

KARYA AKHIR

**IDENTIFIKASI TIPE *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* (HPV) PADA
KONDILOMA AKUMINATA DENGAN MENGGUNAKAN
TEKNIK *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR)
DI MAKASSAR**

***IDENTIFICATION OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) TYPES IN
CONDYLOMA ACUMINATA USING POLYMERASE CHAIN
REACTION (PCR) TECHNIQUE IN MAKASSAR***



**NUR PUTRI IRMAYA SARI
C 115 18 2005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**IDENTIFIKASI TIPE *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* (HPV) PADA
KONDILOMA AKUMINATA DENGAN MENGGUNAKAN
TEKNIK *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR)
DI MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

NUR PUTRI IRMAYA SARI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI TIPE *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* (HPV) PADA KONDILOMA
AKUMINATA DENGAN MENGGUNAKAN TEKNIK *POLYMERASE CHAIN
REACTION* (PCR) DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

NUR PUTRI IRMAYA SARI

Nomor Pokok : C115182005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 September 2022 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



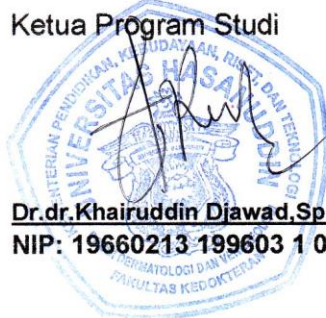
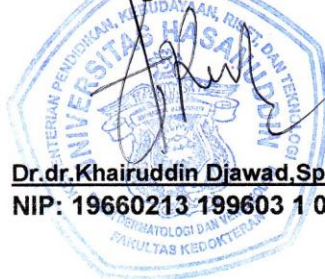
dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP : 195911091 986101 1 003

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp-GK, FINASIM
NIP: 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nur Putri Irmaya Sari
No. Stambuk : C115182005
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Januari 2023

Yang menyatakan



Nur Putri Irmaya Sari

PRAKATA

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Salam dan salawat senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.

Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV selaku pembimbing I tesis saya, juga kepada pembimbing II tesis saya Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Suryani Tawali, MPH sebagai pembimbing statistik saya dan kepada yang terhormat penguji tesis saya, dr. Rizalinda Sjahril, M.SC, Ph.D, Sp.MK dan DR. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi dunia kerja yang nyata.

Terima kasih yang dalam kepada suamiku tercinta dr. Miftahul Akhyar Latief, Ph.D, Sp.M, M.Kes, anak-anakku Nurul Nasywa Fauziyah Akhyar, Farah Nurul Ramadhani Akhyar, Muhammad Hafizh Hiroshi Akhyar, Muhammad Faruq Ar Rayhan Akhyar dan Muhammad Fahimul Hadits Akhyar beserta orang tuaku tercinta, Almarhum ayahanda DRS. H. Achmad Dahlan dan Ibunda Prof. DR. dr. Farida Tabri, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Survive4" dr. Marlina Made, Sp.DV, dr. Nurul Athirahwanti Afany Sp.DV, dr. Reinecia, Sp.DV. Terima kasih banyak atas bantuan selama penyusunan proposal, pengerjaan penelitian serta

penyusunan karya akhir ini, tanpa kalian penelitian ini tidak akan berjalan dengan lancar. Serta terima kasih juga kepada teman-teman PPDS sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Januari 2023

Nur Putri Irmaya Sari

ABSTRAK

NUR PUTRI IRMAYA SARI. *Identifikasi Tipe Human Papilloma Virus (HPV) pada Kondiloma Akuminata dengan menggunakan Teknik Polymerase Chain Reaction (PCR) di Makassar* (dibimbing oleh Safruddin Amin dan Khairuddin Djawad).

Penelitian ini bertujuan mengetahui distribusi *human papilloma virus* (HPV) tipe 6, 11, 16, 18, 33, 56 dan mengidentifikasi tipe HPV pada kondiloma akuminata, khususnya pada HPV tipe 6, 11, 16, 18, 33, dan 56. Jenis penelitian berupa deskriptif observasional terhadap pasien dengan kondiloma akuminata yang memenuhi syarat penelitian dengan beberapa kriteria yaitu: usia, lokasi, bentuk lesi, tipe HPV, dan status imunologi. Penelitian dilakukan di RSP UNHAS dan beberapa rumah sakit jejaring di Makassar. Sampel jaringan kondiloma diambil dari pasien dengan prosedur biopsi eksisi yang kemudian dilakukan identifikasi untuk pemeriksaan PCR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ditemukan tipe HPV berdasarkan kriteria yang telah ditentukan. Kasus tertinggi pada HPV tipe 6, 11 untuk kriteria lokasi, bentuk, dan status imun, sedangkan untuk HPV tipe 16, 18, dan 33 terdeteksi dengan kasus terendah. Adapun, untuk HPV tipe 56 tidak ditemukan pada sampel pasien penelitian.

