

Immuunipuolustuksen vajeen merkitys HPV DNA:n esiintyvyydessä - kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Joonas Palosaari

Turun Yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos, Suupatologian ja suurradiologian oppiaine
Ohjaaja: Apulaisprofessori Jaana Rautava
Kevätlukukausi 2023

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos

PALOSAARI, JOONAS: Immuunipuolustuksen vajeen merkitys HPV DNA:n esiintyvyydessä - kirjallisuuskatsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 25 s
Suupatologia
Helmikuu 2023

Ihmisen papilloomavirus (HPV) aiheuttaa hyvälaatuisia sekä pahalaatuisia muutoksia suun ja nielun limakalvoilla. Pitkittynyt korkean riskin HPV-genotyyppien aiheuttama infektio suussa on yhdistetty pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomiin. Immuunipuolustusta heikentävät sairaudet lisäävät infektioalttiutta. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää immuunipuolustuksen vajeen merkitystä HPV DNA:n esiintyvyyden kannalta.

Katsaukseen päätyneet artikkelit on kerätty systemaattisesti PubMed-hakutietokannasta ja artikkelit on valittu ennalta määritettyjen kriteerien perusteella. Artikkeleissa verrataan immunosuppressoitujen tutkimuspopulaatioiden HPV DNA:n esiintyvyyttä terveisiin verrokkeihin.

Artikkeleista 96 % käsitteli HIV-infektiota. Yhteensä tutkimuksissa oli 3910 immunosupprimoitua potilasta ja 10527 verrokkia. Näistä naisia oli 84 %. Kerätyn aineiston perusteella valtaosa (91 %) artikkeleista totesi HIV-infektion lisäävän HPV DNA:n esiintyvyyttä suussa, virtsassa ja genitaalialueilla. Kolmessakymmenessä prosentissa artikkeleista oli havaittu käänteinen korrelaatio CD4⁺ T-solujen ja HPV DNA:n välillä. Kuudessa artikkelissa havaittiin HIV-infektion lisäävän erityisesti korkean riskin HPV-genotyyppien esiintyvyyttä.

Kirjallisuuskatsaus viittaa siihen, että immuunipuolustuksen tehokkuus vaikuttaa HPV DNA:n ja sen korkean riskin genotyyppien esiintymiseen. Tämä taasen saattaa merkitä, että nämä henkilöt ovat alttiimpia HPV:n aiheuttamille muutoksille ja mahdollisesti HPV-infektioon liittyvän syövän kehittymiseen, myös pään ja kaulan alueella.

Avainsanat: ihmisen papilloomavirus, immunosuppressio

1 Johdanto	3
1.1 Ihmisen papilloomavirus (HPV)	3
1.1.1 Määritelmä.....	3
1.1.2 HPV:n leviäminen.....	3
1.1.3 Erilaiset HPV-tyypit.....	3
1.1.4 HPV DNA:n yleinen esiintyvyys.....	4
1.1.5 HPV:n aiheuttamia tauteja.....	4
1.1.6 Autoimmuunitautien merkitys HPV infektion riskin kannalta.....	5
2 Materiaalit ja menetelmät	6
2.1 Hakusuunnitelma ja valintakriteerit.....	6
2.2 Tutkimusten valinta.....	6
3 Tulokset	9
3.1 Tutkimukset.....	9
3.2 Potilaat.....	9
3.3 HPV DNA:n esiintyminen.....	9
4 Pohdinta	14
5 Lähdeluettelo	19

1 JOHDANTO

1.1 IHMISEN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

1.1.1 Määritelmä

Ihmisen papilloomavirukset (HPV) ovat Papillomaviridae-heimoon kuuluvia (Bernard ym. 2010), epiteelisoluja infektoivia, pieniä ja vaipattomia DNA-virusia (Harden, Munger 2017) (Cubie 2013). Virusten genomien keskimääräinen pituus on noin 8000 emäspariyksikköä ja ikosahedraalisen kapsidin muotoisen viruspartikkelin halkaisija on noin 55 nm (Zheng, Baker 2006).

1.1.2 HPV:n leviäminen

HPV on yksi maailman yleisimmistä sukupuoliteitse leviävistä viruksista. Sen tarttuminen ei kuitenkaan aina vaadi seksuaalista kanssakäymistä. HPV voi tarttua limakalvokontaktin lisäksi myös ihokontaktin, sekä iho-limakalvokontaktin välityksellä yksilöiden välillä tai inokulaationa (Sabeena ym. 2017) (Cason, Mant 2005). HPV voi tarttua myös äidistä lapseen esimerkiksi kohdussa, synnytyksen aikana tai sen jälkeen. Tätä kutsutaan vertikaaliseksi tarttumiseksi (Koskimaa ym. 2012) (Smith, Parker ym. 2010) (Freitas ym. 2013). HPV:n vertikaalinen tarttuminen lapseen synnytyksessä lisää lapsen riskiä sairastua esimerkiksi juveniiliin kurkunpään papillomatoosiin (Lacey ym. 2013).

1.1.3 Erilaiset HPV-tyypit

Erilaisia HPV-alatyyppejä on eristetty ihmisiltä yli 200 kappaletta. Erilaiset HPV-alatyypit taas muodostavat lajeja. Erilaiset HPV-lajit muodostavat HPV-sukuja, joita ovat esimerkiksi alfa-, beeta- ja gammapapilloomavirukset. (Bernard ym. 2010). Alfa-papilloomavirukset aiheuttavat ihmisissä limakalvo- sekä iholeesioita ja voivat olla joko korkean tai matalan riskin virusia sen perusteella,

aiheuttavatko ne hyvänlaatuisia vai pahanlaatuisia muutoksia. Beeta- ja gamma-papillomavirukset taas aiheuttavat ihmisissä pääosin hyvälaituisia iholeesioita, mutta myös syöpiä. (Cubie 2013.).

1.1.4 HPV-DNA:n yleinen esiintyvyys

Tutkimustulokset HPV:n esiintyvyydestä suussa oireettomilla henkilöillä vaihtelevat useimmiten 0–20 % välillä (Gonzalez-Losa ym. 2015). Kreimerin ym. systemaattisessa katsauksessa (Kreimer ym. 2010) havaittiin HPV DNA:ta suun limakalvoilla 4,5 %:lla (95 % CI: 3.1–5.1) terveillä aikuisilla. Suomalaisilla teetetyt tutkimuksen mukaan HPV-DNA:ta havaittiin 15,4 %:lla (southern blot) ja 29,4 %:lla (PCR) terveistä suun limakalvoista, hieman tutkimustavasta riippuen (Kellokoski ym. 1992). Rautavan ja kumppanien (Rautava ym. 2012) seurantatutkimuksessa HPV-DNA:n esiintyminen suussa vaihteli naisilla 15 % ja 24 % välillä ja yleisin alatyyppe oli HPV16, jota esiintyi 9,7–18,4 %:lla tutkittavista. HPV-16 oli yleisin löydetty alatyyppe myös Keron ja kumppanien (Kero ym. 2012) seurantatutkimuksessa, jossa HPV-DNA:ta esiintyi suussa 15,1–31,1 %:lla miehillä.

