



GENİTAL SİĞİL KILAVUZU

Mesut CİLLİ

Reyhanlı Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği, Hatay

Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Genital Siğil Kılavuzu” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Genital Siğil Kılavuzu” kitapçığı, Uzm. Dr. Mesut Cilli ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarıda oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Faruk Yağcı

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Genital siğil etkeni human papilloma virüstür.

HUMAN PAPILOMA VİRÜS (HPV)

HPV, tek konakçısı insan olan papillomavirida ailesinden bir DNA virüsüdür. İnsan epitel hücrelerini enfekte eder ve çoğalmak için epitel hücrel mekanizmayı kullananırlar. Çapı 50-55 nanometre (nm) olan, bir çift sarmallı dairesel DNA genomuna sahip, zarfsız ve kapsidi olan bir virüstür (1,2) (Şekil 1). HPV, genital bölge ve mukozalarda kondiloma akuminatum (KA) adı verilen siğil şeklinde lezyonlara yol açan ve dünyada en sık görülen cinsel yol ile bulaşan hastalık (CYBH) etkenidir. HPV ile tüm dünyada 630 milyon enfekte kişi bulunduğu kabul edilmektedir. Dünyada genital siğil ile her yıl 6 milyon kişi enfekte olmaktadır ve bunların üçte ikisi kadındır. HPV'nin dünyadaki prevalansı % 9-13 arasındadır (3) (Tablo 1-2).

Genel olarak HPV'nin inkübasyon süresinin değişken olduğu ve enfeksiyon kaynağını belirlemenin zor olduğu kabul edilmiştir. HPV enfeksiyonu sonrası genital siğil gelişmesinde tahmini inkübasyon süresi 2 hafta-8 aydır, çoğunlukla HPV bulaştıktan 2-3 ay sonra genital siğiller görülür (15). Genital siğiller için 3 hafta-aylar arası, atipik hücrel anormallikler için birkaç ay-yıllar arası, kanser gelişimi için birkaç dekatlık süre geçmesi gerekir (16).

Bugüne kadar 170'ten fazla HPV tipi tespit edilmiştir ve bunların yaklaşık yarısı genital sistem epitelini etkilemektedir (17,18). Genital siğillerin %90'ının etkeni HPV tip 6 ve 11'dir ve bunlar düşük riskli/onkojenik olmayan virüslerdir. HPV tip 6 ve 11 genital bölgelerdeki siğillere ek olarak konjonktiva, burun, ağız ve larenks siğilleri ile ilişkili bulunmuştur. HPV 16,18, 31,33,35,45,52,58'in (yüksek riskli/onkojenik virüsler) etkeni olduğu genital siğiller inspeksiyonla görülmez, nadiren inspeksiyonla izlenen genital siğillere yol açarlar. Yüksek riskli HPV tipleri squamöz hücreli karsinoma, karsinoma in situ, Bowenoid papillozis (pigmente Bowen hastalığı), queyrat eritropazisi (glans ve sünnet derisinin mukozal yüzeyinde bulunur) ve Bowen hastalığı (genellikle keratinize ciltte bulunur) gibi prekanseröz ve neoplastik lezyonlarla ilişkilidirler (19,20).

Penil intraepitelyal neoplazili lezyonlarda HPV DNA prevalansı %60-100 arasındadır ve en sık tipinin HPV-16 (%40,7 oranında) olduğu görülmüştür (21). Penis kanseri olan hastalarda HPV prevalansı %46,9 ve %48 olarak bulunmuş ve en sık görülen tipler HPV-16 (%60,2), HPV-18 (%13,3), HPV-6/11 (%8,1) olmuştur (21,22). Erkeklerde altı anogenital bölgeden HPV için örneklemelerin yapıldığı kesitsel bir çalışmada en sık penil shaft (% 49,9), glans (% 35,8) ve skrotum (% 34,2)'dan alınan örneklerde ve daha az sıklıkta perianal alan (% 20,0), anal kanal (% 17,6), uretra (% 10,1) ve semen (% 5,3)'den alınan örneklerde HPV tespit edilmiştir (23). Ejakülattaki HPV prevalansını araştıran 1980-2013 tarihleri arasında yayınlanmış çalışmaların meta-analizinde, sperm donörlerine odaklanan üç çalışmada prevalanslar %7,5 %16 %26,3 olarak bulunmuş ve HPV-16 en sık görülen tip olmuştur. Erkek infertil nüfusa odaklanan yedi çalışmada ejakülattaki prevalansın %16, diğer populusyona odaklanan 11 çalışmada prevalansın %10 olduğu tespit edilmiştir (24).

Patogenez

HPV, penis, skrotum, vulva, vajina, serviks, anüs veya mesanenin epitelini hedefleyerek epidermal büyüme lezyonlarına yol açar. Özellikle, en derin epidermal tabaka olan bazal epitel hücre tabakası, HPV replikasyonu için gereklidir. Virüs minör yaralanmalar ve sıyrıklar yoluyla skuamöz epitelyumun derinliğine erişir. Sonraki yara onarımı sırasında, bazal hücrelerdeki α6β4 integrini ile HPV yüzeyinde bulunan L1 kapsid proteini etkileşime girer ve virüs bazal keratinosit içine girer. Skuamöz bir epitel hücresi HPV ile enfekte olduğunda, HPV DNA'sı, enfekte olmuş hücrelerin nukleusunda kapalı dairesel bir episomi şeklinde replike edilir. Bazal epitelyal hücrelerin keratinositlere ayrılma sürecinde HPV DNA kopya sayısı giderek artar ve diğer hücrelere aktarılmış olur (Şekil 2). HPV bir sitolitik virüs olmadığı ve viremiye neden olmadığı için HPV enfeksiyonu sırasında başlatılan inflamatuvar bir yanıt yoktur. Keratinosit farklılaştıkça, HPV genleri (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) eksprese edilir.

Son olarak, keratinositin epidermisin yüzeyel tabakasındaki (korneum tabakası) terminal farklılaşması sırasında geç viral protein ekspresyonu (L1, L2) ve virüs oluşumu meydana gelir. Daha sonra, epitelyal hücrelerin en dış tabakasının döküldüğü doğal deskuamasyon işlemi ile birlikte HPV'de aynı zamanda etrafa saçılır.

E7 genin kodladığı viral proteinler (onkoproteinler), hücre bölünmesi kontrolü yapan retinoblastoma benzeri proteinlerden pRB1, p130, p107 ile etkileşime girmektedir, E6 genin kodladığı viral proteinler (onkoproteinler) ise hücresel tümör baskılayıcı protein p53 ile kompleks oluşturarak yıkımına neden olmaktadır. Bu durum hücre proliferasyonunun artmasına ve malign progresyon riskinin artmasına neden olur. Böylece ya siğil şeklinde klinik belirtiler oluşur ya da malignite gelişir. Bu virüsler özellikle HPV-16, E6 ve E7 onkoproteinleri ile interferon sentezini baskılar yani HPV, immunsupresif bir mikroçevre oluşturmaktadır. HPV'nin replikasyon döngüsü yavaş olduğundan enfeksiyonun oluşması ile klinik belirtilerin ortaya çıkması arasında haftalar ve aylar olabilmektedir. HPV replikasyonunun anatomik lokasyonu, immün sisteminin farklı hücrelerinin erişememesinden dolayı bağışıklık kaçışını kolaylaştıran avasküler bir alandır (5,25,26). HPV hem sperm hücrelerini hem de seminal plazmayı enfekte edebilir. Enfekte sperm hücrelerinde belirli HPV'ye özgü genler aktif olarak kopyalanabilmektedir ve HPV-DNA eksprese edilebilir (27).

Bulaşma

HPV'de bulaşma 1) Cinsel temas ile bulaşma 2) Perinatal geçiş ile bulaşma 3) Nesnelerden bulaşma 4) İnhalasyonla bulaşma olmak üzere dört başlıkta incelenebilir;

1) Cinsel temas ile bulaşma: HPV en sık vajinal ve anal cinsel ilişki sırasında ayrıca oral ilişki ile yayılır. Cinsel ilişki olmadan da sadece cinsel temas ile de bulaşma olabilir. Çoğu cinsel aktif yetişkin, hayatlarının bir noktasında HPV ile enfekte olacak ve HPV enfeksiyonunun genellikle belirti veya semptomları olmadığı için çoğu bunu öğrenemeyecektir. Kadınlar yaşamları boyunca %70-80 oranında bir HPV ile enfekte olacaktır (28,29). İlk cinsel ilişki sonrası sadece bir cinsel partneri olan kadınlarda 3 yıl sonunda HPV ile enfekte olma kümülatif riski %46'dır (30). Genital siğiller son derece bulaşıcıdır ve cinsel partnere HPV bulaşma riski % 64'tür (21). Başka bir yayında bulaşma için gerekli cinsel ilişki sayısı 1,6 olarak belirtilmiştir (31). HPV ile enfekte olmuş bir kişinin genital siğilleri tedavi edildikten sonra bile, siğil görünmese bile başkalarına bulaşabilir. Bunun nasıl veya ne zaman olacağını belirlemek zordur. Bir seks partnerinin HPV tanısı alması partnerine cinsel sadakatsizlik göstergesi değildir (32).

Heteroseksüel çiftlerde HPV bulaşının araştırıldığı 5 prospektif çalışmada kadından erkeğe bulaşma oranının erkekten kadına bulaşma oranından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bu bulgular erkeklerin daha fazla geçici enfeksiyon geçirdiğini, HPV viral yükün erkeklerde daha düşük olduğunu ve erkeklerin HPV enfeksiyonu için daha düşük bir serokonversiyon oranına sahip olduğunu düşündürmektedir (33). Ayrıca HIV enfeksiyonu ve düşük CD4 sayısının, cinsel eşten HPV edinme oranını arttırdığı görülmüştür (35).

Erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESYE) yapılan çalışmalarda penisten anüse HPV bulaşma riskinin anüsten penise bulaşma riskinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (39). Onaltı - yirmi yaş arası 200 ESYE'te yapılan bir çalışmada yüksek HPV enfeksiyonu insidansı bildirilmiştir. Bir yıllık izlem süresi boyunca, anüste 48 HPV enfeksiyonu ve peniste 10 HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Yüz kişi/yıl başına kesin insidans hızı oranı herhangi bir anal HPV enfeksiyonu için 57 ve herhangi bir penil HPV enfeksiyonu için 12 olarak bildirilmiştir (40).

Oral seks, oral HPV bulaşının sebeplerindendir ve baş boyun kanserleri içerisindeki orofarengeal kanserlerin %50-75 sebebi HPV'dir (41). Yapılan bir meta-analizde oral seksin, oral kanserler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (42). 34 heteroseksüel çift arasında yapılan bir çalışmada oral-oral HPV tiplerinin uyumu düşük (oral HPV'li dokuz çiftten sadece birinde oral-oral HPV tiplerinin uyumu mevcuttu(1/9)), ama genital-genital (çiftlerin %35'inde (12/34)) ve erkek oral HPV enfeksiyonu ile partnerlerindeki vajinal HPV enfeksiyonu

içeren oral-genital HPV tiplerinin uyumu yüksektir. Yani HPV bulaşında vaginal-oral geçiş (erkeklerin %67'si (4/6)), penil-oral geçişe göre (kadınların % 25'i (1/4)) daha fazladır (43).

2) Perinatal geçiş ile bulaşma: HPV, doğum sırasında anneden bebeğe bulaşır ve bebekte laringeal ve konjunktival papillomlara yol açabilir. Latent HPV taşıyan spermden fertilizasyon sırasında ve maternal genital sistemin enfekte salgılarından asendan ilerleyerek tranplasental geçiş olabilmektedir (44). Sperm donörleri birçok taramadan geçirilmesine rağmen HPV testi şu anda sperm donörleri için rutin testlerin bir parçası değildir ve çok sayıda kadının her yıl döner inseminasyon aracılığıyla HPV ile enfekte olma ihtimalinin olduğu düşünülmektedir (24).