Kata kunci: kondiloma, identifikasi, tipe HPV



ABSTRACT

NUR PUTRI IRMAYA SARI. *The Identification of Human Papilloma Virus (HPV) Type in Condyloma Acuminata Using Polymerase Chain Reaction (PCR) Technique in Makassar* (supervised by Safruddin Amin and Khairuddin Djawad)

This study aims to determine the distribution of HPV types 6, 11, 16, 18, 33, 56 and identify the type of Human Papilloma Virus (HPV) in Condyloma Acuminata, especially in HPV types 6, 11, 16, 18, 33, and 56. This study was an observational descriptive study of patients with condyloma acuminata who met the research criteria conducted at UNHAS RSP and several network hospitals in Makassar. There were several research criteria including age, location, lesion form, HPV type and immunological status. Condyloma tissue samples were taken from patients by excisional biopsy procedure which were then identified for PCR examination. The results show that the type of HPV is found based on predetermined criteria. The highest cases are found in HPV types 6 and 11 for location, shape, and immune status criteria. Meanwhile, HPV types 16, 18, and 33 were detected with the lowest cases and HPV type 56 is not found in the patients of research sample.

Keywords: condyloma, identification, HPV type



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR BAGAN	
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GRAFIK	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Human Papilloma Virus	6
1. Struktur molecular HPV	7
2. Genom HPV	8
3. Fungsi protein HPV	10
4. Siklus hidup HPV	13
5. Klasifikasi HPV	15
B. Patogenesis	22
C. Gejala klinis	23
D. Diagnosis.....	26
E. Terapi	27

F. Kerangka Teori.....	28
G. Kerangka Konsep.....	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
A. Rancangan Penelitian	30
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	30
C. Populasi Penelitian.....	30
D. Sampel Penelitian	31
1. Besar Sampel	31
2. Kriteria Sampel	31
E. Alat dan Bahan.....	31
F. Prosedur Penelitian.....	33
1. Tahap persiapan	33
2. Tahap pelaksanaan	33
3. Tahap pelaporan.....	35
G. Skema dan Alur Penelitian.....	36
H. Identifikasi Variabel	36
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	37
J. Pengolahan Dan Analisis Data	39
K. Kelayakan Etik.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN	40
BAB V PEMBAHASAN.....	52
A. Karakteristik variable penelitian terhadap kasus kondiloma	52
B. Karakteristik lokasi, bentuk lesi, dan status imun terhadap tipe HPV	54
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
A. Kesimpulan.....	56
B. Saran	56
REFERENSI	57
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skematis Struktur PV5.....	8
Gambar 2. DNAHPV 6	9
Gambar 3. Siklus Hidup HPV.....	14
Gambar 4. Fungsi Gen	23
gambar 5. Gambaran Klinis Pada Mukosa.....	24
gambar 6. Gambaran Klinis Pada Penis	24
Gambar 7. kondiloma Akuminata Pada Penis.....	25
Gambar 8. Kondilona Akuminata Pada Vagina.....	25

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori.....	28
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	29
Bagan 3. Skema dan Alur Penelitian.....	36

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Desain Primer HPV	16
Tabel 2. Defenisi Operasional	37
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian	40
Tabel 4. Analisis Status Imun	42
Tabel 5. Analisis Kategori Usia.....	43
Tabel 6. Karakteristik lesi berdasarkan Lokasi.....	44
Tabel 7. Lokasi Lesi terhadap Tipe HPV	45
Tabel 8. varian lesi terhadap Tipe HPV.....	47
Tabel 9. Status imun terhadap Tipe HPV	48

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

HPV merupakan virus yang menyebabkan penyakit infeksi area genital berupa penyakit kutil kelamin atau yang dikenal dengan kondiloma akuminata. Prevalensi yang masih cukup tinggi dari infeksi human papilloma virus (HPV), mulai dari infeksi dengan kondisi klinis ringan pada kulit dan membran mukosa, hingga ke keadaan tersering yaitu penyakit menular seksual, mengindikasikan akan pentingnya pengetahuan dari seluruh pihak tentang penyakit-penyakit ini. Peran serta aktif dari para dermatovenereologist dalam memberikan informasi kepada seluruh masyarakat pada umumnya, dan kepada dewasa muda serta pasangan suami istri pada khususnya, sangat diperlukan dalam upaya pencegahan penyebaran penyakit ini.¹⁻⁴

Kondiloma akuminata (KA) adalah salah satu penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh virus HPV. Penyakit ini ditandai oleh adanya perubahan mukosa dan hiperplasia kulit khususnya pada daerah anogenital. HPV ditransmisikan melalui hubungan kontak seks, baik genito-genital, oro-genital dan genito-anal. Inokulasi virus dapat lebih mudah terjadi pada permukaan mukosa yang lebih tipis dibandingkan kulit yang berkeratinasi lebih tebal. Dengan demikian, mikro abrasi yang terjadi pada permukaan epitel, akan memudahkan perpindahan virus dari pasangan yang telah terinfeksi untuk masuk ke lapisan sel basal pasangan yang sehat. Lapisan sel basal adalah tempat pertama dari infeksi HPV.¹⁻⁴

Kondiloma akuminata anogenital menjadi masalah kesehatan masyarakat setiap tahunnya dengan perkiraan global kejadian 160 - 289 kasus per 100.000 orang setiap tahun. Insiden tertinggi yaitu pada perempuan berusia antara 20-24 tahun dan laki-laki yang berusia 25-29 tahun.³ Secara umum, prevalensi KA di seluruh dunia diperkirakan sekitar 1% pada populasi dengan aktivitas seksual yang aktif. Angka prevalensi ini meningkat pada wilayah-wilayah Eropa. Sejak tahun 1996-2005 di Inggris, angka prevalensi dari KA meningkat sebanyak 25%. Pada tahun 2008 di Hong Kong, data penderita KA dilaporkan sebanyak 2.276 orang.