Millerin ja Johnstonen (Miller, Johnstone 2001) meta-analyysissä havaittiin HPV-DNA:ta 10 %:lla (95 % CI: 6.1 %-14.6 %) oireettomista suun limakalvoista. Menan ym. (Mena, ym. 2019) meta-analyysin mukaan alpha-suvun HPV-tyyppien esiintyvyys terveiden henkilöiden suussa maailmanlaajuisesti oli 4,9 % (95 % CI, 3–7 %-6,1 %). Suurella tutkimuspopulaatiolla tehdyssä tutkimuksessa USA:ssa havaittiin HPV-DNA:n esiintyvän suussa 6,9 %:lla (95 % CI 5,7-8,3 %) 14–69-vuotiaista ja HPV16 esiintyvyys oli 1 %. HPV-DNA:n suurin esiintyvyys oli ikäluokissa 30–34 (7,3 %, 95 % CI 4,6-11,4 %) ja 60–64 (11,4 %, 95 % CI 8,5-15,1 %) (Gillison ym. 2012).

1.1.5 HPV:n aiheuttamia tauteja

Valtaosa HPV-infektiosta sairastetaan huomaamatta ilman näkyvää muutosta ja elimistö paranee viruksesta 6–18 kuukauden kuluttua (Wood ym. 2017). HPV:n on tiedetty aiheuttavan erilaisia hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia muutoksia eri puolilla kehoa, riippuen siitä onko kyseessä matalan

(low risk, LR) vai korkean riskin (HR, high risk) HPV. Esimerkiksi HPV:lle tyypilliset ihon syyvät (verruca vulgaris) assosioituvat gammasuvun HPV-2 viruksen kanssa ja jalkapohjista löytyvät syyvät (verruca plantaris) HPV-1 viruksen kanssa. Suussa ja sukuelinten alueella vastaavia syylä-, papillooma- tai kondyloomamuutoksia aiheuttavat alfa-HPV:t ja tavallisimmin LR-tyypit 6 ja 11. HPV13 ja HPV32 voivat aiheuttaa suussa fokaalista epiteliaalista hyperplasiaa suuontelossa. (Majewski, Jablonska 1997). Kurkunpään alueella HPV voi aiheuttaa papilloomia, jotka voivat erityisesti lapsilla olla jopa hengenvaarallisia tukkiessaan ilmatiet (Larson, Derkay 2010). Suussa HPV:een liittyvien muutosten hoito on kirurginen poisto ja jos muutos saadaan poistetuksi kokonaisuudessaan, se ei tavallisesti uusiudu.

HPV ja erityisesti HPV16 ja 18 ovat yhteydessä pään ja kaulan alueen syöpiin kuin myös sukuelinten alueen – erityisesti kohdunkaulan – syöpiin. (Majewski, Jablonska 1997) (Cubie 2013). Koska HPV infektoi nimenomaan epiteelisoluja, sen aiheuttamat syövät ovat karsinomia (Larson, Derkay 2010). On tutkittu, että pään ja kaulan alueen syöivistä 29,5 %:ssa (95 % CI: 25,5–33,6) löytyy HPV DNA:ta ja näistä 82,5 %:ssa (95 % CI: 77,7–86,4) oli kyseessä HPV16 (Ndiaye ym. 2014). HPV:een liitetyt syövät esiintyvät erityisesti suunielussa (Castellsagué ym. 2016) ja ovat ennusteeltaan parempia kuin HPV-negatiiviset suunielun syövät (Gillison 2009). Pään ja kaulan alueen syöivissä tupakoinnin aiheuttamat syövät ovat ennusteeltaan heikoimpia. Alkoholien käyttö sen sijaan ei vaikuta liittyvän ennusteeseen (Beynon ym. 2018). Kohdunkaulan syöivistä HPV DNA:ta löytyy lähes kaikista ja kohdunkaulan syövät muodostavat 83 % kaikista HPV:n aiheuttamista syöivistä (de Martel ym. 2017).

1.1.6 Autoimmuunitautien merkitys HPV infektion riskin kannalta.

Immuunipuolustusta heikentävät sairaudet lisäävät infektiotilittua (Fishman 2011, Fishman 2013). Näin ollen on syytä olettaa, että ne lisääisivät myös HPV infektiota ja HPV:n aiheuttamia sairauksia. Autoimmuunitaustaisia tauteja, erityisesti nivelreumaa ja systeemistä lupus erythematosusta (SLE)

sairastavilla naisilla on suurempi riski sairastua HPV:n aiheuttamaan kervikaaliseen dysplasiaan ja syöpään (Kim ym. 2014). Toisaalta Kim ym. samassa tutkimuksessa havaitsivat, että psoriasisista ja tulehduksellista suolistosairautta (IBD) sairastavilla naisilla riski HPV-sairauksin ei ollut suurentunut. Tutkijat arvelivat erojen johtuvan systeemisen inflammaation laajuudesta sekä systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden yleisemmästä käytöstä SLE- ja nivelreumapotilailla. Myös Fosterin ym. tutkimus (Foster ym. 2020) selvitti, että HI-virusta (HIV) sairastavilla naisilla on 5-kertainen riski, ja SLE:tä sairastavilla naisilla 1,5-kertainen riski saada kohdunkaulan dysplasioita. Heidän tutkimuksessaan myös IBD, psoriasis ja reumasairaudet assosioituivat suuremman HPV-infektioasteen kanssa.

Tämän syventävän tutkielman tarkoituksena on arvioida immunosuppression vaikutusta HPV:n ja sen eri genotyyppien esiintyvyyteen tämänhetkisen kirjallisuuden perusteella.

