler (tedavi alanının 2–5 cm yakınında olmalı), maske, eldiven, önlük ve gözlük kullanılması ve odanın havalandırılması önerilmiştir. Yapılan iki meta-analizde cerraha HPV bulaş riskini azaltmak için en az N95 maske takılması önerilmektedir.^[37,38]

KLİNİK

HPV enfeksiyonu, immün sistemi normal olarak çalışan kişilerde herhangi bir lezyon oluşturmadan temizlenir. Enfekte olanların < %10'da siğiller görülür ve bu siğiller genellikle asemptomatiktir. HPV enfeksiyonunda klinik üç şekilde görülebilir;

1. Latent Enfeksiyon: Enfeksiyonların %50–70'ini oluşturur ve bu enfeksiyonda lezyon yoktur, virüs epidermindedir, virüs replikasyonu minimaldir ve bu yüzden bulaştırıcılık yok veya minimal düzeydedir.

2. Subklinik Enfeksiyon: Enfeksiyonların %15–20'den fazlasını oluşturur ve bu enfeksiyonda lezyon yoktur, virüs replikasyonu var ve bulaştırıcıdır.

3. Klinik Enfeksiyon: Enfeksiyonların %10'dan azını oluşturur ve bu enfeksiyonda lezyon ve virüs replikasyonu vardır ve bulaştırıcıdır. Bu üç enfeksiyon dönemleri arasında karşılıklı geçişler olabilir ve %90 oranında 1–2 yıl içinde viral klirens gider. Bu üç enfeksiyon az oranda viral persistans gösterir ve bu da yeni lezyon oluşumuna, prekanseröz veya kanseröz lezyonlara yol açar.^[10]

Genital siğiller aküminatöz (en sık), papüller, yassı görünümde olabilir ve bu lezyonlar teker teker, kümeler halinde veya plaklar halinde görülebilir. Lezyonlar ayrıca pediküülü veya pedikülsüz, keratinize veya non-keratinize olabilir. HPV'nin melanositlere olan etkisine göre ten renginde, beyaz, pembe, eritemli, kahverengi, morumsu, hiperpigmentli siğiller olabilir.^[39,40]

HPV'nin enfeksiyon geliştirmesinde belirleyici olan hastanın immün sistemidir. İmmün sistem kuvvetli ise HPV'nin lezyon oluşturma ihtimali azalır. Gebelikteki göreceli immünsupresyon (hücrel immünite azalır) nedeniyle, HIV ile enfekte olgularda (risk 10–15 kat fazla), organ transplantasyonlu hastalarda, kemoterapi alan kanser hastalarında, otoimmün hastalıklarda ve immün yetmezliğe neden olan genetik hastalıklarda genital siğiller hızlı büyüyebilir, dev boyutlara ulaşabilir, tedaviye dirençli olabilir ve yüksek oranda malign transformasyon gösterebilirler. Sigara içilmesi (risk beş kat fazla) ile bağışıklık sistemi baskılandığından viral klirens daha zor olmakta ve nüks olasılığı daha yüksek olmaktadır. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla %27 oranında artmış genital siğil gelişme riski vardır.^[41]

Genital siğiller genellikle benign lezyonlar olsa da, depresyon ve anksiyete gibi psikososyal sorunlara ve ağrı, kaşıntı, cinsel ilişkide veya genital tıraşta kanama gibi fiziksel rahatsızlıklara neden olabilirler.^[17]

TANI

Tanıda inspeksiyon, biyopsi, HPV Testi (PCR ile HPV DNA genotiplenmesi) seçenekleri bulunmaktadır. HPV'nin güvenilir serolojik testleri yoktur ve hücre kültürü tanıda kullanılmaz. İnspeksiyon tanı için yeterlidir fakat, pigmente, endüre, kanamalı, ülser, tedaviye dirençli, atipik yerleşimli siğillerden biyopsi alınmalı ve genital siğil tanısı doğrulanmalıdır. Ayırıcı tanıda normal cilt varyasyonlarına (1. Pearly penil papülleri [glans korona epitelinden gelişen, histopatolojisi anjiyomiyofibrom olan fizyolojik lezyonlar], 2. Fordyce benekleri [genişlemiş yağ bezleri], 3. Parafrenüler bezler [frenulumun her iki tarafındaki ektoptik yağ bezleri]), bulaşıcı veya enflamatuvar lezyonlara (1. Molluskum contagiosum, 2. Kondiloma lata [sekonder

sifiliz], 3. Liken planüs), benign veya malign neoplastik lezyonlara (1. Seboreik keratoz, 2. Bowen hastalığı, 3. Bowenoid papillozis, 4. Akrokordonlar [et beni], 5. Buschke-Lowenstein tümörü, 6. Pigmentli veya pigment-siz intraepitelyal neoplazi) dikkat edilmelidir.^[41]

PCR ile HPV DNA genotipleme en çok kullanılan ve en sensitif testtir. Lezyondan alınan biyopsi veya kazıntı materyali ya da lezyon yok iken alınan sürüntü örneği kullanılabilir. HPV testleri servikal kanser taraması yapılan 30 yaşından büyük kadınlar için tek başına veya pap smear testi ile birlikte önerilmektedir. Genital siğil tedavisine rehberlik etmeyeceğinden, masraflı testler olduğu için ve test sonuçları konfirme edilmediği için genital siğil tanısında HPV testleri önerilmemektedir. Ayrıca lezyonu olmayan riskli kadın ve erkeklerde CYBE taraması için önerilmemektedir.^[22] Bazı yazarlar erkeklerde malign dönüşüm riskini etkileyebilecek HPV tipini göstermek için HPV DNA testi önerse de rutin tanı için tavsiye edilmemektedir.^[40] HPV testleri viral nükleik asidi (DNA), bazıları ise mesajcı RNA (mRNA)'yı tespit eder ve bu testler genellikle 13–14 adet yüksek riskli onkojenik tipleri ve bazıları ise ek olarak 5–6 adet düşük riskli onkojenik tipleri tespit edebilir.^[22]

HPV testi erkeklerde genellikle prevalans çalışmalarında kullanılmaktadır. Dacron swabs veya sitobrush %0,9 NaCl izotonikle ıslatıldıktan sonra örnek alınmalıdır. Glans penis, koronal sulkus, penil shaft, prepisyum, skrotum, perianal alandan dacron swablar 360° çevrilerek ve bölgele- rin tüm yüzeylerinden geçilerek örnekleme yapılmalıdır. Uretradan örnek alırken bir kalsiyum alginat veya dakron uretral swab, uretral meatustan uretra içine doğru yaklaşık 2 cm kadar ilerletilir ve çıkarılırken 360° döndürülerek örnekleme yapılmalıdır. Genital bölge ve uretradan alınan swabların her biri ayrı ayrı tüplerine yerleştirilmeli ayrıca steril kaplara idrar ve ejakülat alınmalıdır.^[42]

HPV'li hastaların en az üçte birinde cinsel yolla bulaşan başka enfeksiyonlar olabileceğinden hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi gerekir.^[12]

TEDAVİ

HPV'nin eradikasyonu mümkün değildir bu yüzden tedavideki amaç HPV'nin eradikasyonu değil siğillerin tedavisidir. Genital siğiller tedavi edilmezse lezyonlar aynı kalabilir, büyüyebilir veya bazen gerileyebilir hatta kaybolabilir. Siğiller kendiliğinden kaybolabileceği için gözlem bir tedavi seçeneği olarak sunulsa da hastalar genellikle tedaviyi tercih etmektedirler.

Genellikle rekürrens görülür ve tedaviden sonra 3 aylık takiplerde rekürrens sıklığı %25–67 arasında değişmektedir.

^[43] Erkeklerde genital siğil nüks oranını araştıran, aynı yerde ve aynı HPV tipi ile oluşan lezyonların nüks kabul edildiği bir çalışmada ilk 6 aydaki ilk nüks oranları %44,3, sonraki 6 ayda ikinci nüks oranı %22,1 bulunmuş, ortalama 50,4 aylık takiplerde tekrarlayan atak sayısı 10'a kadar çıkabilmiştir.^[44] Çok odaklı lezyonların tek odaklı lezyonlara göre nüks riski üç kat daha fazladır.^[45] Nüksün sebepleri, tedavi sırasında gözden kaçan lezyonlar, subklinik ve/veya latent enfeksiyonların klinik enfeksiyona dönüşmesi ya da yeni bir maruziyet olabilir.