Secara khusus di Indonesia sendiri, data yang pernah dilaporkan antara lain yaitu Di Rumah Sakit (RS) Dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2011-2012 tercatat 144 kasus baru KA sedangkan di RS Sanglah Denpasar melaporkan tahun 2015-2017 terdapat 260 kasus KA. Kondiloma akuminata anogenital di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang periode 2010-2014 sebanyak 38 kasus baru dan meningkat pada tahun 2015 yaitu 14 kasus baru. Jumlah insiden KA semakin meningkat di RS Dr. M. Djamil Padang 2016-2019 yang berjumlah 127 kasus baru.³ Laporan oleh kelompok studi IMS dari 13 center termasuk didalamnya Medan, Padang, Palembang, Jakarta, Bandung, Semarang, Yogyakarta, Malang, Surabaya, Denpasar, dan Manado telah dikumpulkan data pada tahun 2007 hingga 2011, dengan laporan tahun 2007 sebanyak 21.25%, tahun 2008 yaitu 33.81%, tahun 2009 yaitu 33.06%, tahun 2010 yaitu 29.25% dan tahun 2011 sebesar 30.58%.⁴

Diagnosis KA dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisis. Pemeriksaan penunjang seperti acetic acid test, histopatologi, kolposkopi, imunohistokimia, deteksi antigen HPV dan pemeriksaan DNA dari HPV dapat dilakukan. Saat ini, pemeriksaan dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR) adalah pemeriksaan yang paling sensitif dalam mendeteksi virus HPV. Penelitian yang dilakukan oleh Rucitra dkk yang mendeteksi virus HPV dengan menggunakan PCR, melaporkan dua kelompok resiko dari tipe virus HPV pada KA, yaitu resiko rendah (tipe 6, 11, 42, 43, 44 dan 81) dan resiko tinggi (tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 dan 66). Tipe yang paling sering ditemukan pada KA anogenital adalah HPV tipe 6 dan 11 (28,5%) tipe 16 dan 18 (14.3%).³ Tipe HPV ini sangat penting karena dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa terjadinya Ca. Cervix berhubungan dengan tipe tertentu dari pada HPV.

Dari beberapa penelitian di Indonesia, salah satunya Rohanda et al telah melakukan penelitian di Medan pada tahun 2021, menggunakan tehnik PCR untuk mendeteksi tipe HPV yang ditemukan di area genital dan atau area anal pada pria homoseksual, dan menyimpulkan bahwa tipe 11 merupakan tipe HPV yang paling banyak ditemukan pada KA. Di Makassar sendiri, dengan jumlah populasi yang cukup tinggi yang seiring dengan variasi gaya hidup masyarakat, belum pernah dilakukan penelitian mendeteksi tipe HPV pada penderita KA baik yang ditemukan pada area genital maupun area anal.

Begitu pula terhadap prevalensi tipe HPV pada penderita kondiloma akuminata yang imunokompeten dan imunokompromise sejauh ini belum diketahui.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana distribusi frekuensi yaitu berapa banyak tipe HPV pada penderita kondiloma akuminata imunokompeten?
2. Bagaimana distribusi frekuensi yaitu berapa banyak tipe HPV pada penderita kondiloma akuminata imunokompromise?

C. Tujuan Penelitian

1) Tujuan Umum Penelitian

Untuk mengetahui distribusi HPV subtype 6, 11, 16, 18, 33, dan 56 yang ditemukan dengan menggunakan tehnik PCR pada pasien kondiloma akuminata di Makassar.

2) Tujuan Khusus Penelitian

1. Untuk mengetahui distribusi frekuensi tipe HPV 6, 11, 16, 18, 33, dan 56 pada penderita kondiloma akuminata imunokompeten dan imunokompromise.
2. Untuk mengidentifikasi tipe dari HPV pada penderita kondiloma akuminata di Makassar dengan menggunakan tehnik PCR.

D. Manfaat Penelitian

1. Dapat menjadi sumber informasi ilmiah tentang data jenis subtype HPV penyebab kondiloma akuminata di Makassar.

2. Untuk kepentingan praktisi kesehatan sebagai deteksi dini dalam penatalaksanaan lanjutan pada kondiloma akuminata.
3. Merupakan referensi bagi penulis lainnya dalam meneliti subtipe HPV sebagai penyebab kondiloma akuminata di masa yang akan datang.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Kondiloma akuminata merupakan penyakit infeksi area anogenital yang disebabkan oleh *human papilloma virus* (HPV), ditandai dengan perubahan mukosa dan hiperplasia kulit^{1,2,3}. Virus penyebab kondiloma akuminata adalah *human papilloma virus* (HPV). Jenis virus yang paling banyak menginfeksi adalah HPV tipe 6, 11, 16, dan 18. Tipe 6 dan 11 biasanya menyebabkan lesi jinak, sedangkan tipe 16 dan 18 biasanya menyebabkan lesi ganas⁴.

A. *Human Papillomavirus* (HPV)

Human Papillomavirus (HPV) adalah penyebab dibalik lesi epitel multipel ataupun kanker terkhusus pada permukaan kulit dan mukosa. Terdapat lebih dari 100 sub tipe HPV. Seseorang dengan infeksi HPV persisten dan mereka yang berganti-ganti pasangan memiliki risiko yang sangat tinggi terkena berbagai sub tipe HPV ini. Klasifikasi infeksi HPV saat ini terbagi menjadi non genital (kutaneus), mucosal atau anogenital, dan epidermodisplasia verukiformis (EV)⁵.