2 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

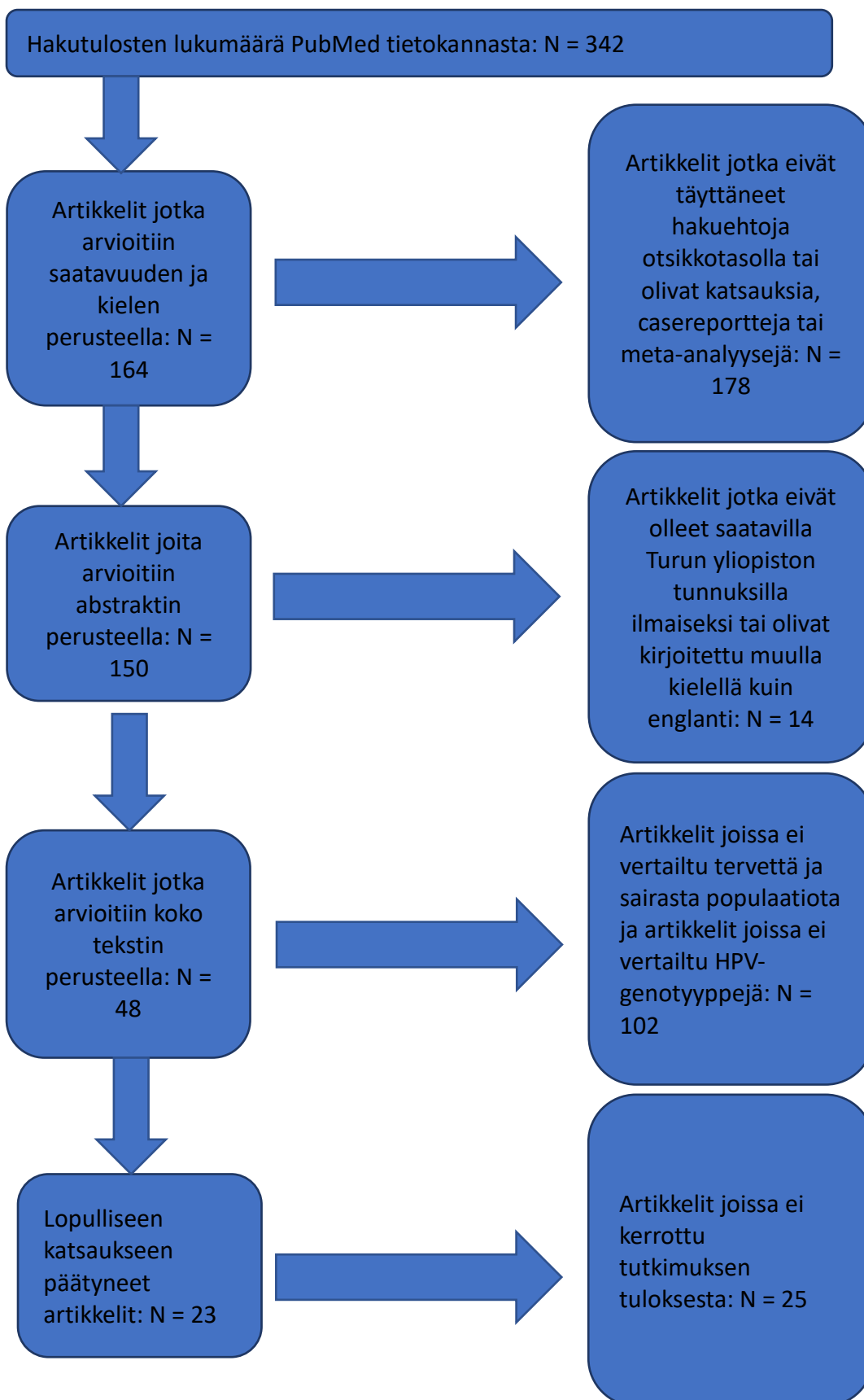
2.1 Hakusuunnitelma ja valintakriteerit

Aineiston haussa on käytetty National Institute of Healthin ylläpitämää PubMed tietokantaa. Tietokannasta haettiin artikkeleita ihmisen immuunipuolustuksen tilan vaikutuksesta HPV:n esiintyvyyteen ja HPV:n genotyypeihin. Hakulausekkeita testattiin yhdistelmillä sanoista HPV, human papillomavirus, genotypes, immunosuppression, immunodeficiency ja immunocompromised. Lopulta käyttöön valittiin hakulauseke (HPV OR human papillomavirus) AND GENOTYPES AND (IMMUNOsupp* OR immunodef*). Haut tietokantaan tehtiin 3.3.2022.

2.2 Tutkimusten valinta

Tuloksia arvioitiin ensin otsikkotasolla sen perusteella, täyttävätkö ne hakuehdot HPV:sta, genotyypeistä sekä immuunipuutoksesta (kuva 1). Tuloksista poistettiin myös katsausartikkelit, meta-analyysit ja casereportit. Artikkeleiden oli myös oltava kirjoitettu englannin kielellä ja koko tekstin tuli olla saatavilla ilmaiseksi Turun yliopiston tunnuksilla. Jäljelle jääneistä artikkeleista käytiin läpi abstraktit ja hylättiin tutkimukset, joissa ei vertailtu tervettä ja sairasta populaatiota tai käsitelty HPV:n eri genotyyppejä. Seuraavaksi artikkeleita karsittiin pois tutkittujen HPV:n genotyyppien määrän perusteella. Artikkelit, joissa käsiteltiin kahdeksaa tai useampaa HPV:n eri genotyyppiä, päätettiin ottaa mukaan. Näistä artikkeleista valittiin mukaan ne, joista löytyi tutkimuksen tulos.

Kuva 1. Vuokaavio



3 TULOKSET

3.1 Tutkimukset

Katsaukseen valikoitui lopulta 23 tutkimusta, joissa tutkittavien määrät vaihtelivat välillä 50—3339 (Taulukko 1). Tutkimuksissa käsitellyistä potilasryhmistä kymmenen oli Afrikasta (Taku ym. 2021, Obiri-Yeboah ym. 2017, Blossom ym. 2007, Maueia ym. 2021, Omire ym. 2020, Mbatha ym. 2017, Jaguet ym. 2012, Dartell ym. 2012, Mbulawa ym. 2009, Hanisch ym. 2013), viisi Aasiasta (Liu ym. 2019, Park ym. 2014, Qian ym. 2017, Chu ym. 2013, Cheng ym. 2012), neljä Euroopasta (Tornesello ym. 2008, Mboumba Bouassa ym. 2021, Darwich ym. 2011, Smits ym. 2005), kaksi Pohjois-Amerikasta (Muller ym. 2015, Palefsky ym. 1998) ja kaksi Etelä-Amerikasta (Miyaji ym. 2022, Levi ym. 2004).

3.2 Potilaat

Immunosuppressoituja potilaita tutkimuksissa oli yhteensä 3910, joista miehiä oli 1214 (31,0 %) ja naisia 2696 (69,0 %). Terveitä potilaita oli 10527, joista miehiä 1032 (9,8 %) ja naisia 9495 (90,2 %). Immunosuppression tyypeistä 22:ssa tutkimuksessa kyseessä oli HIV ja yhdessä elinsiirtopotilasryhmä (Miyaji ym. 2022).

3.3 HPV DNA:n esiintyminen

Artikkeleissa havainnoitiin HPV DNA:ta 22:ssa tutkimuksessa PCR:n avulla ja yhdessä tutkimuksessa (Dartell ym. 2012) käytettiin Hybrid Capture DNA-RNA -menetelmää. Tutkimuksissa käsiteltiin keskimäärin noin 25:tä eri HPV-genotyyppiä vaihteluvälin ollessa 8—37.

Artikkeleissa HPV DNA:n näytteenottoaikkoina olivat 16:ssa tutkimuksessa kohdunkaulan alue (Taku ym. 2021, Miyaji ym. 2022, Tornesello ym. 2008, Mboumba Bouassa ym. 2021, Obiri-Yeboah ym. 2017, Blossom ym. 2007, Maueia ym. 2021, Omire ym. 2020, Park ym. 2014, Mbatha ym. 2017,

Jaquet ym. 2012, Dartell ym. 2012, Chu ym. 2013, Hanisch ym. 2013, Darwich ym. 2011, Levi ym. 2004), kahdessa anaalialue (Liu ym. 2019, Palefsky ym 1998), kahdessa anaali- ja genitaalialue (Qian ym. 2017, Cheng ym. 2012), yhdessä cervikaali- ja genitaalialue (Mbulawa ym. 2009) sekä yhdessä suu (Muller ym. 2015) ja yhdessä virtsa (Smits ym. 2005).