Genital bölge cilt siğillerinin tedavisi, hastanın uygulayabileceği tedavi seçenekleri, hekimin uygulayabileceği tedavi seçenekleri ve alternatif tedaviler olarak üçe ayrılabilir. Uygulanan topikal tedaviler halen ciltteyken partnerde iritasyona yol açabileceğinden cinsel ilişkiden kaçınılması gerektiği ve topikal uygulamaların kondom gibi bariyerlere zarar vererek etkinliğini azaltabileceği bilgisi hastaya verilmelidir.^[22]

HASTANIN UYGULAYABİLECEĞİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Podofilox (Podofilotoksin)

Podofilotoksin (%0,5), podofilinin içinde bulunan aktif maddedir. Enfekte hücrelerin bölünmesini metafaz aşamasında durdurarak antimitotik etki gösterir ve siğillerde doku nekrozuna yol açar. Solüsyon veya jel formları vardır, solüsyon pamuklu çubuk ile jel ise parmak ile sürülebileceğinden jel formunu uygulamak hasta için daha kolay olabilir. Tedavi alanı 10 cm²'yi ve uygulanan miktar günde 0,5 ml'yi geçmemelidir. Sonra kuruması beklenir ve işlem sonrası yıkamaya gerek yoktur.^[22,29] Fakat bazı çalışmalarda lokal yan etkileri en aza indirmek için 1–4 saat sonra yıkama önerilmektedir.^[40] Genital siğillere 3 gün boyunca günde iki kez uygulanmalı sonrasında 4 gün takip edilmelidir. Bu bir haftalık döngü, gerektiğinde dört siklus tekrar edilebilir. Lokal yanma, kaşıntı, ağrı, erezyon ve enflamasyon gibi yan etkiler görülebilir. Klirens oranları %45–94, rekürrens oranları %11–100 arasında değişmektedir.^[22,29,41]

İmikumod

İmikumod (%3,75 veya %5) interferon ve diğer sitokinlerin üretimini uyararak (interferon alfa (INF- α), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) seviyelerini artırarak) topikal aktif bağışıklığı artıran ve güçlü antiviral ve antitümör etki gösteren bir immünoterapi ajanıdır.^[22,29] İmikumod %5 krem 16 haftayı geçmeyecek şekilde, birer gün arayla haftada üç kez ve günde bir kez, yatmadan önce uygulanmalıdır.^[46] Tedaviye bu şekilde devam edilebileceği

gibi, 4–6 hafta sonrasında iyileşme olmazsa, günlük tedaviyi öneren yayımlarda vardır.^[41] İmikimod %3,75 krem her gece ve yatmadan önce bir kez uygulanmalı ve 8 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. İmikimod krem uygulandığı bölgede 6–10 saat kalmalıdır ve daha sonra sabun ve su ile yıkanmalıdır.^[22] Eritem, endurasyon, ülserasyon, erozyonlar ve veziküller gibi lokal enflamatuvar reaksiyonlar ve nadiren hipopigmentasyon görülebilecek yan etkilerdir.^[47] İmikimod %3,75 kremin etkinliği imikimod %5 kreme yakındır ve daha az oranda yan etki görülür.^[29] İmikimod %5 kremin klirens oranları %35–75, rekürrens oranları %6 civarında, imikimod %3,75 kremin klirens oranları %19–37, rekürrens oranları %15–19 civarında tespit edilmiştir.^[41]

Sinecatekin

Sinecatekin (%10 veya %15) merhem, yeşil çaydan elde edilen, etken maddesi katekin (polifenol) olan bir merhemdir. Antioksidan, antiviral ve antitümör özelliği olan bir immünoterapi ajanıdır.^[48] İnce bir tabaka şeklinde, parmak ile günde üç kez (her siğil için 0,5 cm'lik merhem) siğiller tamamen temizleninceye kadar uygulanmalıdır ve kullanım sonrası uygulama alanını yıkamaya gerek yoktur. On altı haftadan daha uzun süre devam edilmemelidir.^[41,49] Sinecatekin %15 merhem klirens oranları %40–81, rekürrens oranları %7–12 arasında değişmektedir.^[41]

HEKİMİN UYGULAYABİLECEĞİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kriyoterapi

Kriyoterapi, sıvı azot ile dokuların donmasını sağlar ve hücrelerde sitolize yol açarak siğilleri yok eder. Standart bir uygulama tekniği yoktur ve siğil temizlenene kadar genellikle haftalık aralıklarla uygulanır ve genellikle 4–5 seans yeterli olmaktadır. Her seansta her lezyona en fazla üç donma-çözülme döngüsü uygulanabilir ve siğillerin alanı genişse lokal anestezi uygulanabilir.^[50] Beklenen tedavi yanıtı; 1–2 saat içinde kabarma, 2–3 gün içinde kabuk oluşumu ve 7–10 gün içinde kabuğun dökülmesi şeklindedir. Uygulama sonrası ağrı, nekroz ve kabarma görülebilir ve genellikle skar dokusu oluşmaz. Ayrıca kalıcı hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyonda görülebilecek yan etkilerdendir.^[22,29] Klirens oranları %46–96, rekürrens oranları %18–39 arasında değişmektedir.^[41]

Trikloroasetik Asit (TCA) ve Bikloroasetik Asit (BCA)

TCA ve BCA (%80–90 ve %33–50) proteinlerde kimyasal koagülasyon yaparak koroziv etki gösterir ve siğillere etki

eder. Küçük aküminatöz veya papüler siğiller için haftada bir kez uygulanır ve keratinize olmuş büyük siğiller için önerilmez. Ucuna pamuk sarılı bir çubukla dikkatli bir şekilde sadece siğillere küçük bir miktar uygulanır, kurumasına izin verilir ve bu sürenin sonunda beyaz bir buzlanma gelişir. Hastalar 3–4 dakika içinde geçecek olan yoğun bir yanma ve ağrı hissedebilir. Ağrı süresi 30 dakikayı geçerse veya etraf dokuya bulaşma olursa TCA, %5 sodyum bikarbonat veya talk pudrasıyla nötralize edilmelidir. Optimal kullanımda, skar bırakmadan, yüzeysel bir ülser şeklinde iyileşir.^[22,50] Klirens oranları %70–100, rekürrens oranları %18–36 arasında değişmektedir.^[41]

Cerrahi Eksizyon

Makas ve bistüri ile yüzeysel insizyon yapılabilir ve az sayıda lezyon mevcut olduğunda, ekzofitik veya saplı siğiller için iyi bir seçenektir.^[50] Bu işlem sırasında üst dermis tabakasının altına inilmemelidir. Büyük ve keratinize siğiller üzerinde cerrahi eksizyonun daha etkili olduğu düşünülmektedir ve genellikle skar dokusu bırakarak iyileşir.^[29] Büyük siğillerin cerrahi eksizyonu makas, bistüri dışında elektrokoter ve lazer ile de yapılabilir. Cerrahi eksizyon ayrıca prekanseröz lezyonlar için hem tanısal patolojik değerlendirmeyi hem de tedaviyi sağlar. Genellikle lokal anestezi uygulanır ve subkutan infiltrasyon varsa lokal anesteziye kanamayı azaltmak için adrenalin eklenmesi özellikle peniste potansiyel nekroz riski nedeniyle tartışmalıdır.^[50] Klirens oranları %89–93, rekürrens oranları %18–65 arasında değişmektedir.^[41]

Elektrokoterizasyon

Elektrokoter cihazları yüksek frekanslı elektrik akımları ile termal etki oluşturarak etki ederler.

Koter kalemi siğile değdirilerek doku tahribatı oluşturulur ve oluşan kabuk bir küret ile ya da gazlı bezle uzaklaştırılır. Genellikle lokal anestezi uygulanır ve dermis tabakasına hasar vermemeye, derin yanıklara yol açmamaya dikkat edilmelidir.^[50] Tedavi sonrasında skar dokusu oluşumu, kalıcı hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon görülebilir. Elektrokoter dumanında bulaşma potansiyeli olan HPV DNA'sı bulunabileceğinden koruyucu önlemler alınmalıdır.^[37] Klirens oranları %35–94, rekürrens oranları %20–25 arasında değişmektedir.^[41]

Lazer

Lazer odaklanmış kızılötesi veya yakın kızılötesi ışık enerjisi kullanarak çok yüksek bir enerjinin küçük dokulara iletilmesini sağlar ve lezyonları buharlaştırır.^[50] Genellikle geniş genital siğil tutulum alanlarında ve kalın lezyonlarda