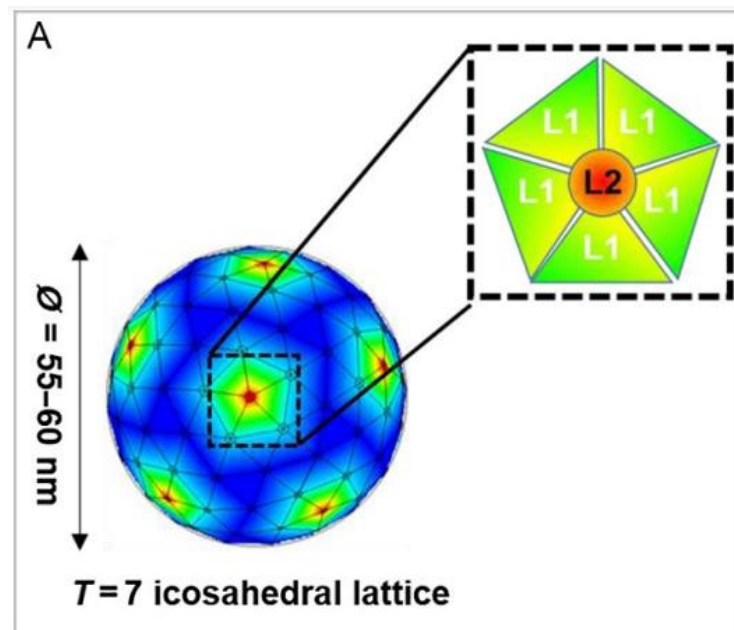
Papillomaviridae merupakan famili dari virus kecil yang tidak memiliki *envelop* dengan genom DNA beruntai ganda⁶. HPV merupakan salah satu virus yang termasuk dalam famili *Papillomaviridae*. Virus ini masuk ke dalam epitel melalui disrupsi pada kulit atau mukosa dan menginfeksi *stem cells* basal. Genomnya terdiri dari tujuh *early gene* (E) dan dua *late genes* (L) yang dibutuhkan untuk propagasi virus. DNA virusnya akan tetap

menjadi episom independen selama periode sebelum integrasi ke genom sel inang. HPV secara khusus berintegrasi pada situs-situs yang rentan pada DNA manusia dimana strainnya hampir rusak⁵.

1. Struktur Molekular HPV

HPV merupakan virus yang tergolong kecil berdiameter sekitar 55-60 nm, tidak memiliki *envelop* dan memiliki kapsid ikosahedral dari 72 kapsomer⁷. Awalnya kapsid sferis dibentuk dari dua protein yang dikode oleh virus, yaitu protein struktural mayor L1 dan protein struktural minor L2. Selama perakitan virion dalam sel, terdapat sekitar 360 salinan protein L1 dan 72 salinan protein L2, yang bergabung menjadi struktur kisi ikosahedral T=7, kemudian dengan 72 kapsomer pentamerik yang berhubungan satu sama lain melalui ikatan disulfida terbentuk kapsid virus. Setiap kapsomer pentamerik memiliki lima monomer protein L1 dengan satu monomer L2 pada bagian tengah tiap kapsomer (Gambar 1). Kapsid ini akan mengelilingi DNA virus, sehingga berfungsi melindungi DNA virus dari degradasi, serta memungkinkan virus untuk berikatan secara efisien dengan sel target. Dalam kapsid ikosahedral, genom virus berhubungan dengan histon sel, dan membentuk struktur mirip kromatin (kromosom kecil). Sebagai tambahan, protein L1 tunggal atau dengan kombinasi bersama L2 dapat bergabung sendiri dan membentuk partikel mirip virus (VLP) yang secara morfologi mirip dengan virus awalnya pada sistem ekspresi di mamalia maupun non mamalia. VLP papillomavirus ini akan

menunjukkan epitop dengan sub tipe yang spesifik serta epitop netralisasi yang digunakan untuk mendeteksi antibodi serum sehingga memungkinkan penggunaannya sebagai vaksin profilaksis terhadap infeksi HPV^{8,9}.

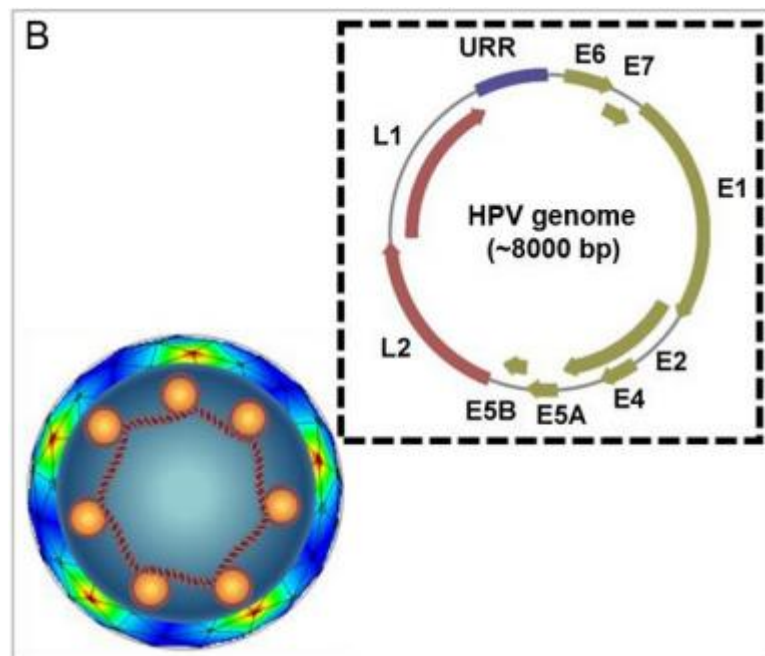


Gambar 1. Bentuk skematis struktur HPV dimana kapsidnya terdiri dari protein L1 dan L2 untuk membentuk 72 kapsomer pentamerik. Lima unit L1 dan satu unit L2 ditengahnya membentuk kapsomer pentamerik⁹.