Kahdessa tutkimuksessa (Miyaji ym. 2022, Darwich ym. 2011) HPV:n esiintyvyys immunosuppressoidulla populaatiolla todettiin vastaavaksi kuin terveillä kontrolleilla. Viidessätoista tutkimuksessa (Taku ym. 2021, Liu ym. 2019, Mboumba Bouassa ym. 2021, Obiri-Yeboah ym. 2017, Maueia ym. 2021, Omire ym. 2020, Muller ym. 2015, Park ym. 2014, Mbatha ym. 2017, Dartell ym. 2012, Mbulawa ym. 2009, Smits ym. 2005, Palefsky ym. 1998, Levi ym. 2004, Cheng ym. 2012) immunosuppressio lisäsi HPV:n esiintyvyyttä kontrolleihin verrattuna, sekä erilaisten genotyyppien määrää. Kuudessa tutkimuksessa immunosuppressio lisäsi immunosupprimoiduilla potilailla erityisesti onkogeenisten genotyyppien esiintyvyyttä (Tornesello ym. 2008, Blossom ym. 2007, Qian ym. 2017, Jaquet ym. 2012, Chu ym. 2013, Hanisch ym. 2013).

Mullerin ja kumppanien tutkimuksessa (Muller ym. 2015) tutkittiin HPV DNA:n esiintyvyyttä suussa HIV+ ja HIV- -potilailla. Tutkittuja HPV:n genotyyppijä olivat matalan riskin genotyypit HPV6, HPV11, HPV32, HPV42, HPV34, HPV43, HPV91, HPV53, HPV62, HPV71, HPV72, HPV73, HPV81, HPV82, HPV83, HPV84, HPV86, HPV87, HPV89, HPV102, HPV90, HPV106 ja HPV114 sekä korkean riskin genotyypit HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66 ja HPV68. Tutkimuksessa havaittiin HIV-positiivisuuden lisäävän HPV DNA:n esiintyvyyttä suussa. Tähän vaikuttivat erityisesti potilaan ikä ja CD4⁺ solujen määrä.

Taulukko 1. Yhteenvedo tutkimuksista

Artikkeli	Populaation sijainti	Tapaukset/kontrollit	Genotyyppien lukumäärä (HR/LR)	Näytteenottoaika	Tulos
Palefsky ym. 1998	USA	289/200	30 (14/16)	Anaalialue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Levi ym. 2004	Brasilia	255/36	28 (14/14)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Smits ym. 2005	Hollanti	104/115	21 (13/8)	Virtsa	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Blossom ym. 2007	Uganda	37/69	23 (14/9)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää erityisesti HR-HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Tornesello ym. 2008	Italia	112/115	20 (10/10)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää erityisesti HR-HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Mbulawa ym. 2009	Etelä-Afrikka	238/257	35 (14/21)	Kohdunkaula- ja genitaalialue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Darwich ym. 2011	Espanja	31/109	14 (12/2)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio ei vaikuta tilastollisesti merkitsevästi HPV DNA:n esiintyvyyteen.
Cheng ym. 2012	Taiwan	305/100	10 (5/5)	Anaali- ja genitaalialue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Dartell ym. 2012	Tansania	334/3005	16 (12/4)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Jaquet ym. 2012	Norsunluurannikko	254/191	37 (13/24)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää erityisesti HR-HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Chu ym. 2013	Taiwan	72/76	37 (14/23)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää erityisesti HR-HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Hanisch ym. 2013	Senegal	467/2139	37 (14/23)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää erityisesti

					HR-HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Park ym. 2014	Etelä-Korea	60/1938	25 (13/12)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Muller ym. 2015	USA	161/128	31 (14/17)	Suuontelo	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Mbatha ym. 2017	Etelä-Afrikka	301/922	31 (14/17)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Obiri-Yeboah ym. 2017	Ghana	160/169	13 (13/0)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Qian ym. 2017	Kiina	176/289	22 (13/9)	Anaali- genitaalialue ja	Immunosuppressio vaikuttaa erityisesti anaalialueen HR-HPV DNA:n esiintyvyyteen.
Liu ym. 2019	Kiina	160/113	21 (12/9)	Anaalialue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Omire ym. 2020	Kenia	29/188	16 (9/7)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Maueia ym. 2021	Mosambik	56/177	34 (14/20)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Mboumba Bouassa ym. 2021	Ranska	37/13	28 (14/14)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Taku ym. 2021	Etelä-Afrikka	147/46	30 (12/18)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio lisää huomattavasti HPV DNA:n esiintyvyyttä.
Miyaji ym. 2022	Brasilia	125/132	8 (6/2)	Kohdunkaulan alue	Immunosuppressio ei vaikuta tilastollisesti

					merkitsevästi HPV DNA:n esiintyvyyteen.
--	--	--	--	--	---

HR=korkean riskin genotyyppi, LR=matalan riskin genotyyppi

4 POHDINTA

Tämänhetkisen kirjallisuuden perusteella HIV-infektio lisää HPV DNA:n esiintyvyyttä suussa, sukuelinten alueella ja virtsassa. Näyttöä on myös siitä, että HIV-infektio lisää erityisesti korkean riskin genotyyppien esiintyvyyttä. Osassa tutkimuksista havaittiin käänteinen korrelaatio CD4⁺ -solujen määrän ja HPV DNA:n esiintyvyyden välillä (Muller ym. 2015), mutta tarkkoja solutason mekanismeja asiasta ei vielä tunneta (Tugizov ym. 2013).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää immunosuppression ja HPV DNA esiintyvyyden välistä suhdetta. Immunosuppression vaikutuksesta yleisesti infektioiden esiintyvyyteen on paljon kirjallisuutta ja useissa artikkeleissa todetaan heikentyneen immuunipuolustuksen lisäävän infektioiden esiintyvyyttä (Fishman 2011, Fishman 2013). Tähän katsaukseen valikoituneissa artikkeleissa kuitenkin tutkittiin lähes yksinomaan HPV DNA:n ja HIV:n välistä yhteyttä. Muunlaisen immunosuppression vaikutuksesta kuin HIV-infektion, HPV DNA:n esiintyvyyteen on tietoa vain vähän.