önerilmektedir ve lezyonların derinlemesine nüfuz edebileceğinden genellikle lokal anestezi gerekmektedir.^[29,41] Ağrı ve skar oluşumu görülebilecek yan etkilerdir. Özel ve maliyetli ekipman gerektirdiğinden daha az kullanılan bir tedavi seçeneğidir. CO₂ (karbondioksit) lazer, Nd (Neodymium): YAG lazer, Er (Erbium): YAG lazer, Ho (Holmium): YAG lazer, Diode lazer, PDL (pulsed dye lazer), Tm (Thulium): YAG lazer siğil tedavisinde kullanılmıştır.^[51-54] Genital bölge cilt siğillerinin tedavisinde Amerika CDC 2021 CYBE kılavuzu; CO₂ lazeri, Avrupa 2019 anogenital siğil kılavuzu CO₂ lazer ve Nd: YAG lazeri önermektedir.^[22,50] Lazer dumanında bulaşma potansiyeli olan HPV DNA'sı bulunabileceğinden koruyucu önlemler alınmalıdır.^[37] Klirens oranları %23–95, rekürrens oranları %2,5–77 arasında değişmektedir.^[41]

Alternatif Tedaviler

Alternatif tedaviler, yukarıda bahsettiğimiz tedaviler ile karşılaştırıldığında etkinlik ile ilgili verilerin daha az olduğu ya da etkin olan fakat daha fazla yan etkinin görülebileceği tedavi seçenekleridir. Önerilen alternatif tedaviler; ^[22,55,56]

1. Podofilin %10–25 reçine; Haftada bir kez pamuklu çubuk ile uygulanır, tedavi alanı 10 cm²'yi ve uygulanan miktar 0,5 ml'yi geçmemeli ve sonra kuruması beklenmeli, etraf doku vazelin ile korunmalı, 1–4 saat sonra yıkanmalı ve en fazla 4–6 hafta kullanılmalıdır.
2. İnterferon (intralezyonel); Bir seanstaki maksimum dozu 3 milyon IU olacak şekilde, siğil tabanına, INF- α veya INF- β , 3–7 gün aralıklarla, 3–12 seans uygulanabilir.
3. Sidofovir %1–3 (topikal); Beş gün boyunca günde bir defa uygulanır ve 1 hafta takip edilir. Bu siklus altı kez tekrar edilebilir.
4. Fotodinamik tedavi; Fotosensitizan bir madde olan aminolevulinik asitin (ALA) ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destruksiyonu yaratması esasına dayanır.

Tedavi Seçimi

Uygulanan tedavi seçeneklerinin birbirlerine üstünlükleri yoktur. Tedavi seçiminde, tedaviyi hastanın ya da hekimin uygulayacak olması, genital siğilin lokalizasyonu, sayısı, boyutu, keratinize olup olmaması, hastanın immün sisteminin durumu gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Ablatif teknikler hızlı etki başlangıcı, hızlı klirens sağladığından hızlıca virüs yükünün azaltılmasının gerektiği büyük, yaygın siğillerde tercih edilebilirler. Keratinize genital siğillerde ablatif teknikler, non-keratinize siğillerde topikal tedaviler tercih edilebilir.^[57]

Geleneksel ablatif tekniklerle (yani invazif tedavilerle; kriyoterapi, lazer, elektrokoterizasyon, cerrahi, BCA ve TCA) rekürrens oranları nispeten yüksektir, çünkü bu yöntemler çevre dokunun latent HPV enfeksiyonunu etkilemez sadece görünür siğilleri temizler. İmikimod ve sinekatekin gibi immünoterapiler çevre dokunun latent HPV enfeksiyonunu etkiler ve rekürrens oranları daha düşüktür. Geleneksel ablatif teknikler hızlı etki ettiğinden klirens oranları daha yüksek, immünoterapiler ise yavaş etki ettiğinden klirens oranları daha düşüktür.^[41]

Nüks sıklığını azaltmak için ya da yaygın ve dirençli lezyonların tedavisinde kombine tedaviler tercih edilmektedir. Hekimin uygulayabileceği ablatif teknikler ile hastanın uygulayabileceği tedaviler kombine edilebilir. Genital siğil sayısı 1–5 adet ise önce ablatif teknikler sonra immünoterapi, 5'ten fazla ise önce immünoterapi sonra ablatif teknikler önerilebilir.^[41] Genital bölge cilt siğillerinin tedavisinde 1. basamak tedaviler, hastanın uygulayabileceği veya hekimin uygulayabileceği tedavilerdir, 2. basamak tedaviler ise alternatif tedaviler veya kombinasyon tedavileridir.

Üriner Sistemde Kondiloma Aküminata

Üriner sistemde kondiloma aküminata eksternal uretral meatusta, nadiren distal uretrada, çok nadiren proksimal uretrada görülebilir ayrıca bazı olgu sunumunda mesane, ureter ve böbrekte de kondiloma aküminata tespit edilmiştir.^[58-62]

Uretradaki Siğiller İçin Önerilen Tedaviler

Genital siğili olan bir hastanın muayenesi sırasında uretral meatus muayenesi de yapılmalıdır. Uretra siğilleri en sık eksternal meatusta (%80), nadiren distal uretrada (özellikle fossa navikülariste), çok nadiren ise proksimal uretrada görülür. Daha büyük bir uretral meatus boyutu cinsel ilişki sırasında temas alanının artmasıyla bu bölgede enfeksiyon riskini artırır.^[63] Penis derisine HPV bulaştığında viral enfeksiyonun uretral retragrad yayılımı, mukozal immün sistem nedeniyle zordur.^[64] Genital bölgede siğilli olan hastalarda uretral kondiloma oranları %5'tir.^[65]

Uretral meatusta ve uretrada görülen siğiller, bu bölgelerde stenoza yol açma çekincesi yüzünden başarısız tedavi edilebilirler. Uretral meatustaki siğillerin tedavisinde sıvı nitrojen ile kriyoterapi, cerrahi, CO₂ lazer önerilir iken podofilox ve imikimod kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur.^[22,50]

Bazen distal uretrada bulunan siğiller çok nadiren proksimal uretraya ilerler.^[66] Mesane ve proksimal uretral kondiloma aküminata (prostatik uretrada) için potansiyel

mekanizmalar olarak immün sistemin baskılanmış olması, sistoskopi işlemi ve sonda takılması sorumlu tutulmaktadır.^[58,67]

Penis distalinde (glans, korona veya frenulum) veya uretral meatusta genital siğil varlığında uretra ve mesane içerisinde de siğiller olabileceğinden uretrosistoskopi planlanmalıdır.^[29,66,68] Önce uretral meatus siğili tedavi edilmeli sonra uretroskopi yapılmalıdır. Uretroskopi sırasında travmadan uzak durulmalı ve HPV daha proksimale taşınmamalıdır. Obstrüktif alt üriner sistem semptomları, dizüri, uretral akıntı gibi belirgin uretral semptomlar, hematurî, hematospermi varsa uretral meatus siğili tedavi edildikten sonra aynı seansta uretroskopi yapılabilir. Hiçbir semptomu yoksa otoinokülasyona yol açmamak için; önce glans veya uretral meatus siğili tedavi edilir ve lezyon iyileşene kadar beklenir sonra uretroskopi yapılabilir.^[29,65] Anterior uretrada az sayıda, küçük lezyonlar varsa eksternal uretral sfinkter geçilmemeli fakat çok sayıda lezyon varsa eksternal uretral sfinkter geçilebilir. Uretrada çok sayıda lezyon varsa veya proksimal uretrada papillomların varlığında mesane değerlendirilmelidir.

Literatürde intrauretral siğillerin tedavisinde çeşitli tedavi önerileri bulunmaktadır ve uzman derneklerinin bir tedavi kılavuzu yoktur. Önerilen tedaviler; CO₂ lazer, Nd: YAG lazer ve cerrahidir (transuretral rezeksiyon). Transuretral rezeksiyon veya koterizasyon prostatik uretradaki siğiller ve anterior uretranın geniş bölgelerindeki soliter siğilleri için kullanılabilir. Uretra darlığı riski sebebiyle uretranın yaygın siğillerinin tedavisinde önerilmemektedir.^[22,69-71] CO₂ lazer, sistoskop veya ureteroskopi kullanıma uygun değildir ve uretral meatusun hemen proksimalindeki siğillerde, uretral meatustan proksimale doğru ulaşabiliyorsa uygulanabilir.^[45,72,73] İntrauretral siğillerin lazerle tedavisinde endoskopik kullanıma uygun özellikle Nd: YAG lazer önerilmektedir ayrıca Ho: YAG lazer, Tm: YAG lazer de kullanılabilir.^[52,70,72,74] Transuretral rezeksiyon ile lazer karşılaştırıldığında lazer tedavisinin uretral darlık yapma insidansı daha düşük bulunmuştur.^[75]

İntrauretral siğillerin tedavisinde intrauretral 5-fluorourasil perfüzyon işlemi uygulanabilir fakat ağrıya ve irritatif semptomlara yol açan bir işlemdir. Lazer ablasyon ve elektrokoter işlemi sonrası nüks sıklığını azaltmak için veya yaygın pan-uretral siğilleri olan hastalarda elektrokoter veya lazer kullanmadan önce (elektrokoter veya lazer kullanımını azaltarak uretral darlık riskini azaltmak için) 5-fluorourasil perfüzyonu işlemi kullanılabilir.^[74,76-78]

İntrauretral siğil tedavisi sonrası kontrol uretroskopi önerilmiyor fakat çok sayıda intrauretral siğilin tedavisi sonrasında ve immün sistemi baskılanmış hastalarda kontrol uretroskopi önerilmektedir.