2. Genom HPV

Genom virus HPV menampung sekitar delapan *open reading frame* (ORF) yang mengkode gen untuk *early protein* (E) dan *late protein* (L), serta wilayah *noncoding*, yang juga disebut sebagai *upstream regulatory region* (URR). URR pada genom HPV mengandung elemen pengatur transkripsi dan replikasi dan juga berfungsi sebagai situs pengikatan beragam activator transkripsi (SP1, Oct-1, AP-1, *nuclear*

factor-1, *liver-enriched transcriptional activator protein*, dan TEF-1), penekan transkripsi (YY1, *liver-enriched inhibitory protein*), serta protein virus E1 dan E2. ORF akan mengkode berbagai protein virus yang selanjutnya akan dikategorikan sebagai *early* atau *late region* berdasarkan pola ekspresi spasial-temporalnya selama siklus hidup virus, juga peran mereka pada replikasi virus dan perakitan virion masing-masing. Regio transkripsi awal terdiri dari URR dan mengkode enam *early proteins* (E1-E7), yang dibutuhkan untuk replikasi virus. Sedangkan, region transkripsi akhir bertanggungjawab dalam produksi dua protein structural (L1 dan L2) yang diperlukan dalam perakitan virion^{7,8,9}.



Gambar 2. Dalam kapsid HPV, dsDNA sirkular berikatan dengan histon dan membentuk struktur mirip kromatin. Genom virus terdiri dari ORR yang mengkode beberapa protein E dan dua protein L, serta URR⁹.

3. Fungsi Protein Virus

Berdasarkan fungsinya, *early protein* dapat dibagi menjadi dua protein regulator yang terlibat dalam replikasi dan transkripsi (E1 dan E2), tiga protein onkogen (E5, E6, dan E7), serta E4, yang berkontribusi dalam produksi virion dan menunjukkan pola ekspresi serupa dengan *late protein*. *Late protein* (L1 dan L2) memegang peran penting dalam perakitan virus dan proses infeksi⁹.

Kedua protein E1 dan E2 diekspresikan pada fase awal dan intermediet siklus hidup virus. E1 merupakan DNA helikase dependen ATP, yang bertanggungjawab dalam replikasi ekstrakromosom dan amplifikasi episom virus dalam nukleus sel yang terinfeksi. E1 bergabung menjadi enzimatik aktif bentuk heksamer ganda pada asal replikasi DNA virus (vDNA) (*ori*), di mana *ori* dan garpu replikasi DNA dilepaskan untuk memulai replikasi. E1 juga berinteraksi dengan faktor replikasi DNA sel inang untuk mengatur perakitan dari replisom fungsional yang diperlukan untuk replikasi dua arah dari genom virus. Demikian pula, E2 adalah protein regulator penting yang terlibat dalam berbagai proses siklus hidup HPV. Fungsi protein E2 yang panjang terutama sebagai regulator transkripsi melalui perekrutan *activator* atau penekan transkripsi sel ke motif pengikatan E2 dalam URR untuk mengaktifkan atau menekan transkripsi gen awal. Namun, bentuk E2 yang lebih pendek akan bersaing dengan motif pengikat E2 atau membentuk dimer dengan E2 panjang untuk menekan proses

transkripsi virus. Selain itu, E2 juga merekrut E1 di ori virus untuk memulai replikasi DNA⁹.

Gen E4 terletak di dalam ORF E2, dan protein E1-E4 terutama ditranslasi dari potongan mRNA yang mencakup kodon inisiasi E1 dan sekuens berdekatan. Protein E4 diekspresikan pada tahap lanjut siklus hidup HPV dan beragregasi menjadi granula sitoplasma dan inklusi nuklear. Struktur dan fungsi protein E4 secara dinamis dimodifikasi oleh berbagai protein kinase (misalnya, protein kinase A dan C, *cyclindependent kinase*, dan MAP kinase) ketika sel yang terinfeksi memasuki siklus sel fase S dan G2 atau keluar dari siklus sel dan mengalami diferensiasi terminal. Protein E4 berpartisipasi dalam amplifikasi virus genom melalui berbagai mekanisme, termasuk asosiasi protein E4 dengan siklin A/CDK2 sitoplasma yang mengarah ke penangkapan G2 dan interaksi langsung dengan protein E2. Oleh karena itu, protein E4 dapat berfungsi sebagai biomarker infeksi virus aktif atau indikator keparahan penyakit dengan infeksi tipe hrHPV. Selain itu, protein E4 dapat diekspresikan bersama dengan protein L1 sehingga terlibat dalam perakitan dan maturasi virus⁹.