Kahdessakymmenessä tutkimuksessa todettiin, että HPV DNA:n esiintyminen immunosuppressoituilla, HIV-infektoituilla, on merkittävästi suurempaa kuin terveellä normaaliväestöllä. Kuitenkin kahdessa katsaukseen päätyneessä tutkimusartikkelissa HPV DNA:n esiintyvyys oli yhtenevästi suurempaa immunosuppressoitulla väestöllä normaaliväestöön verrattuna, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei todettu (Miyaji ym. 2022, Darwich ym. 2011). Näissä kahdessa artikkeleissa pohdittiin tämän eron voineen johtua esimerkiksi tutkimuspopulaatioiden korkeammasta iästä. Osittain tämä voi myös johtua tutkittavien immunosuppression tasosta. HIV-infektio ei suoraan merkitse selkeää immunosuppressiota. Tämä riippuu erityisesti potilaan mahdollisesta lääkityksestä. Syy voisi olla kuitenkin myös virusten välisellä muulla yhteisvaikutuksella. Solutason mekanismeja HPV:n ja HIV:n välillä ei tunneta täysin

ja epäillään, että HIV voi häiritä basaalisten epiteelisolujen tiivisliitoksia, minkä seurauksena HPV pääsee paremmin tunkeutumaan elimistöön (Tugizov ym. 2013).

HPV-infektiosta suussa on paljon kirjallisuutta. HPV:n aiheuttaa hyvälaatuisia sekä pahalaatuisia muutoksia suun ja nielun limakalvoilla. Toisaalta useimmat suun HPV-infektiot ovat oireettomia ja parantuvatkin itsestään ajan kanssa. Hyvälaatuisia muutoksia ovat esimerkiksi papilloomat ja kondyloomat ja pahalaatuisia muun muassa levyepiteelikarsinoomat. (Syrjänen 2018) Erityisesti pitkittynyt HR HPV-genotyypin aiheuttama infektio suussa on yhdistetty pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinoomiin. HPV-positiivisten levyepiteelikarsinoomien ennuste on toisaalta parempi kuin HPV-negatiivisten. (Syrjänen ym. 2017) Sen sijaan immunosuppression vaikutuksesta HPV DNA:n esiintyvyyteen suussa onkin hyvin vähän tietoa. Katsaukseen päätyneistä artikkeleista vain yksi (Muller ym. 2015) käsitteli immunosuppressiota ja HPV DNA:n esiintyvyyttä suussa. Tutkimus osoitti, että HPV:tä esiintyy immuunivajeisilla henkilöillä enemmän kuin terveillä henkilöillä (32 % vs 16 %; $p=0.002$). Tutkimuksessa kävi myös ilmi HPV:n esiintyvyyden HIV-positiivisilla henkilöillä riippuvan pitkälti $CD4^+$ T-solujen määrän laskusta (alle 200 vs yli 500 solua/ μ L; OR 4,1 (95 % CI, 1.2–4.2)), kun taas HIV-negatiivisilla henkilöillä siihen vaikuttivat muun muassa seksikumppanien määrä ja niiden sukupuoli sekä tupakointi. HR HPV tyyppien esiintyvyys oli myös runsaampaa HIV-positiivisilla henkilöillä (17 % vs 4 %; $p<0.0005$) kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuksessa ei kuitenkaan otettu huomioon, saiko henkilö ensin HPV- vai HIV-tartunnan, joten tämän perusteella ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä. $CD4^+$ T-solujen määrän vaikutusta tutkivat myös Konopnicki ja kumppanit, jotka havaitsivat HPV:n esiintymisen laskevan tilastollisesti merkitsevästi $CD4^+$ T-solujen määrän noustessa asteittain. Solujen määrän ollessa <200 solua/ μ L, HPV:n esiintyvyys oli 63 % ja määrän ollessa 200-349 solua/ μ L esiintyvyys oli 53 %. $CD4^+$ T-solujen määrän noustessa 350-499 soluun/ μ L, HPV:n esiintyvyys oli 43 % ja lopulta solujen määrän noustessa yli 500 soluun/ μ L, HPV:n esiintyvyys oli 28 %. (Konopnicki ym. 2013)

Tulokset ovat kuitenkin ristiriidassa erään toisen tutkimuksen (Suehiro ym. 2020) kanssa, joka kuitenkin ei täyttänyt tälle kirjallisuuskatsaukselle määritettyjä inklusiokriteerejä. Heidän tutkimuksensa käsitteli HIV-positiivisten ja HIV-negatiivisten naisten HPV DNA:n esiintyvyyttä suun ja kohdunkaulan alueilla. Tutkimuksessa havaittiin HPV DNA:ta suuontelossa 14,8 %:lla HIV-positiivisista ja 9,4 %:lla HIV-negatiivisista naisista ($p=0.25$). Suusta otetuissa näytteissä ei siis voitu todeta eroa HIV-positiivisten ja HIV-negatiivisten välillä. Tämä voi osittain selittyä sillä, että tutkimuspopulaatio rekrytoitiin sukupuolitautiklinikalta (Specialized Assistance Service), mikä saattaa vääristää tuloksia. Toisessa Fakry ym tutkimuksessa (2006) sen sijaan havaittiin, että HPV:n esiintyminen suussa on yleisempää HIV-positiivisilla kuin HIV-negatiivisilla naisilla (25,2 % vs 9,0 %; $p<0.001$), mutta jos tarkasteltiin pelkkää suun HPV:n esiintyvyyttä ilman kohdunkaulan HPV:ta, ryhmien välillä ei ollut eroa (2,8 % vs 2,6 %; $p=0.9$). Tutkimuksessa havaittiin samojen HPV-tyyppien esiintyminen suussa ja kohdunkaulan alueella pelkästään HIV-positiivisilla naisilla ($p=0.0002$), mikä viittaisi siihen, että immuunipuolustuksen tehokkuus vaikuttaa HPV:n esiintymiseen. (Fakhry ym. 2006)

Katsauksen artikkelihauun jälkeen Pubmediin on tullut kaksi suun HPV-infektiota käsittelevää artikkelia (Riddell ym. 2022, Mistry ym. 2021), joissa molemmissa havaittiin suurempi suun HPV DNA:n esiintyvyys HIV-positiivisilla henkilöillä HIV-negatiivisiin verrattuna. Riddell ja kumppanit nostivat artikkelissaan riskitekijöiksi muun muassa suuseksin ja Mistry ja kumppanit havaitsivat miessukupuolen sekä matalan CD4⁺-solutason olevan riskitekijöitä suun HPV-infektiolle.

Tähän katsaukseen liittyy heikkouksia. Tutkimusdataa ei edusta koko maailman väestöä. Artikkeleissa on vinoutunut sukupuolijakauma. Artikkelien tutkittavista miehiä oli 2246 (noin 15,6 %) ja naisia 12191 (noin 84,4 %), kun taas koko maailman väestöstä miehiä on noin 50,4 % ja naisia 49,6 %. Tutkittavista henkilöistä myös huomattava osa (9186/14437) sijoittui maantieteellisesti Afrikkaan.

Toisena heikkoutena on tutkimustulosten vaihteleva esitystapa artikkeleissa. Tutkimuksissa keskityttiin HIV-infektion ja HPV DNA:n esiintyvyyden väliseen yhteyteen, mutta huomioitiin hyvin vaihtelevasti esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolen ja CD4⁺ -solujen määrän vaikutusta tähän. Tutkimuksissa raportoitiin usein puutteellisesti, oliko potilaalla HPV tartunta jo ennen HIV-tartuntaa vai tuliko HPV tartunta vasta HIV-infektion jälkeen. Artikkeleissa käsiteltiin myös melko vähän tutkittavien immunosuppression tasoa. Osa tutkimuspopulaatioista oli rekrytoitu sukupuolitautiklinikoilta, mikä voi vääristää tutkimustuloksia.