3) Nesnelerden bulaşma: Nesnelerden HPV'nin bulaşması tartışmalı bir konudur. HPV'nin tuvalet, banyo gibi yüzeylerden bulaştığına dair belgelenmiş herhangi bir vaka olmamıştır. HPV yüksek direnç ve persistans sayesinde nazokomiyal geçiş potansiyeline sahiptir. Yapılan bir çalışmada genital siğillerin tedavisi sırasında kullanılan nesnelerde HPV DNA'sı çalışılmış; sterilizasyon öncesi, sterilizasyon sonrası ile karşılaştırıldığında HPV DNA pozitifliği oranının düştüğü saptanmıştır. İç ve dış anogenital yolun elle yapılan muayenesinde ayrı ayrı eldivenler kullanılması önerilmiştir (45). Yapılan çalışmalarda vaginal ultrason proplarının bir kaynak olabileceği düşünülmüş ve yüksek düzeyli dezenfeksiyon önerilmiştir (46,47).

4) İnhalasyonla bulaşma: HPV'nin inhalasyonla bulaşıda tartışmalı bir konudur. Argon plazma koagülasyon (APC), lazer ve elektrokoter tedavisinde ortaya çıkan dumanda HPV DNA'sı tespit edilmiştir. Cerrahin mukozal membranları ve ameliyathane kontamine olabilmektedir ve cerrahın ellerinde ve nazofarinksinde daha yüksek bir prevalans söz konusudur. Bu gözlemler sonucu işlem sırasında dumanı uzaklaştırıcı sistemler, maske, eldiven, önlük ve gözlük kullanılması önerilmiştir (48-51).

Lazer ve elektrokoter ile oluşan cerrahi dumanla, etrafa yayılan parçacıkların ortalama aerodinamik boyutu, kullanılan cihaza bağlı olarak değişir. Elektrokoter, en küçük aerodinamik boyutta (70 nm) parçacıklar yaratır iken lazerle doku ablasyonu daha büyük (310 nm) parçacıklar yaratır (52). Lazer, elektrokotere göre daha tehlikelidir çünkü lazer buharında, elektrokoagülasyon buharına göre daha büyük ve daha fazla miktarlarda HPV DNA'sı elde edilmiştir (53). Cerrahi maskeler 5000 nm ve daha büyük parçaları tutabilir (52). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), N95 maskelerin (Resim1), 300 nm büyüklüğündeki partiküllerin en az % 95'ini bloke ettiğini belirtmektedir. Farklı şirketler tarafından yapılan N95 maskelerin, 100 ile 300 nm için farklı filtrasyon değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir (54). ABD'de Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) solunum sisteminin korunması için test edilmiş bir N95 maskesi kullanımını önermektedir (55,56).

CO2 lazer ile genital siğillerin tedavisinin plantar siğillerin tedavisine göre nazofarengeal lezyon edinme riski daha yüksek bulunmuştur (57). Bir olgu sunumunda bir cerrahdaki laringeal papillomatozis, Nd:YAG lazerinin kullanıldığı bir hastadan gelen lazer partikülündeki virüs partikülleri ile ilişkilendirilmiştir (58). Başka bir olgu sunumunda, iki cerrahta lazer dumanına maruz kalma sonrası HPV-16 pozitif orofaringeal skuamöz hücreli karsinom vakası bildirilmiştir (59).

Klinik

HPV enfeksiyonu, immün sistem işlevini normal biçimde yerine getiriyorsa genellikle herhangi bir sağlık sorununa neden olmadan, kendiliğinden temizlenir. Subklinik HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %70'i genellikle kendiliğinden 1-2 yıl içinde temizlenir (21,32,60). Çok merkezli yapılan prospektif bir çalışmada erkeklerde subklinik HPV enfeksiyonunun temizlenmesi için geçen süre 7,5 ay, onkojenik tip HPV-16'nın temizlenme süresinin 12,2 aydan uzun olduğu bulunmuştur (21).

Bununla birlikte, bazı enfeksiyonlar genital siğillere (kondiloma akuminatum) (Resim 2), prekanseröz lezyonlara ve kanserlere (servikal, penil, anal, orofarengeal, vulvar, vaginal) yol açabilir (32). Lezyonlar akuminatöz, papüler,

yassı ve planar olmak üzere dört farklı tipte görülebilir. Viral aktivite enfekte kişinin immun durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin gebelikte gözlenen göreceli immunsupresyon nedeniyle artış gösterebilirler. HIV ile enfekte olgularda, organ transplantasyonlu hastalarda, otoimmun hastalıklarda ve immun yetmezliğe neden olan genetik hastalıklarda genital siğiller hızlı büyüyebilir, dev boyutlara ulaşabilir ve yüksek oranda malign transformasyon gösterebilirler. Sigara içilmesi ile bağışıklık sistemi baskılandığından klirens daha zor olmakta ve nüks olasılığı daha yüksek olmaktadır. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla % 27 oranında artmış genital siğil gelişme riski vardır (31). Ayrıca sigara içen hastalarda HPV prevalansı (% 48,2) sigara içmeyenlere göre (% 37,5) daha yüksek bulunmuştur (31). Genital siğiller her ne kadar benign ve mortalite ile ilişkili olmasalar da, psikososyal bir sıkıntı kaynağıdır ve ağrı, kaşıntı ve cinsel ilişkide veya genital tıraşta kanama gibi fiziksel rahatsızlıklara neden olabilirler (15).

Dünyadaki kanserlerin %5'inin etkeni HPV'dir. Dünyadaki kadın kanserlerinin %9,4'ü (serviks %100, anüs %88, vajina %70, vulva %43, orofarenks %26), erkek kanserlerinin %6'sının (anüs %85, penis %50, orofarenks %26) sebebi HPV'dir (61-63).

Anüste görülen kondiloma akuminata (KA)'nın mukokutanöz kavşaktan öteye geçip rektal mukozaya da implante olabileceği unutulmamalıdır. Rektal KA nadir olarak görülür, pek belirti vermez ve bu nedenle sıklıkla tedaviye geç başlanmaktadır. Bununla birlikte, rektumun skuamöz hücreli karsinomunun % 12.2'si rektal KA ile ilişkilidir ve bu da KA'nın kolorektal kanser için risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Rektal KA'nın patogenezinde ya anal ilişki ile doğrudan enfeksiyon ile yayılım ya da genital veya perianal siğillerin rektuma yayılması şeklinde olmaktadır (64).

Genital siğiller, tedavideki maliyeti ile ve iş gücü kaybına yol açarak maddi problemlere, semptomlara, ağrıya, cinsel sorunlara ve kanser korkusuna sebep olarak fiziksel problemlere, depresyon, anksiyete, kendine karşı saygı kaybı, sosyal izolasyona sebep olarak duygusal problemlere yol açabilir. HPV tedavisinin maliyeti yüksektir ve bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada bu maliyetin ana nedenin hastalık nüksü sebebiyle tekrarlayan tedaviler olduğu görülmüştür (31).

Tanı

Klinik görünüm tanı için yeterlidir ancak, tanı kesin değilse, tedaviye dirençli ise, atipik ise, tedavi sırasında kötüleşiyorsa, pigmente, endüre, kanamalı, ülserle siğiller mevcut ise biyopsi alınmalı ve genital siğil tanısı doğrulanmalıdır. Ayırıcı tanıda pearly penil papülleri (Resim 3), parafrenüler bezler (Resim 4), fordycce benekleri (Resim 5) gibi normal cilt varyasyonlarına, molluscum contagiosum, condyloma lata, liken planus gibi bulaşıcı veya inflamatuvar lezyonlara, seboroik keratoz, Bowen hastalığı, Buschke-Lowenstein tümörü, pigmentli veya pigmentsiz intraepitelyal neoplazi gibi benign veya malign neoplastik lezyonlara dikkat edilmelidir (31). Genital siğil tedavisine rehberlik etmeyeceği için siğil tanısında HPV testleri önerilmemektedir. HPV testleri servikal kanser taraması yapılan 30 yaşından büyük kadınlar için kullanılabilir. Lezyondan alınan biyopsi veya kazıntı materyeli kullanılarak yapılan HPV DNA genotipleme (PCR) en çok kullanılan ve en sensitif testtir. Bu testler; HPV aşısı yaptırmaya karar verirken, CYBH açısından riskli kadın ve erkeklerde CYBH taramasını yürütürken, genital siğili olan kişiye veya partnerine bakım sağlarken, servikal kanser taraması yürütürken tek test olarak (beraberinde Pap testi olmaksızın), 30 yaş altındaki kadınlarda rutin servikal kanser taramasının bir parçası olarak, oral veya anal örnekleri test etmek için kullanılması önerilmemektedir (32). Mevcut FDA onaylı HPV testleri viral nükleik asidi (DNA) veya mesajcı RNA (mRNA)'yı tespit eder. Bu testler; hybrid capture 2 yüksek riskli HPV DNA testi, cervista HPV yüksek riskli DNA testi, cervista HPV 16/18 DNA testi, digene HC2 HPV DNA testi, cobas 4500 testi (HPV DNA), aptima HR HPV (HPV mRNA) testidir (32). Erkeklerde HPV testleri önerilmesede erkek uretral pap smear ve peniscopy muayenesi ile polimeraz zincir reaksiyonu testinin HPV ile korelasyonunu araştıran çalışmalarda yapılmıştır (65). Üroloji polikliniğine başvuran erkek hastalara yaklaşım nasıl olmalıdır? (Tablo 4-5).

HPV prevalansını araştıran çalışmalarda erkeklerden alınan örneklerden PCR ile HPV DNA genotiplemesi yapılmaktadır. Sürüntü örneği, glans penis/koronal sulkus, penil shaft (varsa prepus dahil), skrotum, perianal alandan, salin ile ıslatılmış dacron swabs ile ve swablar 360° çevrilerek, bölgelerin tüm yüzeylerinden geçilerek alınabilir. Bu örnekleme salin ile ıslatılmış sitobrush ile fırçalama işlemi ile de yapılabilir. Uretral epitelyumu örneklemek için bir kalsiyum alginat veya dakron uretral swab kullanılabilir. Swab, uretral meatustan uretra içine doğru yaklaşık 2 cm kadar ilerletilir ve çıkarılırken 360° döndürülmelidir. Bu swabların her biri ayrı ayrı örnek taşıma ortamı ile doldurulmuş toplama tüplerine yerleştirilmeli ayrıca steril kaplara ejakülat ve idrar örnekleri alınmalıdır. PCR ile HPV analizleri yapılana kadar swablar ve ejakulat -20 derecede, idrar örneği ise santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklanmalıdır. Heteroseksüel bir erkekte HPV tespiti için minimum penil shaft ve glans penis/koronal sulkus örneklenmelidir. Optimal HPV saptaması için skrotal, perianal veya anal numune de dahil edilmelidir (66).

HPV'nin kültürü yapılmamaktadır ve güvenilir serolojik yöntemler yoktur. Virüs, replikasyonunu epitel hücresi içinde tamamladığından saptanabilen bir viremi yoktur ve enfekte hücre yıkımı olmadığından virüse karşı güçlü bir immünite gelişmez (67). Skuamöz epitelden serbestleşen virüs partikülleri çok düşük bir oranda kapiller damarlara ve lenfatiklere geçerek lenf nodlarına taşınabilir ve burada immün cevabı başlatabilir. HPV enfeksiyonu sonrası L1 (majör kapsid) proteinine karşı antikor geliştiği görülmüştür ve kullanılan test serumdan bakılan 'HPV L1 seroloji testi' dir. Önceki testler HPV L1 proteinine karşı oluşan antikorları kümülatif olarak ölçerken yeni testler ile tipe özgü antikor yanıtlarında ölçülebilmektedir.