Ürolojik Tümörler ile HPV İlişkisi

HPV enfeksiyonu ve ürolojik kanserler arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır. HPV enfeksiyonu ile penis kanseri arasında güçlü bir ilişki varken prostat ve mesane kanseri ile zayıf bir ilişki bulunmuş, testis ve böbrek kanserleri ile bir ilişki bulunamamıştır. Prostat kanseri ile skuamöz farklılaşma gösteren mesane kanseri olan hastalarda HPV enfeksiyonunun akılda tutulması gerektiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerdeki metodolojik farklılıklar, kullanılan HPV DNA saptama yöntemindeki farklılıklar yüzünden ürolojik kanserler ile HPV arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır. HPV enfeksiyonunun ürolojik kanserlerdeki rolünü tam olarak ortaya koymak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.^[1,79,80]

Penis Kanseri HPV İlişkisi

Penil intraepitelyal neoplazi (PIN) (Queyrat eritropazisi, Bowen hastalığı, Bowenoid papillozis)'li hastaların %70–100'ünde HPV-DNA tespit edilmiştir.^[81] Bazı uzmanlar Queyrat eritropazisi, Bowen hastalığı, Bowenoid papillozis terimlerini kullanırken bazı uzmanlar PIN'yi kullanmaktadırlar. Queyrat eritropazisi; glans ve sünnet derisinin mukozal yüzeyinde karsinoma in situ, Bowen hastalığı; penis shaftı ve skrotumda karsinoma in situ ve Bowenoid papillozis ise; klinik olarak genital siğillere, histolojik olarak Bowen hastalığına benzeyen genellikle benign, nadiren malign olabilen lezyonlardır.

Penis kanserinde HPV majör risk faktörüdür. Penil skuamöz hücreli karsinomlu hastaların %22–72'sinde HPV-DNA pozitifdir.^[81] Penil skuamöz hücreli karsinomanın alt tiplerinden bazaloid karsinom, siğilimsi karsinom ve mikts (bazaloid-siğilimsi) karsinom yaygın olarak HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.^[21]

Prostat Kanseri ile HPV İlişkisi

HPV normal prostat dokusunda izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda seroepidemiolojik (prostat kanserli hastalarda anti-HPV antikorlarının varlığı araştırılmış) ve doku bazlı (biyopsi dokularında HPV DNA bakılmıştır) yöntemler kullanılmıştır.^[82,83] HPV genç erkeklerde, prostat kanseri ise yaşlı erkeklerde sık görüldüğünden HPV'nin akut enfeksiyon sırasında değil de yeniden aktifleştiği dönemlerde prostat kanserine yol açması beklenebilir. Bir çalışmada aynı tipte yüksek riskli HPV'ler, aynı hastalarda HPV pozitif prostat kanseri gelişmeden 1–11 yıl önce iyi huylu prostat dokularında tanımlanmıştır. Ayrıca yüksek riskli HPV'lerin enflamatuvar prostatite yol açarak prostat kanserine yol açabileceği belirtilmiştir.^[84]

Prostat kanseri ve HPV arasındaki ilişkiyi araştıran, 5546 prostat kanseri olgusunun dâhil edildiği, bir meta-analizde, HPV enfeksiyonu ile prostat kanseri arasında anlamlı bir pozitif ilişki (OR=1,281; p=0,026) olduğu, HPV'nin 65 yaş ve üstü hastalarda, prostat kanseri riskini önemli ölçüde artırabileceği (OR=3,564; p<0,001) belirtilmiştir.^[85] Enfeksiyöz ajanlarının prostat kanserindeki etkilerini araştıran bir derlemede 27 olgu kontrol çalışmasının 10'unda, prostat kanserlerinde yüksek riskli HPV DNA prevalansı, iyi huylu prostat hiperplazilerine göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bu 27 çalışmada 1678 prostat kanserinden 399'u HPV pozitif (%24) ve 1331 iyi huylu prostat hiperplazili hastadan 129'u HPV pozitif (%10) (p=0,001) bulunmuş ve yüksek riskli HPV'lerin prostat kanserinde nedensel bir role sahip olma olasılığının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.^[84]

Prostat kanserini önlemeye dayalı yapılan 616 prostat kanserli ve 616 benign prostat hiperplazili kişinin dâhil olduğu geniş bir prospektif çalışmada HPV seropozitifliği prostat kanseri riskiyle ilişkili bulunmamıştır.^[86] Ayrıca yapılan iki derlemeden birinde HPV ile prostat kanseri arasında ilişki olmadığı diğerinde zayıf bir ilişki olduğu belirtilmiştir.^[79,80] HPV ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla epidemiyolojik ve olgu kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Mesane Kanseri ile HPV İlişkisi

Mesane kanseri ile HPV ilişkisini araştıran çalışmalarda doku bazlı (parafinli mesane kanseri doku örneklerinden, mesane tümör dokusundan, sağlam mesane mukozasından, idrardan alınan örneklerde HPV DNA bakılmıştır) ve seroepidemiolojik (mesane kanserli hastalarda anti-HPV antikorlarının varlığı araştırılmış) yöntemler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri oranı %4,4–39 arasında değişmektedir.^[87,88] HPV DNA varlığı ile mesane kanseri arasında kesin bir ilişki kurulmasa da ürotelyal karsinomun skuamöz diferansiasyonunda (nörojenik mesanede, ürotelyal inverted papillomda, atipili inverted papillomda ve bilharzial mesanede) unutulmaması gerektiği belirtilmiştir.^[1,79,80]

On sekiz makalenin dâhil edildiği bir derlemede, HPV ve mesane kanserinin skuamöz hücreli alt tipinin gelişimi arasında net bir etiyolojik ilişki kurulamayacağı belirtilmiştir.^[89] Ocak 2022'de yapılan bir meta-analizde mesane kanseri olgularında HPV DNA prevalansı %14,3 olarak bulunmuştur ve nispeten yüksek prevalansına rağmen HPV ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir.^[90]

Otuz dokuz çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde HPV enfeksiyonu ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki

bulunabileceği belirtilmiş ve HPV DNA prevalansının %16 olduğu fakat bunun kullanılan yöntemlere göre değiştiği bildirilmiştir. HPV antikor düzeylerini inceleyen sadece yedi çalışma incelendiğinde HPV DNA prevalansı %32,4 olarak bulunmuştur.^[91] Mesane kanserli 2855 olgunun dâhil edildiği başka bir meta-analizde HPV DNA prevalansı %16,8 olarak bulunmuş ve HPV enfeksiyonunun mesane karsinogeninde rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[92] Temmuz 2022'de yapılan bir meta-analizde mesane kanseri olgularında HPV DNA toplam prevalansı %19 olarak bulunmuş ve HPV enfeksiyonunun skuamöz hücreli mesane kanserinde önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir. Olgu kontrol çalışmalarında HPV pozitif olgularda mesane kanseri riskinin daha yüksek olduğunu gösterilmiş (OR: 7,84; p<0,00001) ve HPV'nin mesane kanserinde etiyolojik bir rolünün olabileceği bildirilmiştir.^[93] Genel olarak HPV ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ve daha büyük olgu kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

HPV ile Erkek İnfertilitesi Arasındaki İlişki

Semen, HPV ile enfekte olabilir ve bu semende HPV testi yapılarak tespit edilebilir. Semendeki bu enfeksiyon ya pul pul dökülmüş üretral hücrelerden ya da baş bölgesinden sperme tutunan HPV ile olabilir ve bu ayırım floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ile yapılabilir.^[80,94] Yirmi çalışmanın ve 2906 hastanın dâhil edildiği, bir meta-analizde semende HPV prevalansı genel popülasyonda %8,2, infertil erkeklerde %20,9 olarak bulunmuştur.^[7] Enfekte olmuş ejakulatta FISH analizi ile sperm baş bölgesinin bir HPV DNA pozitifliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak nükleusa entegre olup olmadığı net olarak değerlendirilememiştir.^[95] Fakat sonraki çalışmalarda HPV'nin epitel hücrelerinden farklı olarak sperm içine girmediği netleşmiştir.^[94] HPV kapsid proteini L1 ile sperm sydecin-1 reseptörü etkileşime girer ve HPV, sperm başının ekvator bölgesine lokalize olur. Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) kullanılan geleneksel semen yıkama prosedürü sperme bağlı HPV'nin ayrılmasında etkisizdir. HPV DNA pozitif olan 12 infertil hastanın semen örnekleri ile ilgili yapılan bir çalışmada hiyalüronidaz enzimi ile yıkama yapılmış ve sperm ile HPV'nin ayrıldığı görülmüştür.^[96]