Tämän katsauksen vahvuutena sen sijaan on, että artikkeleissa tutkimusasetelmat ja tutkimuksista saatavilla oleva tieto olivat tutkimusten välillä melko yhteneväisiä. Valtaosassa artikkeleissa tutkittavat HPV-genotyypit ja tutkimusmenetelmät olivat myös samankaltaisia. Yhdessä tutkimuksessa HPV DNA:n esiintyvyyttä testattiin Hybrid Capture DNA-RNA -menetelmää ja loppuissa HPV DNA:n esiintyvyys testattiin PCR-menetelmän avulla.

Immuunipuolustusta heikentävät sairaudet lisäävät infektiotilaa. Suun sairaudet ovat valtaosin infektiosairauksia. Tämän katsauksen tuloksen perusteella hammaslääkäreiden on tärkeää tutkia potilaan suun limakalvot huolellisesti erityisesti HIV-positiivisilta sekä muilta immuunipuolustukseltaan heikentyneiltä potilailta. Koska heillä vaikuttaa olevan enemmän HPV DNA:ta ja erityisesti sen korkean riskin genotyyppijä, se voi merkitä suurempaa syöpäriskiä. Tämä lisää käyntien alussa potilailta otettavien huolellisten anamneesien tärkeyttä entisestään. Nykypäivänä suun limakalvojen tutkiminen onkin osa suun perustutkimusta. Vaikkakin suun HPV-infektio on useimmiten oireeton, voi kliinisiä manifestaatioita esiintyä ja ne vaativat kirurgista hoitoa. HPV-infektion kroonistuessa pahalaatuisten muutosten ilmentymisen riski kasvaa. Koska varsinaista hoito HPV-infektioon ei ole, oleellista olisi HPV-infektion ennaltaehkäisy. HPV-infektion tartunnan voi ehkäistä rokotteella. Suomessa kansalliseen rokoteohjelmaan sisältyy HPV16 ja HPV18 genotyyppijä ehkäisevän HPV-rokote (Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, Kansallinen

rokotusohjelma 2022). Myös valistus ehkäisyvälineiden oikeasta käytöstä on tärkeää HPV-infektion ehkäisyn kannalta.

LÄHDELUETTELO

- Bernard, H.-U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., Hausen, H. zur, & de Villiers, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology (New York, N.Y.)*, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>
- Beynon, R. A., Lang, S., Schimansky, S., Penfold, C. M., Waylen, A., Thomas, S. J., Pawlita, M., Waterboer, T., Martin, R. M., May, M., & Ness, A. R. (2018). Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *International Journal of Cancer*, 143(5), p. 1114. Wiley. <https://doi.org/10.1002/ijc.31416>
- Blossom, D. B., Beigi, R. H., Farrell, J. J., Mackay, W., Qadadri, B., Brown, D. R., Rwambuya, S., Walker, C. J., Kambugu, F. S., Abdul-Karim, F. W., Whalen, C. C., & Salata, R. A. (2007). Human papillomavirus genotypes associated with cervical cytologic abnormalities and HIV infection in Ugandan women. *Journal of Medical Virology*, 79(6), 758–765. <https://doi.org/10.1002/jmv.20817>
- Bumrunghai, S., Ekalaksananan, T., Duangchai, D., Lanpol, P., Panya, P., Kattiwong, F., Acharya, S., & Pientong, C. (2019). Prevalence of human papillomavirus in oral rinse samples from healthy individuals in northern Thailand. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(2), 159–165. <https://doi.org/10.1111/jop.12800>
- Cason, J., & Mant, C. A. (2005). High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *Journal of Clinical Virology*, 32(S), 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.007>
- Castellsagué, X., Alemany, L., Quer, M., Halc, G., Quirós, B., Tous, S., Clavero, O., Alòs, L., Biegner, T., Szafarowski, T., Alejo, M., Holzinger, D., Cadena, E., Claros, E., Hall, G., Laco, J., Poljak, M., Benevolo, M., Kasamatsu, E., ... Xavier Bosch, F. (2016). HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 108(6), djv403. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv403>
- Cheng, S.-H., Chu, F.-Y., Lin, Y.-S., & Hsueh, Y.-M. (2012). Influence of age and CD4+ T cell counts on the prevalence of genital human papillomavirus infection among HIV-seropositive men who have sex with men in Taiwan. *Journal of Medical Virology*, 84(12), 1876–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.23413>
- Chu, F.-Y., Lin, Y.-S., & Cheng, S.-H. (2013). Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-positive Taiwanese women incarcerated for illicit drug usage. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 46(4), 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.06.009>
- Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology (New York, N.Y.)*, 445(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007>
- Dartell, M., Rasch, V., Kahesa, C., Mwaeselage, J., Ngoma, T., Junge, J., Gernow, A., Ejlersen, S. F., Munk, C., Iftner, T., & Kjaer, S. K. (2012). Human papillomavirus prevalence and type distribution in 3603 HIV-positive and HIV-negative women in the general population of Tanzania: the PROTECT study. *Sexually Transmitted Diseases*, 39(3), 201–208. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31823b50ad>
- Darwich, L., Cañadas, M.-P., Sirera, G., Alameda, F., Forcada, P., Delas, J., Fernández, I., Llatjós, M., Coll, J., Clotet, B., & Videla, S. (2011). Human papillomavirus genotype distribution and human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18 genomic integration in invasive and in situ cervical carcinoma in human immunodeficiency virus-infected women. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21(8), 1486–1490. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822a0195>