HPV ile enfekte kişilerde antikor saptanması mutlak bir durum değildir. Geçirilmiş HPV enfeksiyonundan sonra sürüntü örneklerinde HPV-DNA saptanmayan hastalarda antikor tespit edilebileceği gibi aktif HPV enfeksiyonu olan HPV-DNA saptanan hastaların %30-50 kadarında antikor tespit edilmeyebilir yani aktif ve geçirilmiş enfeksiyonları ayırt edemezler. Bu sebeplerden dolayı tanıda serolojik yöntemler kullanılmamaktadır. HPV enfeksiyonu sonrası yeterli antikor oluşmadığı için aynı HPV tipleri ile reenfeksiyon sıktır.

Tedavi

Tedavide amaç HPV eradikasyonu değil, eksofilik siğillerin çıkartılması, semptomların iyileştirilmesidir. HPV eradikasyonu için bir tedavi yoktur. Genital siğiller tedavi edilmezse lezyonlar aynı kalabilir, büyüyebilir veya bazen gerileyebilir ve kaybolabilir. Ancak siğilin büyüklüğü arttıkça kaybolma oranı azalmaktadır ve özellikle 4 cm üzerindeki lezyonların kendiliğinden kaybolması beklenmemektedir. Gözlem bir tedavi seçeneği olarak belirtilse de hastalar anksiyeteye yol açan bu lezyonlardan kurtulmak için genellikle tedavi istemektedirler. Tedavi seçiminde birçok faktör kullanılmakta; genital siğilin büyüklüğü, miktarı, anatomik konumu, immün sistemin durumu, hastanın ve doktorun tercihi, maliyet ve bulunabilirlik göz önüne alınmaktadır. Genellikle rekürrens görülür ve tedaviden sonra özellikle ilk 3 ay içinde tekrarlayabilir (32) ve 3 aylık takiplerde rekürrens sıklığı %25-67 arasında değişmektedir.

Tedaviler hastanın uygulayabileceği tedavi seçenekleri ve hekimin uygulayabileceği tedavi seçenekleri olarak ikiye ayrılabilir (32) (Tablo 6). Bu tedavi seçeneklerinin her biri ayrı ayrı monoterapi olarak uygulanabilir.

Podofilox (Podofilotoksin) podofilin karışımı içinde bulunan aktif maddedir. Enfekte hücrelerin bölünmesini durdurarak antimitotik etki gösterir ve doku nekrozuna yol açar. Genital siğillere 3 gün boyunca günde iki kez uygulanmalı sonrasında 4 gün takip edilmelidir. Bu bir haftalık döngü, gerektiğinde dört siklus tekrar edilebilir (31,32). Podofilox, monoterapi olarak uygulanabilir ancak Türkiye'de bulunmamaktadır.

İmikimod topikal aktif bağışıklığı arttırarak interferon ve diğer sitokinlerin üretimini uyaran immünoterapik bir ajandır. İnterferon alfa (IFN-α), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-6'nın (IL-6) hücrese seviyelerini arttırarak güçlü antiviral ve antitümör etkilere neden olur (68). Ayrıca IL-2, IL-12 ve diğer sitokinlerin üretimini

uyarır. İmmün sistemin patojenleri tanımasını sağlayan Toll-benzeri reseptörlerden (TLR) biri olan TLR-7 üzerinden etki ederek monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden sitokin salınımına neden olur. %5 İmikumod krem 16 haftayı geçmeyecek şekilde, birer gün arayla haftada üç kez ve günde bir kez, yatmadan önce uygulanmalıdır (69). Tedaviye bu şekilde devam edilebileceği gibi, 4-6 hafta sonrasında iyileşme olmazsa, günlük tedaviyi öneren yayınlarda vardır (31). Genel olarak 16 haftayı geçmeyecek şekilde tedavi önerilirse de 32 haftaya kadar kullanımın iyi tolere edildiğini gösteren bir yayın vardır (70). İmikumod krem uygulandığı bölgede 6-10 saat kalmalıdır ve daha sonra sabun ve su ile yıkanmalıdır. Eritem, endurasyon, ülserasyon/erozyonlar ve veziküller gibi lokal inflamatuvar reaksiyonlar ve nadiren hipopigmentasyon imikumod kullanımı ile görülebilecek yan etkilerdir (71-74). Tedavi alanının dışında inflamatuvar reaksiyonlar oluşabilir ve bu bölgeler enfekte bölgeyi gösterir. İmikumod özellikle ablatif tekniklerin kullanılmadığı poliklinik şartlarında monoterapi olarak tercih edilebilir.

Sinecatekin merhem, yeşil çaydan elde edilen, etken maddesi katekin (polifenol) olan bir merhemdir. Antioksidan, antiviral ve antitümör özelliği olan immünoterapik bir ajandır (75). İnce bir tabaka şeklinde, parmak ile günde üç kez (her siğil için 0,5 cm'lik merhem) siğiller tamamen temizleninceye kadar uygulanmalıdır. 16 haftadan daha uzun süre devam edilmemelidir (31,76-79). Kullanım sonrası uygulama alanını yıkamaya gerek yoktur. Sinecatekin monoterapi olarak uygulanabilir ancak Türkiye'de bulunmamaktadır.

Kriyoterapi, sıvı azot ile dokuların donmasını sağlar ve hücrelerde sitolize yol açarak siğilleri yok eder. Sıvı azot uygulama sonrası ağrı, sonrasında nekroz ve kabarma yaygındır. Ayrıca kalıcı hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyonda görülebilecek yan etkilerdendir. Siğillerin alanı genişse ya da siğiller birçok alanda mevcutsa lokal anestezi (topikal veya enjeksiyon) tedaviyi kolaylaştırabilir (32). Bu tedavi haftada bir, iki haftada bir veya her üç haftada bir tekrarlanabilir ve genellikle 3-4 seansta olumlu sonuç alınmakta bazen 7-8 seans gerekebilmektedir.

TCA ve BCA proteinlerde kimyasal koagülasyon yaparak siğillere etki eder. 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. Reaksiyon göstermeyen asid sodayla veya talk pudrayla uzaklaştırılmalıdır. Bu uygulama 1-2 haftalık aralıklarla tekrar edilebilir. TCA ve BCA keratinize olmuş büyük siğiller için önerilmez (32).

Ablatif teknik olarak, makas veya bistüri, lazer, elektrocerrahi kullanılabilir. Makas ile yüzeysel insizyon ve bistüri ile küretaj yapılabilir. Bu işlem sırasında subkutan veya submuköz yağ dokusu çıkarılmamalıdır. Cerrahi eksizyonun avantajı büyük siğillerin ve geniş yüzeylerin bir kere de temizlenebilmesidir. Böylece hızlı etki başlangıcı, hızlı klirense, hızlıca virüs yükünün azaltılması sağlanmış olur. Karbondioksit (CO2) lazer ve cerrahi özellikle diğer tedavilere cevap vermeyen, geniş siğillerin tedavisinde yararlı olabilir (32). CO2 ve Nd:YAG lazerler odaklanmış kızılötesi ışık enerjisi kullanarak lezyonları buharlaştırır. Yan etki olarak ağrı ve skar oluşumu sayılabilir. Elektrokoter yüksek frekanslı elektrik akımları ile termal etki oluşturarak etki ederler. Elektrokoter tedavisi sonrasında kalıcı hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon görülebilir. Lazerle işlemi ile çıkan duman ve elektrokoter dumanı bulaşıcı parçacıklar içerir ve virüsün yayılmasını önlemek için maskeler ve duman tahliye cihazları kullanılmalıdır. Yan etki olarak ağrı ve skar oluşumu sayılabilir (31).

Geleneksel ablatif tekniklerle rekürrens oranları nispeten yüksektir, çünkü bu yöntemler altta yatan HPV enfeksiyonunu etkilemeden görünür siğilleri temizler. İmmünoterapiler, imikumod ve sinecatekin ile rekürrens oranları çok düşüktür (31) (Tablo 7).

Genital siğil konusunda 14 uluslararası uzman tarafından hazırlanan ve Nisan 2019 da yayınlanan klavuzda, genital siğil tedavisinin siğillerin sayısına, büyüklüğüne, morfolojisine, yerine, keratinizasyon durumuna ve yeni veya tekrarlayan olmasına göre kişiselleştirilmesi gerektiği ve öyle seçilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hazırlanan algoritim (31) (Tablo 8).

Alternatif Tedaviler

Önerilen alternatif tedaviler %10-25 Podofilin reçine, interferon (intralezyonel), sidofovir (topikal) ve fotodinamik tedavidir (32).

Tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar; 5- fluorourasil (topikal) (19,80), interferon tedavisi (sistemik veya lokal) (19,80-84), bleomisin (intralezyonel) (85), sidofovir (iv, topikal veya intralezyonel) (86-89), vitamin D3 türevleri (topikal) (90,91), topikal veya intralezyonel aminolevulinik asit (ALA) (fotoduyarlandırıcı) – fotodinamik tedavi (92), CO2 lazer (93), thulium lazer (94), Nd YAG lazer (94) ve endoskopik argon plazma koagülasyon (anorektal kondilomlarda) (93), önkola intradermal PPD uygulamasıdır (95). Bu yöntemlerin tedavi başarı oranları değişkendir.

İnterferon tedavisi sistemik (subkutan veya intramüsküler) veya lokal (intralezyonel veya topikal) olarak uygulanabilir. İnterferonların antitümör, antiviral ve immünmodülatör etkileri vardır.

Uygulanan tedavileri gözlem, ablatif teknikler, immünoterapiler ve diğer topikal tedaviler olarak dört başlığa ayırabiliriz; (Tablo 9) (31,68).

İmmünoterapiler, enfekte olmuş lezyonları temizlemek için vücudun kendi immün sisteminin uyarılmasını kullanır. İmmünmodülatör ajanları uygulanma şekillerine göre üç gruba ayırabiliriz (68) (Tablo 10).

Dirençli Lezyonlar ve Kombine Tedaviler

Kombine tedaviler ile monoterapiler karşılaştırıldığında kombine tedavilerin daha etkili olduğu daha erken kür sağladığı, daha düşük nüks oranına sahip olduğu görülmüştür (31,96). Nüks sıklığını azaltmak için ya da yaygın ve dirençli lezyonların tedavisinde kombine tedaviler tercih edilmektedir. İnfiltratif ve tekrarlayan lezyonlar genellikle ablatif teknikler ile tedaviyi gerektirir (96). Uygulanan çeşitli kombine tedaviler bulunmaktadır (Tablo 11).

Ablatif teknikler hızlı temizlenme sağlar ve nüks oranları yüksektir fakat immünoterapiler düşük klirens oranlarına ve düşük nüks oranına sahiptir. Çalışmalar immünoterapiler ile ablatif tekniklerin kombinasyonunun daha düşük nüks oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (31). Bazı çalışmalarda öncelikle ablasyon ile tedavi ve daha sonra nüksleri önlemek için yara iyileşme süreci sonrasında imikimod krem önerilmiştir, bazı çalışmalarda önce imikimod ve daha sonra rezidü siğilleri ortadan kaldırmak için cerrahi tedavi önerilmiştir (96,98,99,110,111).

Çok yaygın ve dirençli lezyonlarda sistemik alfa interferon tedavisi verilebilmektedir. Lokal interferon uygulamasının sistemik uygulamadan, intralezyonel interferon uygulamasının sistemik uygulamadan daha etkili olduğu görülmüştür (82,83,112). En sık görülen yan etkisi grip benzeri yan etkilerdir. Maliyetli olması ve yan etkileri sebebiyle sadece dirençli lezyonlarda kullanılması önerilmektedir.