Mayıs 2020'de yayımlanan bir meta-analizde HPV'nin, sperm konsantrasyonu, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğu fakat sadece hareketliliğin azalmasının klinik öneminin olduğu belirtilmiş ve YÜT'nde düşük gebelik oranları ve artmış abortus oranları görülmüştür.^[97]

Mart 2021 yılındaki bir sistematik derlemede semendeki HPV enfeksiyonunun, seminal parametreleri etkilediği,

ASA (anti-sperm antikorlarının) gelişimini indüklediği ve özellikle sperm yüzeyinde viral DNA mevcut olduğunda erkek infertilitesine yol açtığı belirtilmiştir. Erkeklerde idiopatik infertilitede, astenozoospermide, ASA varlığında, HPV enfeksiyonu geçmişi veya devam eden HPV enfeksiyonu varsa seminal HPV'nin araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Öncelikle semende HPV testi yapılması gerektiği, negatif çıkarsa HPV'nin erkek infertilitesindeki rolünün göz ardı edilebileceği, pozitif ise sperme bağlı HPV-DNA'nın varlığını saptamak için FISH analizi yapılması önerilmiştir. FISH analizi negatif ise spontan gebelik ve YÜT düşünmek gerekir. FISH analizinin pozitif olduğu daha genç çiftlerde, danışmanlık ve HPV aşısı yapılmalı, 6 ay sonra FISH analizi tekrar edilmeli negatif ise spontan gebelik ve YÜT düşünülmesi, FISH analizi hâlâ pozitif ise ya tekrar aşı yapılmalı ya da strateji değişikliği yapılmalıdır. FISH analizinin pozitif olduğu daha yaşlı çiftlerde ise sperme bağlı olan HPV'leri ayırmak için modifiye bir sperm yıkama tekniği olan hiyalüronidaz ile yıkanmış spermelerin kullanıldığı YÜT'yi düşünmek gerektiği bildirilmiştir.^[94]

Sperm donörleri için birçok tarama yapılmasına rağmen semende HPV testi yapılmamaktadır. Birçok kadının bu yolla HPV ile enfekte olmasını önlemek için HPV testi rutin hale getirilmeli ve HPV DNA'sını semenden tespit etmek ve spermden ayırmak için güvenilir ve pratik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.^[98]

Korunma

HPV'den korunmak için aşı, sünnnet, kondom kullanımı gibi yöntemler bulunmaktadır. HPV enfeksiyonu teşhisi konduğunda, gonore, klamidya gibi başka CYBE'lere yakalanma riski %5–20 civarında olduğundan hastalara sadece HPV değil, diğer CYBE'lerden korunma yöntemleri hakkında da bilgiler verilmelidir.^[12]

1) **HPV aşısı:** HPV'den korunmada primer yöntem aşılamadır.^[2] Aşı ile indüklenen sistemik dolaşımdaki antikorlar, mukozalardan transüstasyon yoluyla ve travma yerinden eksüstasyon ile mukoza ve epitel üzerine salınarak HPV virüsüne tutunur ve genital bölgenin HPV enfeksiyonunu önler.^[99]

HPV enfeksiyonu sırasında skuamöz epitelden ve mukozalardan virüsler çok az oranda lenf nodlarına ve kapillere geçer ve bu yüzden düşük titrede nötralizan antikor oluşur (yaklaşık >60 IU/ml). Aşı ile L1 proteini intramusküler yani sistemik olarak verildiğinden yüksek oranda immün sistem hücreleri ile karşılaşma gerçekleşir ve yüksek titrede (4–90kat kadar daha fazla) nötralizan antikor oluşumu gerçekleşir (2değerlikli aşıda, HPV 16 için 5373 IU/ml, HPV 18 için 1599 IU/ml) (4değerlikli aşıda, HPV 16 için

1495 IU/ml, HPV 18 için 249 IU/ml).^[100] Aşı öncesi veya sonrası antikor testi önerilmemektedir.

Aşı, kapsül proteini L1 veya L1+L2 proteinlerini içerir ve virüs benzeri partiküller (VLP) şeklinde hazırlanmaktadır. Üç çeşit HPV aşısı vardır; iki değerli aşı (bivalent) (Cervarix) (HPV 16, 18'e karşı koruyucu), dört değerlikli aşı (kuadrivalan) (Gardasil) (HPV 16, 18, 11, 6'a karşı koruyucu) ve dokuz değerlikli aşı (9-valent) (Gardasil 9) (HPV 16, 18, 11, 6'ya ve 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruyucu).^[22]

Kızlar ve erkekler için 11–12 yaşlarda rutin olarak aşılama önerilmektedir (9–26yaş arası yapılabilir). Yirmi altı yaşından büyük herkese bu aşı önerilmemektedir. Fakat 27–45 yaş arasındaki tüm yetişkinler için kişinin yaşam tarzı konuşularak ve yeni bir seks partneri ile yeni bir HPV enfeksiyonu bulaşı olabileceği hastaya anlatılarak, hasta ve hekimin ortak klinik karar alması önerilir. Yeni HPV enfeksiyonu riski altında olabilecek ve aşıdan fayda görebilecek 27–45 yaş arası yetişkinler için HPV aşısı önerilebilir.^[22,101]

Bu aşılar en etkin faydayı ilk cinsel aktiviteye başlanmadan önce uygulandığında gösterir yani amaç, kişiye HPV bulaşmadan önce aşılaktır. Ayrıca bütün aşılarla olduğu gibi çocukluk yaş döneminde oluşan antikorlar diğer yaşlara göre en az iki kat daha fazladır. Bu iki sebepten dolayı bu aşılar genç yaşta önerilmektedir. Genital siğili olan, HPV testi pozitif olan, genital prekanser öyküsü olan kişilere de HPV aşısı uygulanabilir.^[22,102] Genital siğili olan hastaya uygun yaş aralığındaysa aşı önerilebilmesinin sebebi bulaşmamış tiplere karşı koruma sağlayabilmesi ve daha az görülen HPV tiplerine karşı çapraz reaksiyon ile koruma sağlayabilmesidir.^[100]

Gardasil ve gardasil-9 aşısı kadın ve erkeklerde, cervarix sadece kadınlarda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Dört ve dokuz değerlikli aşılar intramusküler enjeksiyon şeklinde yapılırlar ve 9–14 yaş (14 yaş dâhil) arası aşılama programına başlanırsa 2 doz aşı yapılmalı (ilk doz sonrası 2. doz; 6–12. aylar arası), eğer bağışıklığı baskılanmışsa 3 doz uygulanmalıdır. On beş yaş ve üzerinde aşılama programına başlanırsa 3 doz aşı yapılmalıdır (ilk doz sonrası, 2. ay, 6. ay).^[22]

Bu aşılar profilaktik aşılar ve terapötik aşılar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Profilaktik HPV aşılarının amacı HPV enfeksiyonunun bulaşmasını önlemektir ve HPV enfeksiyonunu veya siğilleri tedavi etmez. Fakat persistan siğilleri olan birkaç olguda HPV aşısı yapılmış ve siğillerin tamamen temizlendiği görülmüştür.^[103,104] İmikuimod veya podofilotoksin kremlerinin tek başına ve HPV aşısı ile birlikte verildiğinde anogenital siğillerin tedavisinde ve

nüksünün önlenmesindeki etkisini araştıran 503 katılımcının dâhil edildiği randomize, kontrollü, kısmen kör bir çalışma yapılmış ve aşı yapılan gruplarda klirens oranlarının daha yüksek, nüks oranlarının daha düşük olduğu görülmüş de bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.^[104] Çoklu siğilleri olan 30 hastada dört değerli aşının tedavideki etkinliği araştırılmış ve %46,67 tam yanıt, %16,67 kısmi yanıt ve %36,67 yanıt alınmadığı görülmüştür.^[105] Bazı yayımlarda profilaktik HPV aşuları sistemik immümodilatör tedavi ajanı olarak belirtilse de bu aşuları tedavi amaçlı önermek için daha fazla sayıda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.^[106] Yapılan çalışmalarda HPV aşısının siğillerin ve prekanseröz lezyonların nüks oranlarını azalttığı görülmüş fakat HPV aşısını bu amaçla önermek için daha çok sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.^[102,104,107]

En az 12 yıllık takiplerde koruyuculukta bir azalma görülmemiştir ve bu yüzden rapel doza ihtiyaç yoktur. Viral DNA içermeyen sadece kapsül proteini içeren inaktif bir aşı olduğundan virüse ait enfeksiyon veya benzeri istenmeyen etki mümkün değildir. On altı yılda yaklaşık 460 milyon doz yapılmış ve aşıya bağlı ciddi bir yan etkinin görülmemiş, olumlu bir güvenlik profili gösteren >160 çalışma ile HPV aşılarının güvenli olduğu belirtilmiştir.