- de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, *141*(4), 664–670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
- de Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology (New York, N.Y.)*, *324*(1), 17–27. <https://search.proquest.com/docview/72008074>
- do Sacramento, P. R., Babeto, E., Colombo, J., Cabral Ruback, M. J., Bonilha, J. L., Fernandes, A. M., Pereira Sobrinho, J. S., de Souza, F. P., Villa, L. L., & Rahal, P. (2006). The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *Journal of Medical Virology*, *78*(5), 614–618. <https://doi.org/10.1002/jmv.20583>
- Fakhry, C., D'souza, G., Sugar, E., Weber, K., Goshu, E., Minkoff, H., Wright, R., Seaberg, E., & Gillison, M. (2006). Relationship between prevalent oral and cervical human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-positive and -negative women. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(12), 4479–4485. <https://search.proquest.com/docview/19513171>
- Fishman, J. A. (2011). Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, *17 Suppl 3*, S34-7. <https://doi.org/10.1002/lt.22378>
- Fishman, J. A. (2013). Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *3*(10), a015669. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015669>
- Foster, E., Malloy, M. J., Jokubaitis, V. G., Wrede, C. D. H., Butzkueven, H., Sasadeusz, J., van Doornum, S., Macrae, F., Unglik, G., Brotherton, J. M. L., & van der Walt, A. (2020). Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions—results from an Australia database linkage study. *PloS One*, *15*(6), e0234813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234813>
- Freitas, A. C., Mariz, F. C., Silva, M. A. R., & Jesus, A. L. S. (2013). Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clinical Infectious Diseases*, *56*(10), 1451–1456. <https://doi.org/10.1093/cid/cit066>
- Gillison, M. L. (2009). HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *European Journal of Cancer (1990)*, *45*, 383–385. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(09\)70058-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(09)70058-9)
- Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K. L., Tong, Z., Xiao, W., Kahle, L., Graubard, B. I., & Chaturvedi, A. K. (2012). Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *307*(7), 693–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.101>
- Gonzalez-Losa, M. D. R., Barrera, E. S., Herrera-Pech, V., Conde-Ferrández, L., Puerto-Solís, M., & Ayora-Talavera, G. (2015). Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico. *Brazilian Journal of Microbiology*, *46*(1), 301–306. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246120130976>
- Hanisch, R. A., Sow, P. S., Toure, M., Dem, A., Dembele, B., Toure, P., Winer, R. L., Hughes, J. P., Gottlieb, G. S., Feng, Q., Kiviat, N. B., Hawes, S. E., & University of Washington-Dakar HIV and Cervical Cancer Study Group. (2013). Influence of HIV-1 and/or HIV-2 infection and CD4 count on cervical HPV DNA detection in women from Senegal, West Africa. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *58*(4), 696–702. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.10.012>
- Harden, M. E., & Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, *772*, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
- Jaquet, A., Horo, A., Charbonneau, V., Ekouevi, D. K., Roncin, L., Toure, B., Coffie, P., Minga, A., Saso, A. J., Garrigue, I., Fleury, H., Dabis, F., & IeDEA West Africa collaboration. (2012). Cervical human papillomavirus and HIV infection in women of child-bearing age in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2010. *British Journal of Cancer*, *107*(3), 556–563. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.299>

- Kellokoski, J. K., Syrjänen, S. M., Chang, F., Yliskoski, M., & Syrjänen, K. J. (1992). Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 21(10), 459–464. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1992.tb00975.x>
- Kero, K., Rautava, J., Syrjänen, K., Grenman, S., & Syrjänen, S. (2012). Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *European Urology*, 62(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.045>
- Kim, S. C., Glynn, R. J., Giovannucci, E., Hernández-Díaz, S., Liu, J., Feldman, S., Karlson, E. W., Schneeweiss, S., & Solomon, D. H. (2014). Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(7), p. 1360. BMJ. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204993>
- Konopnicki, D., Manigart, Y., Gilles, C., Barlow, P., Marchin, J. de, Feoli, F., Larsimont, D., Delforge, M., Wit, S. de, & Clumeck, N. (2013). Sustained viral suppression and higher CD4+T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(11), 1723–1729. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit090>
- Kreimer, A. R., Bhatia, R. K., Messegue, A. L., González, P., Herrero, R., & Giuliano, A. R. (2010). Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sexually Transmitted Diseases*, 37(6), 386–391. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181c94a3b>
- Lacey, C. J. N., Woodhall, S. C., Wikstrom, A., & Ross, J. (2013). 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(3), e263–e270. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x>
- Larson, D. A., & Derkay, C. S. (2010). Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 118(6), 450–454. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x>
- Levi, J. E., Fernandes, S., Tateno, A. F., Motta, E., Lima, L. P., Eluf-Neto, J., & Pannuti, C. S. (2004). Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecologic Oncology*, 92(1), 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.10.004>
- Liu, X., Lin, H., Chen, X., Shen, W., Ye, X., Lin, Y., Lin, Z., Zhou, S., Gao, M., Ding, Y., & He, N. (2019). Prevalence and genotypes of anal human papillomavirus infection among HIV-positive vs. HIV-negative men in Taizhou, China. *Epidemiology and Infection*, 147, e117. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003205>
- Majewski, S., & Jablonska, S. (1997). Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 36.
- Maueia, C., Murahwa, A., Manjate, A., Andersson, S., Sacarlal, J., Kenga, D., Mussá, T., & Williamson, A.-L. (2021). Identification of the human papillomavirus genotypes, according to the human immunodeficiency virus status in a cohort of women from Maputo, Mozambique. *Viruses*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/v14010024>
- Mbatha, J. N., Taylor, M., Kleppa, E., Lillebo, K., Galappaththi-Arachchige, H. N., Singh, D., Kjetland, E. F., Baay, M. F. D., & Mkhize-Kwitshana, Z. L. (2017). High-risk human papillomavirus types in HIV-infected and HIV-uninfected young women in KwaZulu-Natal, South Africa: implications for vaccination. *Infectious Diseases (London, England)*, 49(8), 601–608. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1312513>
- Mboumba Bouassa, R.-S., Gubavu, C., Veyer, D., Robin, L., Gravier, A., Hocqueloux, L., Prazuck, T., Péré, H., Bélec, L., & ANRS ImmiPap Study Group. (2021). High prevalence of cervical high-risk human papillomavirus harboring atypical genotypes in human immunodeficiency virus -infected and -uninfected first-generation adult immigrant women originating from Sub-Saharan Africa and living in France. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 23(2), 308–319. <https://doi.org/10.1007/s10903-020-01074-7>