Uretral Meatustaki ve Uretradaki Siğiller İçin Önerilen Tedaviler

Genital siğiller nadiren uretral meatusta görülür (Resim 6) ve özellikle uretral darlık gibi komplikasyon korkusu sebebiyle başarısız tedaviye eğilimlidirler. Uretral meatus tutulumu nadiren hipospadias gibi uretral malformasyonlarla ilişkilidir. Uretral meatusta görülen siğillerin etyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada uretral meatusta siğili olan hastalarda büyük meatus daha sık gözlenmiştir. Daha büyük bir uretral meatus boyutunun cinsel ilişki sırasında doğrudan temas alanının artması ile enfeksiyon riskini arttırdığı düşünülmüştür (113).

Genital siğiller bazen distal uretrada bulunur ve çok nadiren proksimal uretraya ilerler (114). Erkeklerde penis derisi genital HPV'ye maruz kalsa bile viral enfeksiyonun uretral retragrad yayılımı, mukozal immün sistem nedeniyle zordur (115). Biyopsi ile HPV enfeksiyonu kanıtlanmış 114 erkek hasta ile yapılan bir çalışmada % 12,3 (14 hasta) oranında distal (penil ve bulböz uretra) intrauretral kondiloma rastlanmış ve bu hastaların hepsinde güncel ya da önceden uretral meatus veya perimeatal alanlarda siğilleri olduğu belirtilmiştir (114).

HPV'li bir hastanın genital muayenesi sırasında mutlaka uretral meatus muayenesi yapılmalıdır. Penis distalinde (glans, korona veya frenulum) veya uretral meatusunda genital siğil varlığında uretra ve mesane içerisinde de siğiller olabileceğinden uretrosistostkopi yapılmalıdır. Önce uretral meatus siğili tedavi edilmeli sonra uretrosistostkopi yapılmalıdır. İşlem esnasında travmadan kaçınılıp etken diğer kısımlara taşınmamalıdır. Çok sayıda ve proksimal uretrada papillomların varlığında mesane değerlendirilmeli, daha distaldeki küçük lezyonlarda eksternal uretral sfinkter geçilmemelidir.

Birkaç izole mesane kondiloma akuminata vakası ve proksimal uretral kondiloma (prostatik uretrada) için potansiyel mekanizmalar olarak immunsupresyon ve enstrümantasyon gibi durumlar sorumlu tutulsa da bir hastada izole mesane kondiloma akuminata vakasında etyoloji tam olarak anlaşılamamıştır (116).

Uretral meatusdaki siğillerin tedavisinde sıvı nitrojen ile kriyoterapi veya cerrahi önerilir iken podofilox ve imikimod kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır (32). İntrauretral siğillerin tedavisinde CO2 lazer ve cerrahi (transuretral rezeksiyon) önerilen tedavilerdir (32).

Uretral kondiloma akuminata nadir bir durumdur ve şimdiye kadar sunulan vaka sayısı sınırlıdır (117,118). Yapılan bir çalışmada intrauretral kondiloma akumünata bulunan 25 hastaya holmiumYAG lazer ablasyon ve intrauretral fluorourasil perfüzyon işlemi kombine edilmiş ve düşük nüks oranları görülmüş ve güvenli olduğu belirtilmiştir (119). 1982 ve 1990 arasında, dış genitalerde belirgin siğilleri olan, geniş intrauretral siğilli 4 erkek hastanın tedavisinde ventral ürotomi uygulanmış ve 3 hastada nüks geliştiği için tercih edilmeyen bir tedavi yöntemidir (120).

Mesane Kondiloma Akumünata

Mesane TUR materyali patoloji sonucu kondiloma akumünata olarak gelebilir. 1962-2014 yılları arasında sadece mesane kondiloma akumünatası olan 28 vaka bildirilmiştir. 1974-2012 yılları arasında hem mesane hemde uretrada kondiloma akumünata bulunan 10 vaka bildirilmiş, hatta bir vakada uretra, mesane ve tek ureterde kondiloma akumünata tespit edilmiştir (121,122). Anogenital lezyonların olmasının distal uretra için predispozan bir faktör olduğu fakat proksimal uretra ve mesaneye retrograd inokülasyonda uretral kateterizasyonun ve sistostkopi işleminin etkili olabileceği belirtilmiştir (121).

Ürolojik Tümörler ile HPV İlişkisi:

Ürolojik tümörlerde HPV enfeksiyonunun rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Penis kanseri insidansındaki rolü çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Diğer ürolojik malignitelerle ilgili olarak, HPV'nin rolü henüz net değildir, ancak çoğu çalışmada HPV'nin ürolojik malignite riski ile ilişkili olmadığı görülmektedir. Prostat kanseri vakalarının yanı sıra, skuamöz farklılaşma gösteren mesane kanseri olan hastalarda HPV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır. Renal ve testiküler kanserlerde majör nedensel bir rol oynamamaktadır (2).

Prostat Kanseri ile HPV İlişkisi

Çoğu çalışmada, HPV ekspresyon paternlerinde kanserli prostat ve benign prostat arasında bir fark bulunmamıştır (123) ve HPV seropozitifliği ve prostat kanseri riski için bir ilişki gözlenmemiştir (124). Bununla birlikte, prostat kanseri ile benign prostat hiperplazisi arasında HPV ekspresyonunda farklılıklar bulunan ve HPV seropozitifliği ile prostat kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirten az sayıda çalışma vardır (125-127). 2015'te 96 prostat kanseri ve 55 benign prostat dokusu örneğini içeren bir çalışmada prostat kanseri doku örneklerinin % 41'inde ve benign prostat doku örneklerinin % 20'sinde HPV enfeksiyonu tespit edilmiş ayrıca, HPV ile enfekte olmuş prostat kanserli vakaların önemli bir bölümünün (% 74) yüksek gleason skoruna sahip olduğu görülmüştür (128).

Mesane Kanseri, Inverted Papillom ile HPV İlişkisi

Inverted papillomlarda etiyolojik faktörlerden birinde virus enfeksiyonu olabileceği düşüncesi ile yapılan üç çalışmada %20, %87,5, %87,5 oranlarında HPV-DNA tespit edilmiş ve yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının, ürotelyal inverted papillom nedenlerinden biri olabileceği ve atipi ile inverted papillomun malign potansiyeline yol açabileceği düşünülmüştür (129-131).

Yapılan çalışmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 (132) ila %35 (133) arasında değiştiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada HPV virüsünün immünsüpre konaklardaki transisyonel hücre tümörögenезisinde rol oynadığı belirtilmektedir (134). Bir olgu sunumunda uretradan gelişen transisyonel hücreli tümör dokusunda HPV tip 6 mRNA'sı gösterilmiştir (135). 1997-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada altmış yaşından küçük 117 mesane kanseri hastasının 18'inde (% 15) HPV DNA tespit edilmiştir (136). Bu bulgulara rağmen HPV-serviks ca gibi güçlü bir ilişki HPV- mesane ca arasında kurulamamıştır (121).

Her ne kadar HPV DNA varlığı, genel popülasyonda mesane kanseri için önemli bir nedensel rol oynamasa da, HPV enfeksiyonu, nadir bir ürotelyal karsinom olan skuamöz diferansiyasyonu olan nörojenik mesane, ürotelyal inverted papillom, atipili inverted papillom ve bilharzial mesane karsinogenezi gibi bir alt grupta akılda tutulmalıdır (123,136,137).

Buschke Loewenstein Tümörü (Dev Kondiloma Akuminata)

Genellikle 5.dekattan sonra ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde kadınlardan yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir. Yavaş büyüyen verrüköz tümör olarak kabul edilir ve büyük boyutlarda ulaşır (Resim 7). Büyük ve infiltratif bir tabanı olan, lokal destrüktif bir davranışı ve yüksek oranda malign transformasyon olasılığı olan, kendiliğinden gerilemenin izlenmediği kondiloma akuminatanın farklı bir formudur. Malign transformasyon olasılığı benign histolojik özelliği ile çelişir. Yüksek lokal nüks oranları ve skuamöz hücreli kansere dönüşme olasılığı mevcuttur. En sık peniste görülür. Buschke Loewenstein Tümörü (BLT) vakaların çoğunda HPV tip 6 ve 11 ile enfekte dirler. HPV 6,11 (+) BLT vakalarında bazen HPV 16,18 bulunabilmektedir. BLT tüm vakaların % 30-56 malign dönüşüm bildirilmiştir ve cerrahi eksizyon sonrası 10 ay içerisinde yeniden nüks riski % 60-66 arasında değişmektedir. Uzak metastaz genellikle olmaz ve ölüm oranı beş yılda % 20-30'dur. Genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda izlenirler. BLT ile ilgili olarak literatürde kontrollü çalışmalar bulunmamakta bu nedenle tedavi şemaları oluşturulamamaktadır fakat en etkin tedavinin temiz cerrahi sınırlar ile geniş eksizyon olduğu görülmüştür (138,139).

HPV ile Erkek İnfertilitesi Arasındaki İlişki

1991-2014 yılları arasındaki makalelerde yapılan sistematik review çalışmasında ejakülattaki HPV enfeksiyonu prevalansı, genel popülasyondaki erkeklerde % 2-31 arasında ve açıklanamayan infertiliteden etkilenen erkeklerde % 10-35,7 arasında olduğu bulunmuştur. Ejakülattaki HPV varlığının sperm motilitesinde bozulma ve anti-sperm antikorlarının varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (140). Yapılan çalışmalarda, sperm motilite parametrelerinin sperm hücrelerinde HPV varlığından etkilendiği görülmektedir ve ayrıca astenozoospermi insidansının HPV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (27,141,142). Yapılan bir çalışmada sperm parametrelerinde normal morfoloji oranının azaldığı görülmüş ve HPV-45, -52, -18/59 ve -16'nın infertilite ile yakın ilişkili HPV tipleri olduğu ve daha fazla dikkat edilmesi gereken tipler olduğu belirtilmiştir (143). Türkiye'de Şubat 2014 - Nisan 2015 arasında en az iki intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) başarısızlığı olan asemptomatik erkeklerde HPV prevalansı % 7.7 bulunmuş, HPV-pozitif vakalarda önemli ölçüde daha düşük sayıda kaliteli embriyo elde edilmiştir. İmplantasyon ve gebelik oranları enfekte ve enfekte olmayan erkeklerde benzer olduğu görülmüştür ($p > 0.05$). Erken abortus oranı HPV pozitif grupta biraz daha yüksek bulunmuştur (% 33'e karşılık % 10, $p > 0.05$) (144).

Enfekte olmuş ejakulatta floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ile spermin, baş bölgesinde bir HPV DNA pozitifliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak nukleusa integre olup olmadığı net olarak değerlendirilememiştir (141).

Molluscum Contagiosum

Genital siğilin ayırıcı tanısında molluscum contagiosum virüsünün (MCV) yaptığı lezyonlara dikkat edilmelidir. MCV, poxvirus ailesinin bir üyesi olan DNA virüsüdür ve düzgün, ortası göbekli, ten renginde, 2-5 mm boyutlarında papüller lezyonlara yol açar (145) (Resim 8). İnpeksiyonla tanı koyulabilmekte ve sıklıkla laboratuvar incelemesi yapılmamaktadır. Son derece bulaşıcı olan lezyonlar sıklıkla deri temasıyla bulaşır ve otoinokülasyonla yayılma eğilimindedir. İnkübasyon periyodu 2-7 haftadır, bazen 6 aya kadar uzar. Genellikle 1-20 arası bazende 100'ün üstünde döküntüye sebep olurlar. Çocuklarda, cinsel olarak aktif yetişkinlerde ve özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, HIV (+) olan hastalarda çok yaygındır (146). MCV çocuklara genellikle banyo ya da yüzme havuzlarından, yetişkinlere ise cinsel yolla bulaşır. Enfekte havlulardan bile bulaş olabilir. Virüs birkaç aylık bir sürede kendi kendini sınırlayabilir ama yayılımı (otoinokülasyonu) önlemek için kriyoterapi ile erken tedavi önerilmektedir (145). Kendi kendini sınırlayabilen bu lezyonlar, 6 ay ile 5 yıl kadar sürebilir (147). Spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide kriyoterapi, mekanik küretaj, podofilin/ podofilotoksin, %3 sidofir krem, %5 imikimod kullanılabilir (146).