Cerrahi dumandan inhalasyonla HPV bulaşının önlemede HPV aşısını önermek için yeterli veri yoktur fakat sık olarak lazer ve elektrokoter tedavisi yapan sağlık personelinin aşı olması düşünülebilir.^[38,108]

Bu aşularla, aşının kapsadığı HPV tiplerinin yaygınlığı azaltılabilir, genital siğiller önlenebilir ve HPV'nin neden olduğu prekanseröz lezyonların, penil, orofaringeal, anal, servikal, vajinal ve vulvar kanserlerin insidansı azaltılabilir.

2) Sünnet: Sünnetin erkeklerde ve dolayısıyla kadınlarda CYBE riskini azaltıp azaltmadığına dair yapılan çalışmalarda azalttığı yönündeki veriler daha ağır basmaktadır.^[109] Önceki çalışmalar sünnetin erkeklerde HPV bulaşında koruyucu bir etkisinin olduğunu belirtmiştir.^[110,111] Erkeklerle ilgili yapılan meta-analizlerde sünnet ile HPV insidansı ve klirensi arasındaki tutarsız sonuçlar olsa da HPV prevalansı üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğu bulunmuştur.^[5,112-115] Haziran 2021'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada sünnetin, HPV bulaşını ve yeniden enfeksiyon riskini azalttığı ve glansta HPV klirensini artırdığı belirtilmişken^[116], 2022'deki bir kohort çalışmasında sünnetin erkeklerde ve kadınlarda HPV enfeksiyonunun prevalansı, bulaşması veya klirensi ile ilişkili olduğuna dair çok az kanıt olduğu belirtilmiştir.^[117] Sünnet, özellikle glansta HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlar.^[116,118,119] Sünnetli partneri olan kadınların HPV'ye karşı daha fazla korunduğu görülmüştür.^[109] HPV

aşısının yaygın olmadığı ve HPV ile ilişkili hastalık yükünün yüksek olduğu bölgelerde sünnetin uygulanabilir bir strateji olabileceği belirtilmiştir.^[112] Sünnetin HPV enfeksiyonlarının bulaşı ve klirensi üzerindeki etkisini yeterince değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olsa da bu bulgular eşliğinde sünnet önerilebilir.^[120]

3) Seks partneri sayısının azaltılması ve seksten kaçınma^[22]

4) Erkek kondomu kullanımı (sadece kondomun kapladığı bölgeler korunur)^[120]

5) Diğer bariyer yöntemleri: Kadın kondomu kullanımı (sadece kondomun kapladığı bölgeler korunur)^[121], 'Dental Dam' kullanımı (vajinal-oral, anal-oral temasta kullanılan lateks ya da nitril bariyer)^[2,122] oral kondom kullanımı^[123], skrotal kondom kullanımı (erkek kondomu ile birlikte giyilen, tüm inguinal, pubik bölgeyi ve skrotumu kaplayan ve deri temasını azaltan kauçuk lateksten yapılmış bir giyecek)

6) Genital bölgenin tıraşının lezyon varken yapılmaması (ayrıca sık tıraş yapanların HPV enfeksiyonu bildirme olasılığı tıraş yapmayanlara göre 3 kat daha fazla bulunmuştur)^[124]

7) Sigaranın bırakılması (Sigara içenlerde HPV prevalansı daha yüksek, genital siğil klirensi daha zor ve nüks ihtimali daha fazladır) (Kanıt düzeyi C)^[2,125]

8) Alkolün bırakılması (Kanıt düzeyi C)^[2]

9) Düzenli uyku ve stressiz bir yaşam^[120,126]

Cinsel Partnerin Yönetimi

Hasta cinsel partnerini bilgilendirmelidir ve partner kendisinde görünür bir genital siğil olmasa da HPV bulaşmış olabileceğini bilmelidir. Siğil tedavi edildikten sonra viral kalıcılık süresi bilinmediğinden ve subklinik, latent dönemler olabileceğinden sonraki partnerlerin bilgilendirilmesi konusunda bir öneri yoktur.^[22]

SONUÇ

Dünyada en sık görülen CYBE etkeni olan HPV'nin erkekler üzerindeki etkileri bilinmelidir. Erkeklerde genital siğillerin güncel tanı, tedavi ve korunma yöntemlerinin bilinmesi ayrıca nüks ve dirençli lezyonlarda tedavinin planlanması önemlidir. Daha önceleri erkeklere rutin aşılama önerilmezken artık kızlarla aynı yaş aralığında ve düzeyde HPV aşısı önerilmeye başlanması erkeklerdeki HPV'nin önemini ortaya koymaktadır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Heidegger I, Borena W, Pichler R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res.* 2015;35:2513–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964524/>
2. Quinlan JD. Human papillomavirus: screening, testing, and prevention. *Am Fam Physician.* 2021;104:152–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383440/>
3. Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: current scenario. *Indian J Sex Transm Dis.* 2011;32:75–85. [\[CrossRef\]](#)
4. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2017;(280):1–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463105/>
5. Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-El Ahmed H, Albendín-García L, Gómez-Salgado J, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:2210. [\[CrossRef\]](#)
6. Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1107–14. [\[CrossRef\]](#)
7. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021;9:478–502. [\[CrossRef\]](#)
8. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18:240–54. [\[CrossRef\]](#)
9. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68:362–72. [\[CrossRef\]](#)
10. Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infect Agents Cancer.* 2009;4:16. [\[CrossRef\]](#)
11. Best SR, Niparko KJ, Pai SI. Biology of human papillomavirus infection and immune therapy for HPV-related head and neck cancers. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45:807–22. [\[CrossRef\]](#)
12. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan 24.*
13. Cobo F. Human Papillomavirus Infections: From the Laboratory to Clinical Practice. 1st ed. Elsevier: Woodhead Publishing Series in Biomedicine; 2012.
14. Fernandes JV, Fernandes TAAM. Human papillomavirus: biology and pathogenesis. In: Broeck DV, editor. *Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective.* Croatia: InTech; 2012. (360 p). <http://icrh.org/sites/default/files/Human%20papillomavirus%20and%20related%20diseases%2C%20from%20bench%20to%20bedside%20-%20a%20clinical%20perspective.pdf>
15. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e609–16. [\[CrossRef\]](#)
16. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141:664–70. [\[CrossRef\]](#)
17. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med.* 2011;53 Suppl 1:S36–41. [\[CrossRef\]](#)
18. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005;191:182–92. [\[CrossRef\]](#)
19. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res.* 2006;4:273–93. [\[CrossRef\]](#)
20. Hirth J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:146–55. [\[CrossRef\]](#)
21. Stratton KL, Culkin DJ. A contemporary review of HPV and penile cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30:245–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984219/>
22. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70:1–187. [\[CrossRef\]](#)
23. Balaji R, MacCosham A, Williams K, El-Zein M, Franco EL. Directionality of genital human papillomavirus infection transmission within heterosexual couples: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2020;222:1928–37. [\[CrossRef\]](#)
24. Brewer NT, Calo WA. HPV transmission in adolescent men who have sex with men. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:8–9. [\[CrossRef\]](#)
25. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010;11:781–9. [\[CrossRef\]](#)
26. Li S, Ni XB, Xu C, Wang XH, Zhang C, Zeng XT. Oral sex and risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med.* 2015;8:126–33. [\[CrossRef\]](#)
27. Vogt SL, Gravitt PE, Martinson NA, Hoffmann J, D'Souza G. Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples: evidence for transmission. *Front Oncol.* 2013;3:303. [\[CrossRef\]](#)
28. Petca A, Borisilavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20:186. [\[CrossRef\]](#)
29. Leslie SW, Sajjad H, Kumar S. Genital Warts. 2022 May 27. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.*
30. Malagón T, Louvanto K, Wissing M, Burchell AN, Tellier PP, El-Zein M, et al. Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:317–26. [\[CrossRef\]](#)
31. Freitas AC, Mariz FC, Silva MA, Jesus AL. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1451–6. [\[CrossRef\]](#)
32. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Infect.* 2016;92:19–23. [\[CrossRef\]](#)
33. Casalegno JS, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron ML, Lamblin G, Jacquemoud H, et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012;7:e48137. [\[CrossRef\]](#)

34. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2555753/>
35. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health.* 2016;13:10–21. [\[CrossRef\]](#)
36. Houlihan CF, Baisley K, Bravo IG, Pavón MA, Chantalucha J, Kapiga S, et al. Human papillomavirus DNA detected in fingertip, oral and bathroom samples from unvaccinated adolescent girls in Tanzania. *Sex Transm Infect.* 2019;95:374–9. [\[CrossRef\]](#)
37. Palma S, Gnambis T, Crevenna R, Jordakieva G. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021;192:110437. [\[CrossRef\]](#)
38. Fox-Lewis A, Allum C, Vokes D, Roberts S. Human papillomavirus and surgical smoke: a systematic review. *Occup Environ Med.* 2020;77:809–17. [\[CrossRef\]](#)
39. Lacey CJN. Genital warts and mucosal papilloma virus disease. *Medicine.* 2014;42:349–53. [\[CrossRef\]](#)
40. Leung AK, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Penile warts: an update on their evaluation and management. *Drugs Context.* 2018;7:212563. [\[CrossRef\]](#)
41. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1006–19. [\[CrossRef\]](#)
42. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis.* 2007;196:1146–52. [\[CrossRef\]](#)
43. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J.* 2006;12:5. [\[CrossRef\]](#)
44. Giuliano AR, Sirak B, Abrahamsen M, Silva RJC, Baggio ML, Galan L, et al. Genital wart recurrence among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *J Infect Dis.* 2019;219:703–10. [\[CrossRef\]](#)
45. Gutierrez P, Garza J, Gandhi K, Voice A, Stout E, Ventolini G. Carbon dioxide (CO₂) laser ablation treatment of a peri-urethral genital wart: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00226. [\[CrossRef\]](#)
46. 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;35:346–51. [\[CrossRef\]](#)
47. Long FQ, Zhao LS, Qian YH. Vitiligo or vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of condyloma acuminatum: not a casual event. *Chin Med J (Engl).* 2017;130:503–4. [\[CrossRef\]](#)
48. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:345–53. [\[CrossRef\]](#)
49. Hara Y. Tea catechins and their applications as supplements and pharmaceuticals. *Pharmacol Res.* 2011;64:100–4. [\[CrossRef\]](#)
50. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1644–53. [\[CrossRef\]](#)
51. Hoyme UB, Hagedorn M, Schindler A-E, Schneede P, Hopfenmüller W, Schorn K et al. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10:79–88. [\[CrossRef\]](#)
52. Del Zingaro M, Cochetti G, Zucchi A, Paladini A, Rossi De Vermandois JA, Ciarletti S, et al. Holmium: YAG laser for the treatment of genital and urethral warts: multicentre prospective evaluation of safety and efficacy. *J Lasers Med Sci.* 2021;12:e34. [\[CrossRef\]](#)
53. Iranmanesh B, Khalili M, Zartab H, Amiri R, Aflatoonian M. Laser therapy in cutaneous and genital warts: a review article. *Dermatol Ther.* 2021;34:e14671. [\[CrossRef\]](#)
54. de Lima MM Jr, de Lima MM, Granja F. Treatment of genital lesions with diode laser vaporization. *BMC Urol.* 2015;15:39. [\[CrossRef\]](#)
55. Salman S, Ahmed MS, Ibrahim AM, Mattar OM, El-Shirbiny H, Sarsik S, et al. Intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:922–30.e4. [\[CrossRef\]](#)
56. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33:597–602. [\[CrossRef\]](#)
57. Kodner CM, Nasratty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician.* 2004;70:2335–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617297/>
58. Jeje EA, Ogunjimi MA, Alabi TO, Awolola NA, Ojewola RW. Condyloma acuminata of the bladder in benign prostatic obstruction: Case report and review of literature. *Niger Postgrad Med J.* 2015;22:189–93. [\[CrossRef\]](#)
59. Olsen S, Marcussen N, Jensen KM, Lindeberg H. Urethral condylomata, due to human papilloma virus (HPV) type 6/11, associated with transitional cell tumors in the bladder and ureter. A case report. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995;172:51–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8578257/>
60. Amato NA, Moretti FS, Boscia FM, Mele F. Urinary bladder, urethral and renal condylomata, due to human papilloma virus (HPV) type 11 associated with transitional cell tumors in bladder, ureter and kidney: a case report. *Minerva Ginecol.* 2008;60:264–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547990/>
61. Murray AJ, Bivalacqua TJ, Sopko NA. Innumerable condyloma acuminatum tumors of the bladder. *Urol Case Rep.* 2017;12:76–7. [\[CrossRef\]](#)
62. Samarska IV, Epstein JI. Condyloma acuminatum of urinary bladder: relation to squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2019;43:1547–53. [\[CrossRef\]](#)
63. Ebrahimi A, Moradi MR, Rezaei M, Kavoussi H, Madani H, Mohammadamini K, et al. Comparison of the risk factors and HPV types in males with anogenital warts with and without involvement of the urethral meatus in western Iran. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017;26:55–8. [\[CrossRef\]](#)
64. Sumino Y, Mimata H, Nomura Y. Urethral condyloma acuminata following urethral instrumentation in an elderly man. *Int J Urol.* 2004;11:928–30. [\[CrossRef\]](#)
65. Walasek A, Myers FA, Sullivan JF, Emeruwa C, Shields JM, Winer AG. Pan-urethral condylomata acuminata in an immunocompromised patient. *Urology.* 2019;132:18–21. [\[CrossRef\]](#)
66. Fralick RA, Malek RS, Goellner JR, Hyland KM. Urethroscopy and urethral cytology in men with external genital condyloma. *Urology.* 1994;43:361–4. [\[CrossRef\]](#)