- Mbulawa, Z. Z. A., Coetzee, D., Marais, D. J., Kamupira, M., Zwane, E., Allan, B., Constant, D., Moodley, J. R., Hoffman, M., & Williamson, A.-L. (2009). Genital human papillomavirus prevalence and human papillomavirus concordance in heterosexual couples are positively associated with human immunodeficiency virus coinfection. *The Journal of Infectious Diseases*, *199*(10), 1514–1524. <https://doi.org/10.1086/598220>
- Mena, M., Taberna, M., Monfil, L., Arbyn, M., de Sanjosé, S., Bosch, F. X., Alemany, L., & Bruni, L. (2019). Might oral human papillomavirus (HPV) infection in healthy individuals explain differences in HPV-attributable fractions in oropharyngeal cancer? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, *219*(10), 1574–1585. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy715>
- Miller Craig, S., & Johnstone Brian, M. (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. *91*(6). 622–635. <https://doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1067/moe.2001.115392>
- Miyaji, K. T., Infante, V., Picone, C. de M., Levi, J. E., Oliveira, A. C. S. de, Lara, A. N., Tacla, M., Dillner, J., Kann, H., Eklund, C., Castanheira, C. P., Mayaud, P., Sartori, A. M. C., & Study group on HPV vaccine in immunosuppressed persons. (2022). Human Papillomavirus (HPV) seroprevalence, cervical HPV prevalence, genotype distribution and cytological lesions in solid organ transplant recipients and immunocompetent women in Sao Paulo, Brazil. *PloS One*, *17*(1), e0262724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262724>
- Muller, K., Kazimiroff, J., Fatahzadeh, M., Smith, R. v, Wiltz, M., Polanco, J., Grossberg, R. M., Belbin, T. J., Strickler, H. D., Burk, R. D., & Schlecht, N. F. (2015a). Oral human papillomavirus infection and oral lesions in HIV-positive and HIV-negative dental patients. *The Journal of Infectious Diseases*, *212*(5), 760–768. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv080>
- Ndiaye, C., Mena, M., Alemany, L., Arbyn, M., Castellsague, X., Laporte, L., Bosch, F. X., Sanjose, S., & Trottier, H. (2014). HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16(INK4a) detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70471-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70471-1)
- Nowak, R. G., Gravitt, P. E., Morrison, C. S., Gange, S. J., Kwok, C., Oliver, A. E., Howard, R., Pol, B. van der, Salata, R. A., Padian, N. S., Chipato, T., Munjoma, M., & Celentano, D. D. (2011). Increases in human papillomavirus detection during early HIV infection among women in Zimbabwe. *The Journal of Infectious Diseases*, *203*(8), 1182–1191. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq172>
- Obiri-Yeboah, D., Akakpo, P. K., Mutocheluh, M., Adjei-Danso, E., Allornuvor, G., Amoako-Sakyi, D., Adu-Sarkodie, Y., & Mayaud, P. (2017). Epidemiology of cervical human papillomavirus (HPV) infection and squamous intraepithelial lesions (SIL) among a cohort of HIV-infected and uninfected Ghanaian women. *BMC Cancer*, *17*(1), 688. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3682-x>
- Omire, A., Budambula, N. L. M., Kirumbi, L., Langat, H., Kerosi, D., Ochieng, W., & Lwembe, R. (2020). Cervical dysplasia, infection, and phylogeny of human papillomavirus in HIV-infected and HIV-uninfected women at a reproductive health clinic in Nairobi, Kenya. *BioMed Research International*, *2020*, 4945608. <https://doi.org/10.1155/2020/4945608>
- Palefsky, J. M., Holly, E. A., Ralston, M. L., & Jay, N. (1998). Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *The Journal of Infectious Diseases*, *177*(2), 361–367. <https://doi.org/10.1086/514194>
- Park, E. K., Cho, H., Lee, S. H., Lee, S. G., Lee, S. Y., Kim, K. H., Lee, C. H., Chung, J. S., & Kwak, I. S. (2014). Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among HIV-infected women in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, *29*(1), 32–37. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.1.32>

- Qian, H.-Z., Hu, Y., Carlucci, J. G., Yin, L., Li, X., Giuliano, A. R., Li, D., Gao, L., Shao, Y., & Vermund, S. H. (2017). Human immunodeficiency virus status differentially associated with genital and anal human papillomavirus infection among Chinese men who have sex with men: a cross-sectional survey. *Sexually Transmitted Diseases*, 44(11), 656–662. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000672>
- Rautava, J., & Syrjänen, S. (2011). Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 142(8), 905–914. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0297>
- Rautava, J., Willberg, J., Louvanto, K., Wideman, L., Syrjänen, K., Grénman, S., & Syrjänen, S. (2012). Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PloS One*, 7(8), e42171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042171>
- Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2017). Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 429–435. <https://doi.org/10.1111/jog.13248>
- Smith, E. M., Parker, M. A., Rubenstein, L. M., Haugen, T. H., Hamsikova, E., & Turek, L. P. (2010). Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2010, 326367–326369. <https://doi.org/10.1155/2010/326369>
- Smits, P. H. M., Bakker, R., Jong, E., Mulder, J. W., Meenhorst, P. L., Kleter, B., van Doorn, L.-J., & Quint, W. G. v. (2005). High prevalence of human papillomavirus infections in urine samples from human immunodeficiency virus-infected men. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(12), 5936–5939. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5936-5939.2005>
- Suehiro, T. T., Damke, G. M. Z. F., Damke, E., de Azevedo Ramos, P. L. R., de Andrade Pereira Silva, M., Pelloso, S. M., Huh, W. K., Franco, R. A. F., da Silva, V. R. S., Scarinci, I. C., & Consolaro, M. E. L. (2020). Cervical and oral human papillomavirus infection in women living with human immunodeficiency virus (HIV) and matched HIV-negative controls in Brazil. *Infectious Agents and Cancer*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00301-y>
- Syrjänen, S. (2018). Oral manifestations of human papillomavirus infections. *European Journal of Oral Sciences*, 126 Suppl 1, 49–66. <https://doi.org/10.1111/eos.12538>
- Syrjänen, S., Rautava, J., & Syrjänen, K. (2017). HPV in head and neck cancer - 30 years of history. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 206, 3–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_1
- Taku, O., Mbulawa, Z. Z. A., Phohlo, K., Garcia-Jardon, M., Businge, C. B., & Williamson, A.-L. (2021). Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in HIV-negative and HIV-positive women with cervical intraepithelial lesions in the Eastern Cape province, South Africa. *Viruses*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/v13020280>
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Kansallinen rokotusohjelma <https://thl.fi/fi/web/infektiaudit-ja-rokotukset/tietoa-rokotuksista/kansallinen-rokotusohjelma> (viitattu 30.1.2023)
- Thorsteinsson, K., Storgaard, M., Katzenstein, T. L., Ladelund, S., Rönsholt, F. F., Johansen, I. S., Pedersen, G., Gaardsting, A., Nielsen, L. N., Bonde, J., & Lebech, A.-M. (2018). Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – The SHADE cohort study. *Journal of Clinical Virology*, 105, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.05.010>
- Tornesello, M. L., Duraturo, M. L., Giorgi-Rossi, P., Sansone, M., Piccoli, R., Buonaguro, L., & Buonaguro, F. M. (2008). Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. *The Journal of General Virology*, 89(Pt 6), 1380–1389. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83553-0>
- Tugizov, S. M., Herrera, R., Chin-Hong, P., Veluppillai, P., Greenspan, D., Michael Berry, J., Pilcher, C. D., Shiboski, C. H., Jay, N., Rubin, M., Chein, A., & Palefsky, J. M. (2013). HIV-associated

- disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. *Virology*, 446(1), 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.08.018>
- van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H.-U., Chan, P. K. S., DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A. A., Villa, L. L., Burk, R. D., & Consortium, I. R. (2018). ICTV virus taxonomy profile: papillomaviridae. *Journal of General Virology*, 99(8), 989–990. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>
- Wittawatmongkol, O., Gatechompol, S., Kerr, S. J., Chalermchockcharoenkit, A., Teeratakulpisarn, N., Lermankul, W., Thamkhantho, M., Phanuphak, N., Sohn, A. H., & Chokephaibulkit, K. (2019). Human papillomavirus infection among male adolescents and young adults with perinatally-acquired HIV and without HIV in Thailand. *International Journal of STD & AIDS*, 30(10), 960–968. <https://doi.org/10.1177/0956462419853384>
- Wood, Z. C., Bain, C. J., Smith, D. D., Whiteman, D. C., & Antonsson, A. (2017). Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature. *Journal of General Virology*, 98(4), 519–526. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000727>
- Zheng, Z.-M., & Baker, C. C. (2006). Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Frontiers in Bioscience*, 11(1), 2286–2302. <https://doi.org/10.2741/1971>