Korunma

1) HPV Aşısı

Özellikle mukozal salgılarda nötralizan antikor miktarını artırarak, virusun buradan içeri girmesini immünolojik olarak önlemektedirler. Majör kapsül proteini L1 veya L1+L2 proteinlerini içerir ve virüs benzeri partiküller (VLP) şeklinde hazırlanmaktadır (Şekil 3). Elde edilen bağışıklık uzun süreli olabilmektedir.

ABD'de lisanslı çeşitli HPV aşısı vardır: HPV enfeksiyonunu önleyen iki değerli aşı (bivalent) (Cervarix) HPV 16,18'e karşı koruyucu, dört değerlikli aşı (kuadriyalan) (Gardasil) HPV 16, 18, 11, 6'a karşı koruyucu, dokuz değerlikli aşı (9-valent) (Gardasil 9) HPV 16, 18, 11, 6'ya ve 31,33,45,52 ve 58'e karşı koruyucudur. İki değerli ve dört değerlikli aşılar, tüm serviks kanserlerinin % 66'sına karşı koruma sağlarken dokuz değerlikli aşı serviks kanserlerine karşı %81 koruma sağlar. Dört değerlikli aşılar genital siğillerin (HPV 6,11) % 90'nına karşı koruma sağlar (32).

Kızlar için 11-12. yaşlarda rutin olarak aşılama önerilmektedir (9-26 yaş arası yapılabilir). Daha önce erkeklerle rutin aşılama önerilmezken artık dört değerlikli ve dokuz değerlikli HPV aşıları ile 11-12. yaşlarda rutin olarak aşılama önerilmektedir (9-21 yaş arası yapılabilir). ESYE’de ve immün sistemi baskılanmış (HIV dahil) erkeklerde 26 yaşına kadar HPV aşısı yapılabilir. ABD’de HPV aşıları 26 yaşından büyük erkek veya kadınların kullanması için ruhsatlı değildir ve tavsiye edilmemektedir (148) (Tablo 12). Türkiyede iki ve dört değerlikli aşılar mevcuttur. Bu aşılar en etkin faydayı ilk cinsel aktiviteye başlanmadan önce uygulandığında gösterir bu yüzden genç yaşta önerilmektedir. Genital siğili olan, HPV testi pozitif olan, genital prekanser öyküsü olan kişilerde HPV aşısı uygulanabilir (32).

CDC, 2006-2016 yılları arasında altı ay boyunca verilen 3 doz aşığı (intramüsküler enjeksiyon şeklinde, ilk doz sonrası, 1-2.ay ve 6.ay) önermiştir. 2016 yılında, 15 yaşını doldurmadan önce seriye başlayanlar için tavsiyeyi iki doza düşürmüştür (150) (Tablo 13).

Gardasil ve gardasil-9 aşısı hem kadın hem erkeklerde, cervarix sadece kadınlarda, FDA onayı almıştır. Gardasil’in bağışıklığı en az 5 yıl kadar, cervarix’in bağışıklığının 4,5 yıl ile 6,4 yıl kadar sürdüğü tespit edilmiştir. Gardasil 9 ile gardasil karşılaştırıldığında benzer antikor titreleri olduğu görülmüştür (151). HPV aşısının zamanla koruma sağlama yeteneğini kaybettiğini gösteren hiçbir kanıt yoktur. Veriler aşılamadan sonra yaklaşık 10 yıllık takip için mevcuttur fakat bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamakta ve koruma süresini belirleyecek uzun süreli çalışmalar devam etmektedir.

Genital sistemdeki virüse özgü antikorların bazıları lokal olarak mukozal antikor salgılayan B hücreleri tarafından üretilmektedir. Ayrıca sistemik dolaşımdaki aşı ile indüklenen antikorlar, travma yerinde eksüdasyon veya servikovaginal mukus içine transudasyon yoluyla, genital yolun HPV enfeksiyonunu önleyebilmektedir (152). Aşılar HPV major kapsid proteini L1 gen ürününü (HPV zarf proteini) hedeflemektedir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bu aşılar HPV tipine özgü serum antikor seviyelerini, doğal enfeksiyondan sonra elde edilenlerden 100 kat kadar daha fazla indüklerler. Serum antikorları servikal epitel üzerine atılır ve HPV enfeksiyonuna karşı korur (153).

2) Sünnet

Yapılan çalışmalarda sünnetin, yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve genital herpes gibi, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşıda koryucu olduğu görülmüştür. (154-157). Güney Afrika’da yapılan bir çalışmada yüksek riskli HPV tiplerinin prevalansı; sünnetli erkeklerde %15 sünnetsiz erkeklerde %22 olarak bulunmuştur (154). 2012’de Kenya’da 151 sünnetli ve 124 sünnetsiz hasta ile 24 ay boyunca kolposkop ve PCR ile (HPV DNA) yapılan randomize kontrollü bir çalışmada penil lezyonların prevalansı; sünnetli erkeklerdeki % 0,7 sünnetsiz erkeklerdeki % 26 olarak bulunmuştur (158).

3) Seks partneri sayısının azaltılması ve seksten kaçınma

CYBH’ları önlemek için en güvenilir yol, oral, vajinal ve anal seks kaçınmak ya da uzun süreli, CYBH bulaşmamış olduğu bilinen bir partnerle birlikte karşılıklı tek eşli bir cinsel ilişki içinde olmaktır (32).

4) Erkek kondomu

Yapılan çalışmalarda kondom kullanımının semen, uretral, vajinal veya servikal salgılarla geçen CYBH’ye karşı (sifiliz, klamidy, HIV, gonore) koruma sağladığı (%30-90), genital herpes veya siğiller gibi ciltten cilde temasla bulaşan hastalıklara karşı daha az koruma sağladığı (%0-30) bulunmuştur (159). Cinsel yönden aktif üniversiteli genç bayanlarda yapılan prospektif bir çalışmada devamlı ve doğru kondom kullanımının HPV bulaşma riskini % 70 azalttığı gösterilmiştir (160). Kondom kullanımı ve kadınlarda HPV enfeksiyonu temizlenmesi ile servikal intraepitelyal neoplazilerde (CIN) gerileme (161,162) ve erkeklerde HPV ilişkili penil lezyonlarda (161,163) azalma olmuştur.

5) Kadın Kondomu

Kadın kondomu, kadının vajinasına uyan nitril bir kesedir. Her iki ucunda yumuşak bir halka vardır. Dış halkanın olduğu taraf açık uçludur ve dış halka iç halkadan daha büyüktür, vajinanın dışında kalır ve kısmen labiaları örter. İç halkanın amacı kondomu yerinde tutmaktır. İç halkanın olduğu taraf kapalı uçlu olan taraftır ve iç halka sıkılarak, diyafram gibi işaret parmağı ile mümkün olduğunca itilerek vajinanın içine yerleştirilir (Resim 9) (164).

Veriler sınırlı olmasına rağmen, CYBH'lara karşı korunma sağlayabilmektedir. Erkek kondomu ile karşılaştırıldığında daha maliyetlidir fakat kadın kontrollü bir CYBH önleme yöntemi olma avantajını sunar ve yeni jenerasyon kadın kondomları hem erkekler hem de kadınlar için kabul edilebilirdir (32). Pasif anal ilişki sırasında kullanılabilir olmasına rağmen, bu uygulamayla ilişkili etkinlik hala bilinmemektedir (165).

6) Skrotal Kondom

CYBH yakalanma riskini azaltmak için, tüm inguinal, pubik bölgeyi ve skrotumu kaplayan 'skrotal kondom' geliştirilmiştir (Resim 10). Erkek kondomu ile birlikte giyilir ve deri temasını azaltır, böylece deriden temas yoluyla geçen herpes, HPV, MCV enfeksiyonlarına yakalanma riskini azaltır. Kauçuk lateksten yapılmıştır, yıkanabilir ve birçok kere kullanılabilir. FDA onayı yoktur.

7) Genital Bölgenin Tıraşı

Genital epilasyon, ağdanın ve tıraşın CYBH bulaşma riskini artırdığı belirtilmiştir (166). Derinin tıraş bıçağı ile manipüle edilmesi HPV'nin epidermal hücrelere girmesini kolaylaştırmaktadır (167). Genital bölgedeki kılların ağda veya tıraş bıçağı ile temizliği sonrası biriyle yakın temas kurmadan önce en az bir gün beklenmelidir. Siğil varken, genital bölgeyi tıraş etmek veya ağda yaptırmak mikrotravma alanları ile otoinokülasyona yol açarak virüsün yayılmasına ve daha fazla siğilin ortaya çıkmasına neden olabileceğinden lezyon varken kılların temizliği yapılmamalıdır.

8) Sigaranın Bırakılması

Sigara içenlerde HPV prevelansının daha yüksek olması, genital siğil klirensinin daha zor olması ve nüks ihtimalinin daha fazla olması sebebiyle sigaranın bırakılması önerilmiştir (168).

Cinsel Partnerin Yönetimi

Hasta genital siğili olduğunu mutlaka cinsel partnerine söylemelidir ve partner fizik muayeneden geçirilmelidir. Partner kendisinde görünür bir genital siğil olmasa da HPV bulaşmış olabileceğini bilmelidir. Siğil tedavi edildikten sonra virüsün direnci bilinmediğinden gelecekteki partnerlerin bilgilendirilmesi konusunda bir tavsiye yoktur (32).

Dünya HPV Günü

HPV konusunda toplumdaki farkındalığı ve bilinci artırmak, aşı ile binlerce insanın ölümünün önlenebileceğini vurgulamak için Dünya Papillomavirüs Derneği (International Papillomavirüs Society-IPVS) tarafından, Dünya Kanseri Teşkilatı (UICC), Avrupa Jinekolojik Kanseri Farkındalık Grupları (ENGAGE), Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Kolposkopi Derneği (EFC) ve Akdeniz Ülkeleri Kanseri Önleme Grubu'nun (MTCC) katılımıyla 4 Mart tarihi "Dünya HPV Günü" ilan edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne resmi gün olması için başvuruda bulunulmuş ve kampanya sloganı "Bana Aşkını Ver, HPV'ni Değil (Give me Your Love, Not HPV)" olarak belirlenmiştir.