67. Zayko MO, Velilla RE, Shurbaji MS condyloma acuminata presenting as isolated papillary lesions in the prostatic urethra. *Am J Case Rep.* 2018;19:1522–5. [CrossRef]
68. Kaplinsky RS, Pranikoff K, Chasan S, DeBerry JL. Indications for urethroscopy in male patients with penile condylomata. *J Urol.* 1995;153:1120–1. [CrossRef]
69. Zaak D, Hofstetter A, Frimberger D, Schneede P. Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd: YAG laser treatment. *Urology.* 2003;61:1011–5. [CrossRef]
70. Blokker RS, Lock TM, de Boorder T. Comparing thulium laser and Nd: YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med.* 2013;45:582–8. [CrossRef]
71. Gonzalvo Pérez V, Ramada Benloch F, Blasco Alfonso JE, Donderis Guastavino C, Pallas Costa Y, Navalón Verdejo P, Orts JZ. Electrofulguración endoscópica de los condilomas acuminados intrauretrales [Endoscopic electrofulguration of intraurethral condylomata acuminata]. *Actas Urol Esp.* 1994;18:234–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8036954/>
72. Tuğlu D. The use of laser in urologic surgery. *Turk Urol Sem.* 2011;2:134–9. [CrossRef]
73. Aynaud O, Casanova JM, Barrasso R. Nouvelles techniques ambulatoires de détection et de traitements des condylomes urétraux chez l'homme. A propos de 2 cas [New ambulatory techniques for the detection and treatment of urethral condyloma in men. Apropos of 2 cases]. *J Urol (Paris).* 1991;97:29–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1849944/>
74. Ge CG, Jiang J, Jiang Q, Liu C, Hu ZL, Liang PH, Zhang W-L. Holmium: YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol.* 2014;66:77–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721943/>
75. Smith JA Jr. Laser treatment of the urethra and prostate. *Semin Urol.* 1991;9:180–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1719597/>
76. Timm B, Connor T, Liodakis P, Jayarajan J. Pan-urethral condylomata acuminata – a primary treatment recommendation based on our experience. *Urol Case Rep.* 2020;31:101149. [CrossRef]
77. Wen YC, Wu HH, Chen KK. Pan-urethral wart treated with 5-fluorouracil intraurethral instillation. *J Chin Med Assoc.* 2006;69:391–2. [CrossRef]
78. Dretler SP, Klein LA. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 per cent 5-fluorouracil cream. *J Urol.* 1975;113:195–8. [CrossRef]
79. Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M, Duensing S. Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment. *Urol Oncol.* 2014;32:46.e19–27. [CrossRef]
80. Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R. Human papilloma virus and genitourinary cancers: a narrative review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70:579–87. [CrossRef]
81. Marchionne E, Perez C, Hui A, Khachemoune A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol.* 2017;92:95–9. [CrossRef]
82. Adami HO, Kuper H, Andersson SO, Bergström R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:872–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504197/>
83. Singh N, Hussain S, Kakkar N, Singh SK, Sobti RC, Bharadwaj M. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population – a pioneering case-control analysis. *Sci Rep.* 2015;5:7822. [CrossRef]
84. Lawson JS, Glenn WK. Multiple pathogens and prostate cancer. *Infect Agent Cancer.* 2022;17:23. [CrossRef]
85. Moghoofei M, Keshavarz M, Ghorbani S, Babaei F, Nahand JS, Tavakoli A, et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15:e59–67. [CrossRef]
86. Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, Goodman PJ, Hoque AM, Hsing AW, et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:614–8. [CrossRef]
87. Maloney KE, Weiner JS, Walther PJ. Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: Evaluation by differential polymerase chain reaction. *J Urol.* 1994;154:360. [CrossRef]
88. LaRue H, Simoneau M, Fradet Y. Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 1995;1:4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816001/>
89. Jørgensen KR, Jensen JB. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS.* 2020;128:72–9. [CrossRef]
90. Khatami A, Salavatih Z, Razizadeh MH. Bladder cancer and human papillomavirus association: a systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer.* 2022;17:3. [CrossRef]
91. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, Soto MJ, Sorlózano A. Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2474–81; discussion 2481. [CrossRef]
92. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011;204:217–23. [CrossRef]
93. Muresu N, Di Lorenzo B, Saderi L, Sechi I, Del Rio A, Piana A, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in bladder cancer: a systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1759. [CrossRef]
94. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, Carosso A, Foresta C, Garolla A. Is HPV the novel target in male idiopathic infertility? A systematic review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:643539. [CrossRef]
95. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril.* 2010;93:802–6. [CrossRef]
96. De Toni L, Cosci I, Carosso A, Barzon L, Engl B, Foresta C, et al. Hyaluronidase-based swim-up for semen selection in patients with human papillomavirus semen infection. *Biol Reprod.* 2021;104:211–22. [CrossRef]
97. Weinberg M, Sar-Shalom Nahshon C, Feferkorn I, Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113:955–69.e4. [CrossRef]
98. Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlée F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:640–51. [CrossRef]
99. Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe.* 2010;8:260–70. [CrossRef]
100. Mariz FC, Bender N, Anantharaman D, Basu P, Bhatla N, Pillai MR, et al. Peak neutralizing and cross-neutralizing antibody levels to human papillomavirus types 6/16/18/31/33/45/52/58 induced by bivalent and quadrivalent HPV vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020;5:14. [CrossRef]

- 101.** Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Stern JE, Xi LF, Koutsky LA. Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis.* 2016;214:665–75. [\[CrossRef\]](#)
- 102.** Cyrus N, Blehman AB, Leboeuf M, Belyaeva EA, de Koning MN, Quint KD, et al. Effect of quadrivalent human papillomavirus vaccination on oral squamous cell papillomas. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1359–63. [\[CrossRef\]](#)
- 103.** Kreuter A, Waterboer T, Wieland U. Regression of cutaneous warts in a patient with WILD syndrome following recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Arch Dermatol.* 2010;146:1196–7. [\[CrossRef\]](#)
- 104.** Gilson R, Nugent D, Bennett K, Doré CJ, Murray ML, Meadows J, et al. Imiquimod versus podophyllotoxin, with and without human papillomavirus vaccine, for anogenital warts: the HIPvac factorial RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24:1–86. [\[CrossRef\]](#)
- 105.** Yang MY, Son JH, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, et al. Quadrivalent human papilloma virus vaccine for the treatment of multiple warts: a retrospective analysis of 30 patients. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:405–9. [\[CrossRef\]](#)
- 106.** Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:364–70. [\[CrossRef\]](#)
- 107.** Madeleine MM, Johnson LG, Doody DR, Tipton ER, Carter JJ, Galloway DA. Natural antibodies to human papillomavirus 16 and recurrence of vulvar high-grade intraepithelial neoplasia (VIN3). *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20:257–60. [\[CrossRef\]](#)
- 108.** Neumann K, Cavalari M, Rody A, Friemert L, Beyer DA. Is surgical plume developing during routine LEEPs contaminated with high-risk HPV? A pilot series of experiments *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:421–4. [\[CrossRef\]](#)
- 109.** Morris BJ, Hankins CA. Effect of male circumcision on risk of sexually transmitted infections and cervical cancer in women. *Lancet Glob Health.* 2017;5:e1054–5. [\[CrossRef\]](#)
- 110.** Larke N. Male circumcision, HIV and sexually transmitted infections: a review. *Br J Nurs.* 2010;19:629–34. [\[CrossRef\]](#)
- 111.** Tobian AA, Gray RH, Quinn TC. Male circumcision for the prevention of acquisition and transmission of sexually transmitted infections: the case for neonatal circumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:78–84. [\[CrossRef\]](#)
- 112.** Larke N, Thomas SL, Dos Santos Silva I, Weiss HA. Male circumcision and human papillomavirus infection in men: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011;204:1375–90. [\[CrossRef\]](#)
- 113.** Van Howe RS. Human papillomavirus and circumcision: a meta-analysis. *J Infect.* 2007;54:490–6. [\[CrossRef\]](#)
- 114.** Albero G, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2012;39:104–13. [\[CrossRef\]](#)
- 115.** Zhu YP, Jia ZW, Dai B, Ye DW, Kong YY, Chang K, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2017;19:125–31.
- 116.** Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, Mei W, Chakraborty H, Rohner E, et al. Male circumcision reduces penile HPV incidence and persistence: a randomized controlled trial in Kenya. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30:1139–48. [\[CrossRef\]](#)
- 117.** Shapiro SB, Wissing MD, Khosrow-Khavar F, El-Zein M, Burchell AN, Tellier PP, et al. Male circumcision and genital human papillomavirus (HPV) infection in males and their female sexual partners: findings from the HPV infection and transmission among couples through heterosexual activity (HITCH) cohort study. *J Infect Dis.* 2022;226:1184–94. [\[CrossRef\]](#)
- 118.** Yuan T, Fitzpatrick T, Ko NY, Cai Y, Chen Y, Zhao J, et al. Circumcision to prevent HIV and other sexually transmitted infections in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e436–7. [\[CrossRef\]](#)
- 119.** Hebnæs JB, Munk C, Frederiksen K, Joergensen HO, Iftner T, Kjaer SK. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. *Int J STD AIDS.* 2021;32:1028–35. [\[CrossRef\]](#)
- 120.** Eufrásio P, Jorge Pereira B, Graça B, Palmas A, Santiago F, Borges R, et al. Recomendações em HPV Masculino da Sociedade Portuguesa de Andrologia, Medicina Sexual e Reprodução: Prevenção [Recommendations in Male HPV from the Portuguese Society of Andrology, Sexual Medicine and Reproduction: Prevention]. *Rev Int Androl.* 2021;19:187–94. [\[CrossRef\]](#)
- 121.** Fenwick SE, Botfield JR, Kidman P, McGeechan K, Bateson D. Views and experiences of the female condom in Australia: An exploratory cross-sectional survey of cisgender women. *PLoS One.* 2021;16:e0246664. [\[CrossRef\]](#)
- 122.** Gutierrez D, Tan A, Strome A, Pomeranz MK. Dental dams in dermatology: An underutilized barrier method of protection. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8:e008. [\[CrossRef\]](#)
- 123.** Innerhofer V, Kofler B, Riechelmann H. High-Risk-HPV-Infektionen im Kopf-Hals-Bereich - Welche Bedeutung hat das Sexualverhalten? [Sexual behavior and high-risk HPV infection in the head and neck]. *Laryngorhinootologie.* 2020;99:647–57. [\[CrossRef\]](#)
- 124.** Osterberg EC, Gaither TW, Awad MA, Truesdale MD, Allen I, Sutcliffe S, et al. Correlation between pubic hair grooming and STIs: results from a nationally representative probability sample. *Sex Transm Infect.* 2017;93:162–6. [\[CrossRef\]](#)
- 125.** Kaderli R, Schnuriger B, Brugger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:899–908. [\[CrossRef\]](#)
- 126.** Jensen SE, Lehman B, Antoni MH, Pereira DB. Virally mediated cervical cancer in the iatrogenically immunocompromised: applications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun.* 2007;21:758–66. [\[CrossRef\]](#)