Protein E6 dan E7 adalah onkoprotein HPV utama, yang menyediakan aktivitas transformasi utama hrHPV melalui induksi penyimpangan mitosis dan mengganggu beberapa jalur apoptosis melalui penghambatan kerja protein p53 yang merupakan protein penghambat tumor untuk memfasilitasi pemeliharaan episom virus yang

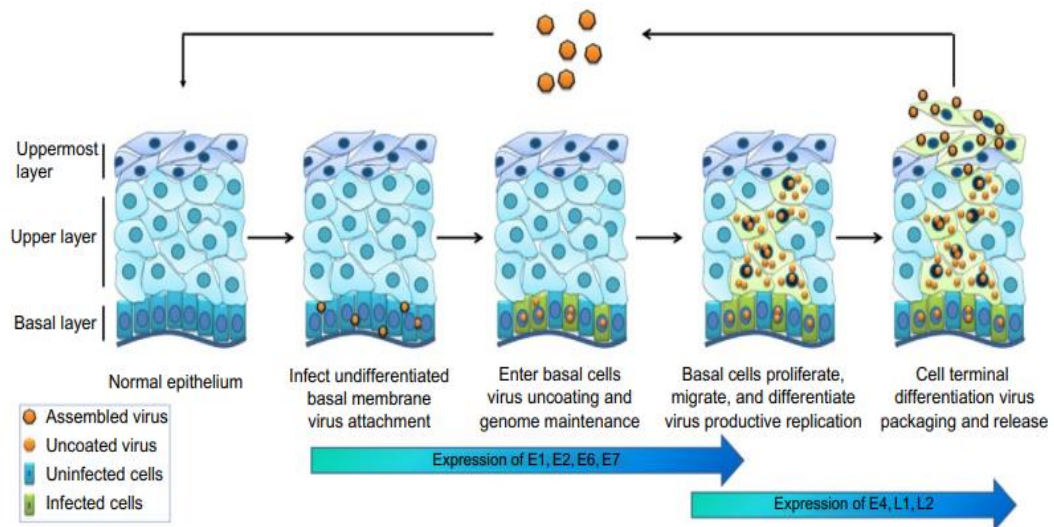
stabil dan mencegah diferensiasi sel yang terinfeksi. Protein E6 juga menginduksi ekspresi dan aktivasi dari telomerase sehingga menyebabkan sel tidak mati (menjadi tumbuh abnormal karena tidak adanya proses kematian sel). Protein E7 mengikat protein supresor tumor yakni protein retinoblastoma (pRb). Akibatnya pRb kehilangan kontrol terhadap faktor transkripsi E2F. Selain itu, onkoprotein dari gen E7 juga mampu mengikat p107 dan p130. Interaksi-interaksi ini menyebabkan sel tidak mati (imortal) dan meniadakan respon sel terhadap kerusakan DNA. E5 adalah onkoprotein minor, yang tidak hanya menginduksi fusi sel untuk menghasilkan sel tetraploid dengan kromosom yang tidak stabil tetapi juga meningkatkan potensi imortalitas E6 dan E7^{7,9,10,11}.

Protein L1 dan L2 adalah protein struktural kapsid HPV dan diekspresikan pada tahap akhir dari siklus hidup virus. Protein L1 (55 kDa) adalah protein kapsid utama, yang menyumbang 80% dari total protein virus. Protein L2 (74 kDa) adalah protein kapsid minor, yang merupakan 2% -8% dari total protein virus. Kedua protein struktural ini memainkan peran dalam proses infeksi. Perlekatan sel awal dimediasi melalui interaksi protein L1 dengan *heparin sulfate proteoglycan* (HSPG) pada membran basal ekstraseluler, yang berujung pada perubahan konformasi yang menyebabkan paparan dan pembelahan L2 oleh protease furin sel dan memungkinkan virion untuk mengikat reseptor permukaan sel. Mengikuti internalisasi virion melalui proses seperti

mikropinositosis dan disosiasi virion, protein L2 dalam kompleks dengan vDNA melewati endosom awal ke endosom akhir dan keluar dari kompartemen vesikular. Selanjutnya, protein L2 membantu vDNA untuk melintasi sitoplasma untuk menyebrang ke nukleus sel inang melalui interaksinya dengan protein sitoskeletal. Tahap akhir jalur masuk nuklear dilakukan dengan panduan sinyal peptida spesifik yang terletak pada L2, sehingga memungkinkan masuknya vDNA melalui pori-pori nuklear^{7,9}.

4. Siklus Hidup HPV

Siklus hidup HPV tidak jauh berbeda dengan virus dsDNA lainnya. Tahap awal siklus hidup HPV dimulai dengan terpaparnya virus pada sel inang. Produksi infeksi dan induksi hiperplofieri diinisiasi ketika virus masuk ke sel epitel basal yang berproliferasi. Lapisan sel ini biasanya tidak dapat diakses oleh virus karena terdapat barrier mekanik yang oleh lapisan sel berdiferensiasi di atasnya. Oleh karena itu, kemungkinan infeksi memerlukan terjadinya abrasi atau trauma pada epitel agar dapat mengekspos sel-sel basal ke virus⁷. Umumnya, HPV akan berikatan dengan reseptor primer *Syndecan-1* (isotip *Heparin Sulfate Proteoglycans* (HSPGs) yang dominan ada di permukaan sel epitel) lebih dulu, kemudian HPV akan memodifikasi kapsidnya dan berikatan dengan reseptor sekunder yakni reseptor kelompok integrin.



Gambar 3. Siklus hidup HPV⁹.