TABLolar

Tablo 1: HPV prevalansı

Prevalans			
Dünya		% 9-13	(3)
Türkiye	Kadınlar da	% 2-6	(4-8)
	507 kadın	% 23	(9)
	890 kadın	% 25,7	(10)
	6388 kadın	% 25	(11)
	4 milyon kadın	yüzbinde 154	(12)
ABD(Amerika Birleşik Devletleri)		% 15	(13)
Erkekler		% ≥ 20	(14)

Tablo 2: Erkeklerde HPV insidansı

İnsidans			
Erkekler	12 aylık bir süre içinde	% 29-39	(15)

Tablo 3: Heteroseksüel çiftlerde HPV bulaşma oranları

Heteroseksüel çift sayısı	Erkekten kadına bulaş oranları/100 kişide-ay	Kadından erkeğe bulaş oranları/100 kişide-ay	
137	7.3/1000 kişi-ay	12.3/1000 kişi-ay	(34)
486	1.17	2.8	(35)
179	3.5	4	(36)
25	14.5-100	26.8-187.5	(37)
25	4,9	17.4	(38)

Tablo 4: Üroloji polikliniğine gelen erkek hastaya yaklaşım-1

Üroloji polikliniğine genital siğil şikayeti ile gelen erkek hasta	Genital muayene ve uretral meatus muayenesi yap	Klinik görünüm tanı için yeterli ise siğil tedavisine başla	
		Atipik lezyon var ise biyopsi yap	Sonuç: KA ise siğil tedavisine başla
			Sonuç: Prekanseroz/ kanser ise uygun tedavi
		Genital siğil tedavisine rehberlik etmeyeceği için PCR ile HPV testleri önerilmemektedir	

Tablo 5: Üroloji polikliniğine gelen erkek hastaya yaklaşım-2

Üroloji polikliniğine başvuran, partnerinde genital siğil tespit edilen heteroseksüel erkek hasta, kendisine HPV bulaşının olup olmadığını öğrenmek istiyorsa	Genital muayene ve uretral meatus muayenesi yap	Genital siğil varsa tedaviye başlanmalı
		Sürüntü örneği alıp PCR ile HPV testleri bakılması önerilmemektedir
		Hasta 21 yaşın altında ise HPV aşısı öner

Tablo 6: Hastanın uygulayabileceği ve hekimin uygulayabileceği tedavi seçenekleri (32)

Hastanın uygulayabileceği tedaviler	• %0,5 Podofilox çözelti ya da jel • %3,75 veya %5 İmikimod krem • %10 veya %15 Sinecatekin merhem
Hekimin uygulayabileceği tedaviler	• Sıvı azot ile Kriyoterapi (sprey veya kriyoprob tekniği ile) • %80-90 Trikloroasetik asit (TCA) ya da Bikloroasetik asit (BCA) • Cerrahi eksizyon, Küretaj, Lazer, Elektrocerrahi

Tablo 7: Ablatif tekniklerle immünoterapilerin klirens ve rekürrens oranlarının karşılaştırılması (31)

		Klirens oranları	Rekürrens oranları
Ablatif Teknikler (İnvazif tedaviler)	Kriyoterapi	%46-96	%18-39
	Lazer	%23-95	%2,5-77
	Elektrokoter	%35-94	%20-25
	Cerrahi	%89-93	%18-65
	%50-80 BCA ve TCA	%45-94	%11-100
İmmünoterapi	%5 İmikumod krem	%35-75	% 6
	%15 Sinecatekin	%40-81	%7-12
Diğer Topikal Tedaviler	%0,5 Podoflox	%70-100	%18-36

Tablo 8: Genital siğillerin tedavisinde önerilen algoritim (31)

1-5 arası siğilli olan hastalar	• Önce ablatif teknikler • Sonra 2 ay boyunca immünoterapi (kalan siğilleri tedavi etmek veya nüksleri önlemek için)
5'ten fazla siğilli olan hastalar	• Önce 2 ay boyunca immünoterapi • Ardından ablatif teknikler • Daha sonra 2 ay boyunca immünoterapi
Büyük genital siğillerin tedavisi (Lokal TCA veya kriyoterapi tedavisinin uygulanamayacağı kadar büyük olan siğiller)	• Nüks sıklığını azaltmak için 1 kutu imikumod • Sonra cerrahi • Lezyon kalırsa yeniden imikumod

İmikumod, özellikle ablatif tekniklerin kullanılmadığı klinik şartlarda monoterapi olarak kullanılabilir. İmikumodun monoterapide etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (97).

Tablo 9: Uygulanan tedavilerin sınıflandırılması (31,68)

Gözlem	
Ablatif teknikler (İnvazif tedaviler)	Kriyoterapi, Elektrokoter, Lazer, Cerrahi eksizyon, %50-80 Biklor ve Triklor Asetik asit (BCA ve TCA)
İmmünoterapiler	Levamisol, DCP (difensipron), İnterferon, %5 İmikumod krem, %15 Sinekatekin
Diğer Topikal tedaviler	%0,7 Kantaridin, %10 Salisilik asit, %0,5 Podoflox, 5-Fluorourasil, % 5 Potasyum hidroksit, Nitrik-çinko kompleksi topikal çözeltisi

Tablo 10: İmmünmodülatör ajanların uygulanma şekillerine göre sınıflandırılması (68)

Topikal ajanlar	%5 İmikumod, %15 Sinekatekin, BCG, Vitamin D3
İntralezyonel ajanlar	Mycobacterium w aşısı, BCG aşısı, PPD, MMR aşısı, Candida antijeni, Trichophyton cilt antijeni, Tüberculin, Vitamin D3, İnterferon alfa 2b, Bleomisin
Sistemik ajanlar	Çinko, Simetidin (H2 reseptör blokörü), Levamisol (antihelmintik), Ekinezya (tek çalışma), Propolis(tek çalışma), HPV aşısı

Tablo 11: Uygulanan kombine tedaviler

Ablatif teknikler +	İmikimod	(73,96-99)
Ablatif teknikler +	Sistemik (subkutan) interferon alfa 2a, interferon alfa 2b	(100-103)
Cerrahi tedavi +	Topikal sidofovir	(89)
Kriyoterapi +	Podofilotoksin	(104)
Kriyoterapi +	%25 Podofilin	(105)
Kriyoterapi +	TCA	(105)
Kriyoterapi +	Topikal aminolevulinik asit (ALA)– fotodinamik tedavi (PDT)	(106,107)
CO2 Lazer +	ALA-PDT	(108)
Elektrokoterizasyon +	Podofilin + imikimod	(109)

Tablo 12: Üroloji polikliniğine gelen erkek hastaya yaklaşım-3 (148,149)

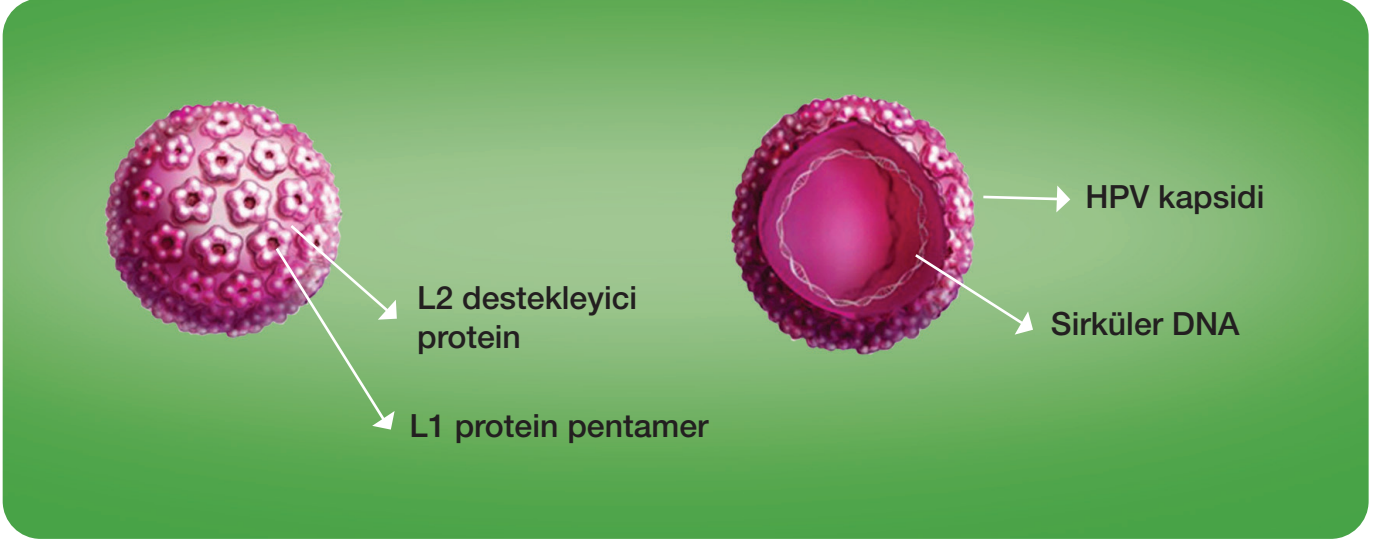
Üroloji polikliniğine başvuran bir heteroseksüel erkek hasta, 'eşinin HPV tedavisi gördüğünü ve HPV aşısı olmak istediğini' belirtmektedir	HPV aşısının önerilebileceği maksimum yaş 21'dir. Hasta 21 yaşından küçükse önerilebilir
	Erkeklerle seks yapan erkeklerde İmmün sistemi baskılanmış (HIV dahil) erkeklerde 26 yaşına kadar yapılabilir
	Kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda aşının 45 yaşına kadar yapılabilceği belirtilse de erkekler için klavuzlardaki maksimum yaş 21'dir

Tablo 13: Aşı takvimi (150)

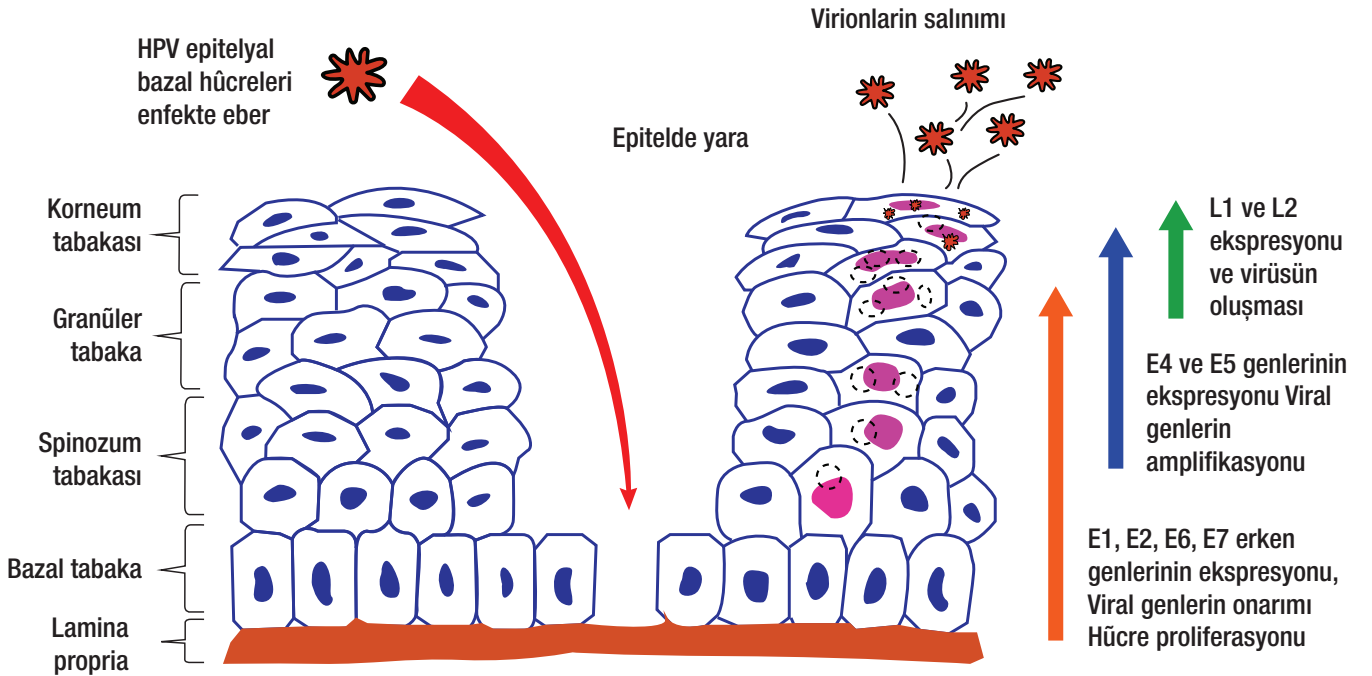
15 yaş dolmadan aşılama programına başlandıysa	2 doz	2. doz 6-12 ay arası yapılmalı
		Eğer 2.doz 5 aydan kısa sürede yapıldı ise 3. doz aşı önerilir
15 yaş üstü aşılama programına başlandıysa	3 doz	
9-26 yaşları arasında immün sistemi baskılayan rahatsızlıkları olan kişiler	3 doz	

ŞEKİLLER

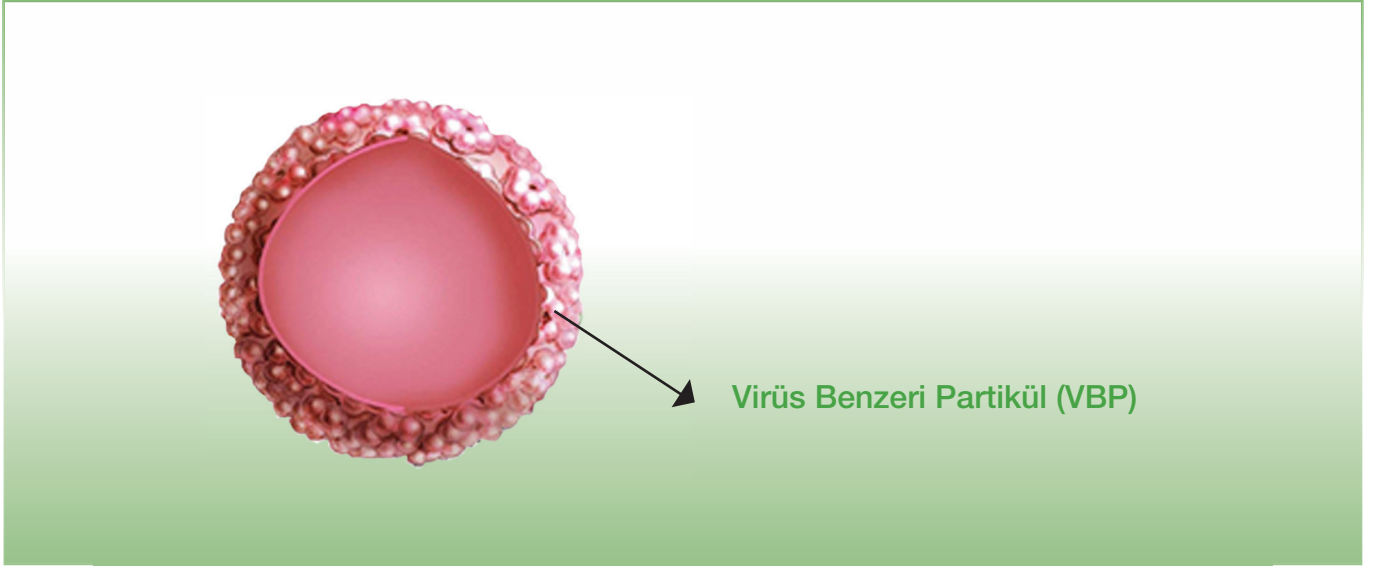
Şekil 1: HPV



Şekil 2: HPV Patogenezi



Şekil 3: Virüs Benzeri Partikül (VBP)



RESİMLER

Resim 1: N95 maske



Resim 2: Genital siğil (Kondiloma akuminatum)



Resim 3: Pearly penil papülleri



Resim 4: Parafrenüler bezler



Resim 5: Fordyce benekleri



Resim 6 : Uretral meatus siğili



**Resim 7: Buschke Loewenstein
Tümörü (İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı)**

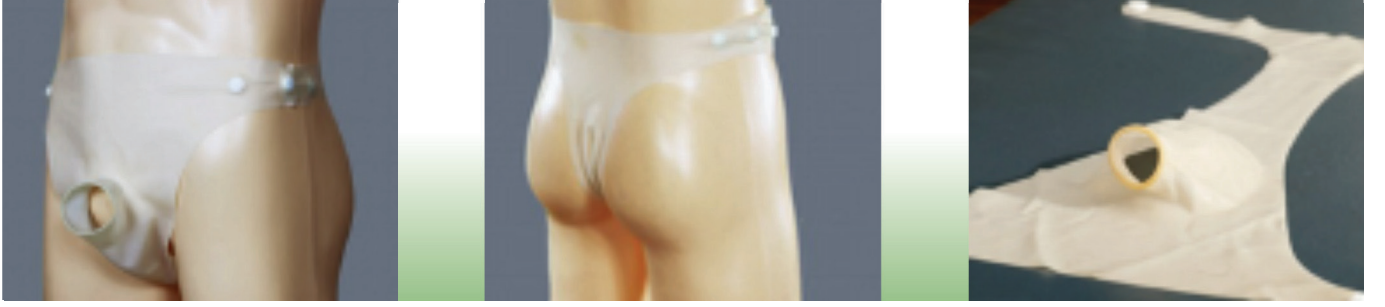


Resim 8: MCV lezyonu



Resim 9: Kadın kondomu



Resim 10: Skrotal kondom

Kaynaklar

1. Stanley MA Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):215-22.
2. Heidegger I, Borena W, Pichler R The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res.* 2015 May;35(5):2513-9.
3. Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: Current scenario. *Indian J Sex Transm Dis.* 2011 Jul;32(2):75-85
4. Inal MM, Köse S, Yıldırım Y et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Nov-Dec;17(6):1266-70
5. Tuncer ZS, Basaran M, Ustaçelebi S et al. High-Risk Human Papilloma Virus (HPV) Infection Determined By Hybrid Capture II Assay in a Turkish University Hospital Outpatient Clinic MN-Gorm. 2006. pp. 129–134.
6. Özçelik B, Serin IS, Gökahmetoğlu S et al. Human papillomavirus frequency of women at low risk of developing cervical cancer: a preliminary study from a Turkish university hospital. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(2):157–9.
7. Seçkin S, Aksoy F, Yıldırım M. Servikal Smearlerde HPV İnfeksiyonu Görülme İndisansı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 1996;36(1-2-3-4):101–103. [Google Scholar]
8. Safi Z, Demirezen S, Beksaç MS, Kuzey GM, Kocagöz T, Ustaçelebi Ş, Haşcelik G, Çakar An. İnsan Papilloma Virusunun (IPV) Polimeraz Zincir Reaksiyonu Tekniği İle Servikal Ve Vajinal Akıntı Örneklerinde Saptanması Mn-Klinik Bilimler&Doktor. 2002;8(1):112–114. [Google Scholar]
9. Dursun P, Senger SS, Arslan H et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009 Nov 30;9:191.
10. Yuce K, Pinar A, Salman MC, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jul;286(1):203-8.
11. Dursun P, Ayhan A, et al. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Türk Patoloji Derg.* 2013;29(3):210-6
12. Ozgul N, Tuncer M, Abacioglu M, et al. Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(9):2397-400
13. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J.* 2006 Mar 30;12(3):5.
14. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1044-57.
15. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med.* 2011 Oct;53 Suppl 1:S36-41.
16. http://www2a.cdc.gov/stdtraining/self-study/hpv/cdc_self_study_hpv_pathogenesis.html
17. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S3/35–41.
18. Coglian V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005;6:204.
19. Tchernev G. Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *An Bras Dermatol.* 2009 Jul-Aug;84(4):377-89.
20. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009;27:141–150.
21. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016 Mar;30(3):245-9.
22. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009 Oct;62(10):870-8.
23. Nielson CM, Flores R, Harris RB, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007a;16:1107–1114
24. Laprise C, Trottier H, Monnier P, et al. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 Apr; 29(4):640-51.
25. Scheffner M, Romanczuk H, Münger K, et al. Functions of human papillomavirus proteins. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994;186:83-99.
26. Münger K, Phelps WC, Bubbs V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol.* 1989 Oct;63(10):4417-21.
27. Lai YM, Lee JF, Huang HY, et al. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril.* 1997 Jun;67(6):1152-5.

28. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, 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.
29. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res.* 2006 Dec;4(4):273-93.
30. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002;109:96–8
31. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Apr 10
32. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
33. Liu M, et al. Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: a population-based cohort study in rural China. *Sci Rep.* 2015 Jul 23;5:10986.
34. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis.* 2014 Apr 1;209(7):1007-15
35. Mbulawa ZZ, Johnson LF, Marais DJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. *Infect.* 2013 Jul;67(1):51-8.
36. Burchell AN, Coutlée F, Tellier PP, et al. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis.* 2011 Dec 1;204(11):1723-9.
37. Widdice L, Ma Y, Jonte J, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis.* 2013 Apr 15;207(8):1286-94.
38. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun;14(6):888-94.
39. Brewer NT, Calo WA. HPV transmission in adolescent men who have sex with men. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jan;15(1):8-9
40. Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, et al. Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jan;15(1):65-73.
41. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):781-9.
42. Li S, Ni XB, Xu C, et al. Oral sex and risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med.* 2015 Jun 11.
43. Vogt SL, Gravitt PE, Martinson NA, et al. Concordant Oral-Genital HPV Infection in South Africa Couples: Evidence for Transmission. *Front Oncol.* 2013 Dec 12;3:303.
44. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Viol J.* 2008 Sep 25;5:106.
45. 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 Dec;74(6):950-4.
46. Ma ST, Yeung AC, Chan PK, et al. Transvaginal ultrasound probe contamination by the human papillomavirus in the emergency department. *Emerg Med J.* 2013 Jun;30(6):472-5.
47. Casalegno JS, Le Bail Carval K, Eibach D, et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012;7(10):e48137.
48. Weyandt GH, Tollmann F, Kristen P, et al. Low risk of contamination with human papilloma virus during treatment of condylomata acuminata with multilayer argon plasma coagulation and CO2 laser ablation *Arch Dermatol Res.* 2011 Mar;303(2):141-4
49. Bergbrant IM, Samuelsson L, Olofsson S, et al. Polymerase chain reaction for monitoring human papillomavirus contamination of medical personnel during treatment of genital warts with CO2 laser and electrocoagulation. *Acta Derm Venereol.* 1994 Sep;74(5):393-5
50. Li H, Zhu W, Xia M. Detection of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated with CO2 laser by polymerase chain reaction. *Chin Med J (Engl).* 1997 Jan;110(1):78-80.
51. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, et al. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Nov;269(11):2367-71.
52. Okoshi K, Kobayashi K, Kinoshita K, et al. Health risks associated with exposure to surgical smoke for surgeons and operation room personnel. *Surg Today.* 2015 Aug;45(8):957-65.
53. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, et al. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Jul;21(1):41-9.
54. Qian Y, Willeke K, Grinshpun SA, et al. Performance of N95 respirators: filtration efficiency for airborne microbial and inert particles. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1998 Feb;59(2):128-32.

55. Coia JE, Ritchie L, Adisesh A, et al. Healthcare Infection Society Working Group on Respiratory and Facial Protection. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect.* 2013 Nov;85(3):170-82.
56. Novak DA, Benson SM. [2010]. Understanding and controlling the hazards of surgical smoke. *Prev Infect Ambul Care* 1:3–5.
57. Gloster HM Jr, Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Mar;32(3):436-41
58. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1991;248:425–7
59. Rioux M, Garland A, Webster D, et al. HPV positive tonsillar cancer in two laser surgeons: case reports. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov 18;42:54.
60. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
61. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):607-15.
62. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Sep;4(9):e609-16.
63. <https://www.cancer.org/research.html>
64. Ye Y, Sun XZ, Feng JS. Woman with rectal condyloma acuminatum: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15;8(4):6365-8
65. Tena-Suck ML, Alarcón-Herrera A, Tirado-Sánchez A, et al. Male urethral Pap smears and peniscopy examination and polymerase chain reaction human papillomavirus correlation. *Diagn Cytopathol.* 2012 Jul;40(7):597-603.
66. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, 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 Oct 15;196(8):1146-52.
67. Woei Ling Peh, Kate Middleton, Neil Christensen, et al. Life Cycle Heterogeneity in Animal Models of Human Papillomavirus-Associated Disease. *J Virol.* 2002 October; 76(20): 10401–10416.
68. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016 Sep-Oct;7(5):364-370.
69. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, et al. 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.
70. Diamantis ML, Bartlett BL, Tying SK. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Lett* 2009;14:1-3, 5.
71. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:74–6
72. Senel E, Seckin D. Imiquimod-induced vitiligo-like depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(6):423.
73. 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 Feb 20;130(4):503-504.
74. García-Montero P, Repiso Jiménez JB, Fernández Morano MT, et al. Genital Vitiligo-like Hypopigmentation After Treatment With 5% Imiquimod. *Actas Dermosifiliogr.* 2017 May;108(4):378-380
75. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, et al. 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 Mar;25(3):345-53.
76. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, et al. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1371–9.
77. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1329–38.
78. Gross G, Meyer KG, Pres H, et al. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1404–12.
79. Hara Y. Tea catechins and their applications as supplements and pharmaceuticals. *Pharmacol Res.* 2011 Aug;64(2):100-4
80. Bakardzhiev I, Kovachev E. Comparative assessment of the methods of treatment of Condylomata acuminata. *Akush Ginekol (Sofia).* 2011;50(4):45-51
81. Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, et al. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018 Feb;94(1):21-29. doi: 10.1136/sextrans-2017-053150. Epub 2017 Aug 17.