Ikatan spesifik ini akan memberikan sinyal pada sel inang untuk mengendositosis virus. Virus yang telah diendositosis oleh sel, selanjutnya akan mengalami *uncoating*. Proses *uncoating* difasilitasi oleh penghilangan ikatan intrakapsomer sulfida sehingga kapsid terbuka. Setelah *uncoating*, genom HPV DNA dikeluarkan dan ditransportasikan ke sel nukelus inang, dimana replikasi genom episom virus dipertahankan oleh E1 dan E2 pada tingkat bawah lapisan basal dan lapisan spinosus^{7,10}. Setelah sel yang terinfeksi membelah, sel yang membawa DNA virus bermigrasi ke lapisan sel bagian atas dan mulai berdiferensiasi. Pada epitel bertingkat, E6 dan E7 menginaktivasi jalur apoptosis sel sehingga mereaktivasi pembelahan sel. Mengikuti amplifikasi genom virus, sel yang terinfeksi berpindah pada tahap diferensiasi terminal dimana sel berhenti mengekspresikan E6 dan E7 tetapi meningkatkan produksi protein E4 dan protein akhir L1 dan L2

untuk maturitas dan pengeluaran progenitor virion serta pembungkusan virion. Pada lapisan epitel paling atas, genom virus DNA dan protein kapsid bergabung menjadi progenitor virion, dan dikeluarkan secara eksternal melalui keratinosit yang terkelupas⁹.

5. Klasifikasi HPV

Secara klinis, HPV seringkali dibagi menjadi non mukosa (kutaneus) dan mukosa (genital). HPV non mukosa berhubungan dengan kutil kulit jinak pada kaki dan tangan dan seringkali asimtomatik. Subtipe HPV yang paling prevalen pada kutil kulit adalah 1, 2, 27, dan 57. Sedangkan, HPV mukosa selanjutnya dibagi berdasarkan potensi karsinogeniknya. Untuk yang non-onkogenik atau berisiko rendah biasanya berhubungan dengan kutil kelamin, *respiratory papillomatosis*, dan abnormalitas serviks derajat rendah. HPV tipe 6 dan 11 merupakan tipe terserung untuk jenis ini. Pada bagian onkogenik atau berisiko tinggi, seringkali tampak sebagai abnormalitas serviks derajat rendah, lesi skuamosa derajat tinggi dan lesi glandular intraepitel (prekursor kanker), serta kanker pada anus, penis, serviks, vulva, vagina, dan orofaring. HPV tipe 16 dan 18 merupakan tipe risiko tinggi yang paling penting¹².

Selain secara klinis, standarisasi dan sistem klasifikasi internasional pada HPV oleh *International Committee on Taxonomy of Viruses* membagi tipe HPV berdasarkan taksonomi sehingga terbagi

menjadi lima kelompok filogenetik utama, termasuk alpha-, beta-, gamma-, mu-, dan nu-papillomavirus⁹.

Tabel 1. Klasifikasi HPV⁹.

Risk for Cancer	Genus	Epithelia Tropism			
		Cutaneous	Mucosal	Cutaneous and/or Mucosal	Cutaneous With Epidermodysplasia Verruciformis
High	Alpha		16, 18, 26 ^a , 30 ^a , 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53 ^a , 56 ^a , 58, 59, 66 ^a , 67, 68, 69 ^a , 73, 82		
Low	Alpha	2, 3, 10, 27, 28, 29, 57, 94	6, 11, 13, 32, 42, 44, 54, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90	7, 40, 43, 61, 62, 91	49
	Beta	76			5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 80, 92, 93, 96
	Gamma	4, 48, 50, 60, 65, 88, 95			
	Mu	1, 63			
	Nu	41			

^aAlso found in benign lesions.

Human Papillomavirus (HPV) Tipe 6

Human Papillomavirus tipe 6 (HPV6) merupakan agen etiologi mayor dari kondiloma akuminata dan *recurrent respiratory papillomatosis*. Dengan fokus studi terhadap subtipe utama yang menyebabkan kanker, yaitu HPV 16 dan 18 juga disebut *high risk* (hrHPV) menyebabkan studi mengenai *low risk* (lrHPV) masih belum

banyak diketahui. Istilah LrHPV digunakan untuk kelompok subtipe HPV yang lebih tidak poten dalam menyebabkan kanker. HPV tipe 6 sebagai salah satu penyebab lesi jinak termasuk dalam LrHPV. Berdasarkan pengkajian studi oleh Egawa tahun 2017, dikatakan bahwa perbedaan fungsi protein virus serta pola ekspresi gen virus menyebabkan perbedaan potensi hrHPV dan LrHPV menyebabkan kanker. Hilangnya p53 akibat mediasi progresif dari E6 ditambah dengan inhibisi pRb oleh E7 mendasari transformasi onkogenik akibat dari hrHPV. Protein E6 yang dihasilkan oleh LrHPV terutama tipe Alfa seperti HPV6 didapatkan juga menyerang p53 tetapi kurang poten jika dibandingkan dengan protein yang dihasilkan hrHPV. Selain itu, dikatakan juga bahwa protein E7 yang dihasilkan oleh HPV tipe alfa (LrHPV) seperti HPV6 ini menyerang anggota Rb, tetapi lebih cenderung pada p103 yang mengatur jalur masuk siklus sel pada lapisan epitel bagian atas, dibandingkan pada p105 dan p107 yang mengontrol proses pada lapisan basal dan parabasal. Terlihat jelas bahwa perbedaan fungsi protein dan bagaimana ekspresinya selama siklus hidup virus, mempengaruhi patogenesis virus^{13,14}.