82. Kuntsevich LD, Komov NN, Shibaeva EV, et al. Focal immunophysotherapy in combined treatment of men with manifestations of papilloma virus infection. *Urologiia*. 2010 Nov-Dec;(6):58-62.
83. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009 Sep 21;9:156.
84. Czelusta AJ, Evans T, Arany I, et al. A guide to immunotherapy of genital warts. Focus on interferon and imiquimod. *BioDrugs*. 1999;11:319-31.
85. Gormley RH, Crawford GH, Kovarik CL. Response to "Should intralesional bleomycin be used in the treatment of HPV-related genital disease in the immunocompromised host?". *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):681-2
86. Naesens I, Snoeck R, Andrei G, et al. HPMPC (cidofovir), PMEA (adefovir) and related acyclic nucleoside phosphonate analogues: a review of their pharmacology and clinical potential in the treatment of viral infections. *Antiviral Chem Chemother*. 1997;8:1-23.
87. Calisto D, Arcangeli F. Topical cidofovir for condylomata acuminata of the genitalia in a -3-year-old child. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1192-3
88. Martinelli C, Farese A, Mistro AD, et al. Resolution of recurrent perianal condylomata acuminata by topical cidofovir in patients with HIV infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:568-9.
89. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, et al. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1103-8
90. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful Treatment of Anogenital Wart with a Topical Vitamin D(3) Derivative in an Infant. *Case Rep Dermatol*. 2010 Apr 20;2(1):46-49
91. Egawa K: Topical vitamin D3 derivatives for condylomata acuminata; in Egawa K (ed): *Bible of Warts Treatments* (in Japanese), Ishiyaku Publishers, Inc. Tokyo, 2005, p 199.
92. Li X, Wang X, Gu J, et al. Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata. *Exp Ther Med*. 2013 Jul;6(1):236-240.
93. Pontone S, Pironi D, Pontone P, et al. Combined approach for the treatment of anorectal condyloma. Carbon dioxide laser excision and endoscopic argon plasma coagulation in a case report. *Ann Ital Chir*. 2011 Mar-Apr;82(2):159-62
94. 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 Nov;45(9):582-8.
95. Eassa BI, Abou-Bakr AA, El-Khalawany MA. Intradermal injection of PPD as a novel approach of immunotherapy in anogenital warts in pregnant women. *Dermatol Ther*. 2011 Jan-Feb;24(1):137-43.
96. Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:52-5. Review.
97. Schofer H, Van Ophoven A, Henke U et al. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 642–648.
98. Hoyme UB, Hagedorn M, Schindler A-E, 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
99. Carrasco D, vander Straten M, Tying SK. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct;47(4 Suppl):S212-6. Review.
100. Cirelli R, Tying S. Interferons in human papillomavirus infections. *Antiviral Res*. 1994;24:191-204
101. Handley JM, Horner T, Maw RD, et al. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med*. 1991;67:297-302.
102. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, et al. A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med*. 1994;70:389-9
103. Petersen CS, Bjerring P, Larsen J, et al. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. *Genitourin Med*. 1991;67:99-102
104. Gilson RJ, Ross J, Maw R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect*. 2009 Dec;85(7):514-9.
105. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS*. 2007 Jun;18(6):365-8.
106. Kacerovska D, Pizinger K, Kumpova M, et al. Genital warts treated by photodynamic therapy. *Skinmed*. 2007 Nov-Dec;6(6):295-7.
107. Mi X, Chai W, Zheng H, et al. A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Aug;27(4):176-80

108. Zhu X, Chen H, Cai L, et al. Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO2 laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology*. 2012;225(4):364-70.
109. Kutlubay Z, Uzunçakmak TK, Engin B, Serdaroğlu S İmmunosupresif Tedavi Alan ve tedaviye Dirençli Kondilomata Akuminata Olgusunda Kombinasyon Tedavisi. *Dermatoz* 2011; 2(3): 339-342
110. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, et al. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *BrJ Dermatol*. 2002 Oct; 147 (4): 757-9.
111. Yuan J, Ni G, Wang T, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jul 3;14(7):1815-1819.
112. Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M, et al. Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *JAMA*. 1988 Jan 22-29;259(4):533-8
113. Ebrahimi A, Moradi MR, Rezaei M 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 Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2017 Sep;26(3):55-58.
114. Fralick RA, Malek RS, Goellner JR, Hyland KM. Urethroscopy and urethral cytology in men with external genital condyloma. *Urology*. 1994;43(3):361-64.
115. Sumino Y, Mimata H, Nomura Y. Urethral condyloma acuminata following urethral instrumentation in an elderly man. *Int J Urol*. 2004;11(10):928-30
116. Zayko MO, Velilla RE, Shurbaji MS Condyloma Acuminata Presenting as Isolated Papillary Lesions in the Prostatic Urethra. *Am J Case Rep*. 2018 Dec 22;19:1522-1525
117. Tanaka A, Gondo T, Hashimoto T, et al. [Urethral condyloma acuminata in an elderly patient: a case report] *Hinyokika Kyo*. 2013 Feb;59(2):133-5
118. Kawaguchi S, Shigehara K, Sasagawa T, et al. A case study of human papillomavirus-associated bladder carcinoma developing after urethral condyloma acuminatum. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 May;42(5):455-8.
119. Ge CG, Jiang J, Jiang Q, et al. Holmium: YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol*. 2014 Mar;66(1):77-81.
120. Kesner KM. Extensive condylomata acuminata of male urethra: management by ventral urethrotomy. *Br J Urol*. 1993 Feb;71(2):204-7.
121. Jeje EA, Ogunjimi MA, Alabi TO, et al. Condyloma acuminata of the bladder in benign prostatic obstruction: Case report and review of literature. *Niger Postgrad Med J*. 2015 Jul-Sep;22(3):189-93.
122. Olsen S, Marcussen N, Jensen KM, et al. 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
123. Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, et al. Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):46.e19-27.
124. Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, 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 Feb;19(2):614-8.
125. Dillner J, Knekt P, Boman J, et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 1998 Feb 9;75(4):564-7.
126. Serth J, Panitz F, Paeslack U, et al. Increased levels of human papillomavirus type 16 DNA in a subset of prostate cancers. *Cancer Res*. 1999 Feb 15;59(4):823-5.
127. Pascale M, Pracella D, Barbazza R, et al. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? *Dis Markers*. 2013;35(6):607-13.
128. Singh N, Hussain S, Kakkar N, et al. Implication of high risk human papillomavirus HR-HPV infection in prostate cancer in Indian population--a pioneering case-control analysis. *Sci Rep*. 2015 Jan 16;5:7822
129. Lott S, Wang M, Zhang S, MacLennan GT, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. *Mod Pathol*. 2009 May;22(5):627-32.
130. Chan KW, Wong KY, Srivastava G. Prevalence of six types of human papillomavirus in inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of the bladder: an evaluation by polymerase chain reaction. *J Clin Pathol*. 1997 Dec;50(12):1018-21.
131. Shigehara K, Sasagawa T, Doorbar J, et al. Etiological role of human papillomavirus infection for inverted papilloma of the bladder. *J Med Virol*. 2011 Feb;83(2):277-85.
132. 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.
133. LaRue H, Simoneau M, Fradet Y: Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 1995;1:4.

134. Griffiths TRI, Mellon JK: Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *Br J Urol Int* 2000; 85:211.
135. Mevorach RA, Cos LR, Di Sant'Agnese PA, et al: Human papillomavirus type 6 in grade I transitional cell carcinoma of the urethra. *J Urol*, 143: 126-128, 1990.
136. Shigehara K, Sasagawa T, Kawaguchi S, et al. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. *Cancer* 2011;117:2067-76.
137. Khaled HM, Bahnassi AA, Zekri AR, et al. Correlation between p53 mutations and HPV in bilharzial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2003 Sep-Oct;21(5):334-41.
138. Braga JC, Nadal SR, Stiepcich M, et al. Buschke -Loewenstein tumor: identification of HPV type 6 and 11. *An Bras Dermatol*. 2012 Jan-Feb;87(1):131-4.
139. Antony FC, Ardern-Jones M, Evans AV, et al. Giant condyloma of Buschke-Loewenstein in association with erythroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):46-9.
140. Foresta C, Noventa M, De Toni L, et al. .HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2015 Mar;3(2):163-73.
141. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):802-6
142. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, et al. .Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1723-7.
143. Yang Y, Jia CW, Ma YM, et al. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian J Androl*. 2013 Jul;15(4):529-32.
144. Tangal S, Taşçı Y, Pabuçcu EG, et al. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol*. 2018 May 21:1-5.
145. Rane V, Read T. Penile appearance, lumps and bumps. *Aust Fam Physician*. 2013 May;42(5):270-4
146. Stock I. [Molluscum contagiosum--a common but poorly understood "childhood disease" and sexually transmitted illness]. *Med Monatsschr Pharm*. 2013 Aug;36(8):282-90.
147. Tying SK Molluscum contagiosum: the importance of early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3 Suppl):S12-6
148. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-05).
149. Castellsague X, Muñoz N, Pitisuttithum P et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28-37.
150. <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine.html>
151. Kash N, Lee MA, Kolipara R, et al. Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *J Clin Med*. 2015 Apr 3;4(4):614-33.
152. Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe*. 2010 Sep 16;8(3):260-70.
153. Bornstein J Human papillomavirus vaccine: the beginning of the end for cervical cancer. *Isr Med Assoc J*. 2007 Mar;9(3):156-8.
154. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, et al. Effect of male circum-cision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 2009;199:14-9.
155. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Lissouba P, et al. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 2009;199:958-64.
156. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Nieuwoudt M, et al. Male circumci-sion and Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis: observations after a randomised controlled trial for HIV prevention. *Sex Transm Infect* 2009;85:116-20.
157. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009;360:1298-309
158. Backes DM, Bleeker MC, Meijer CJ, et al. Male circumcision is associated with a lower prevalence of human papillomavirus-associated penile lesions among Kenyan men. *Int J Cancer*. 2012 Apr 15;130(8):1888-97.
159. Lyttle PH, Thompson SC. Maintaining sexual health in commercial sex workers in Australia: condom effectiveness, screening and management after acquiring sexually transmissible infections. 2004; 28(4):351-9

160. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645–54.
161. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82:454–61.
162. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811–6.
163. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804–10.
164. <http://www.ashasexualhealth.org/sexual-health/all-about-condoms/female-condoms/>
165. Mantell JE, Kelvin EA, Exner TM, et al. Anal use of the female condom: does uncertainty justify provider inaction? *AIDS Care* 2009;21:1185–94.
166. Hodges AL, Holland AC. Prevention and Treatment of Injuries and Infections Related to Pubic Hair Removal. *Nurs Womens Health*. 2017 Aug - Sep;21(4):313-317.
167. Schild-Suhren M, Soliman AA, Malik E. Pubic Hair Shaving Is Correlated to Vulvar Dysplasia and Inflammation: A Case-Control Study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;2017:9350307.
168. 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.