HPV yang berhubungan dengan papilloma seperti HPV6 yang menyebabkan kondiloma akuminata, sangat refrakter terhadap pengobatan dan cenderung bertahan selama beberapa tahun, dan menyebabkan masalah kosmetik serta fisiologi tergantung jumlah lesi dan letak infeksi. Walaupun jarang dan termasuk dalam LrHPV,

HPV6 beserta IrHPV lain kadang terdeteksi pada kanker serviks dan anal yang invasif. Hal ini disebabkan karena patogenisitas HPV tidak hanya ditentukan berdasarkan tipe HPV, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor penjamu dan lingkungan. Pada pasien immunosupresi atau memiliki gen yang suseptibel, infeksi IrHPV juga dapat meningkatkan ekspresi gen virus dan menghasilkan lesi dengan potensi malignan¹⁴.

Human Papillomavirus (HPV) Tipe 11

Human Papillomavirus Tipe 11 (HPV11) merupakan salah satu yang termasuk dalam *lowrisk* (IrHPV). IrHPV seperti HPV6 dan HPV11 terutama menginduksi lesi jinak, seperti kondiloma akuminata dan *recurrent respiratory papillomatosis*. IrHPV seperti HPV16 umumnya bersifat *self-limiting* dan biasanya akan dibersihkan oleh system imun inang pada sebagian besar infeksi. Dalam studi patogenesis di laring oleh Ivanci, *et al* tahun 2019, sel papilloma laring yang terinfeksi HPV11 menunjukkan biologi seluler yang berubah. E6 dan E7 merupakan protein HPV yang paling penting dalam pathogenesis dan mengganggu penekanan tumor p53 dan pRb serta protein lain yang terlibat dalam regulasi siklus sel, proliferasi, dan apoptosis. Untuk mengontrol ekspresi E6 dan E7, HPV11 menggunakan promotor yang berbeda. Pada HPV6 dan HPV11 telah diidentifikasi 2 promotor awal yang memungkinkan regulasi E6 dan E7 yakni P90 dan P270. Hal yang perlu diperhatikan adalah kehadiran promotor awal ketiga di HPV6 dan HPV11, P680 yang mengkode protein fusi E1₄E4. P90, P270 dan P680 diatur secara

berbeda dan menunjukkan bahwa regulasi independent protein awal penting untuk siklus hidup virus. Duplikasi dalam urutan promotor virus awal HPV11 dikaitkan dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi pada kondiloma akuminata. HPV 6 dan HPV 11 bertanggung jawab atas lebih dari 90% kejadian kondiloma pada kedua jenis kelamin dan juga terkait dengan papillomatous pernapasan berulang, yang ditandai dengan pembentukan berulang papilloma jinak^{14,15,16}.

Human Papillomavirus (HPV) Tipe 16

Human Papillomavirus Tipe 16 (HPV16) dikaitkan sebagai etiologi kondiloma akuminata meskipun masih sedikit kasus yang ditemukan HPV16 merupakan jenis virus onkologik yang memiliki risiko tinggi terhadap perkembangan karsinoma serviks atau *highrisk* (hrHPV). P97 dan P105 berperan sebagai promotor awal utama dalam proses transkripsi HPV16. Proses transkrip dimulai pada protein E6 HPV16 yang diedit secara berbeda, mengkodifikasi semua gen awal. Bagian dari mRNA E6 disambungkan untuk translasi E7 secara efisien. Remodeling nukleosom dan metilasi DNA berpartisipasi dalam regulasi epigenetik ekspresi gen HPV16. Beberapa penelitian telah berfokus pada analisis metilasi E2bs dimana metilasi diiferensial dari E2bs yang berbeda berdampak pada aktivasi ekspresi virus E6 dan E7¹⁶.

Jenis hrHPV menunjukkan sifat onkogeniknya melalui onkoprotein E6 dan E7. E6 menghambat fungsi protein supresor tumor p53 yang kemudian menghambat apoptosis dan mengganggu

kemampuan sel untuk menjaga stabilitas genetik, sehingga meningkatkan risiko transformasi ganas. E7 pRb, protein penekan tumor lainnya yang mengakibatkan dihasilkannya sintesis protein yang tidak teregulasi untuk melanjutkan siklus sel dan sel-sel berproliferasi terus-menerus. Individu dengan kondisi kekebalan tubuh yang menurun terutama pada HIV memiliki prevalensi koinfeksi hr-HPV yang lebih tinggi terutama HPV16 dengan kondiloma yang cenderung lebih luas, agresif, berulang, dan persisten serta komplikasi yang lebih tinggi seperti lesi dan neoplasma yang berpotensi ganas^{17,18}.

Human Papillomavirus (HPV) Tipe 18

Sama halnya dengan HPV16, HPV18 juga merupakan jenis virus onkologik yang memiliki risiko tinggi terhadap perkembangan kanker serviks dan juga dikaitkan dengan beberapa kasus kondiloma akuminata. Protein virus HPV18 E6 dan E7 secara konstitutif diekspresikan dalam sel kanker untuk mempertahankan fenotipe onkogenik. E2 adalah regulator transkripsi virus yang paling penting dalam ekspresi awal HPV dan karena itu memiliki dampak yang tinggi pada tingkat protein E6 dan E7. Selain mengikat langsung ke urutan spesifiknya, E2 juga mempengaruhi transkripsi virus dengan merekrut faktor seluler ke genom virus. Salah satu interaksi inang E2 dengan karakter terbaik adalah protein yang mengandung bromodomain 4 (Brd4), kofaktor transkripsi yang mengandung kromatin. Baik aktivasi dan represi dimediasi dari promotor awal memerlukan interaksi dengan

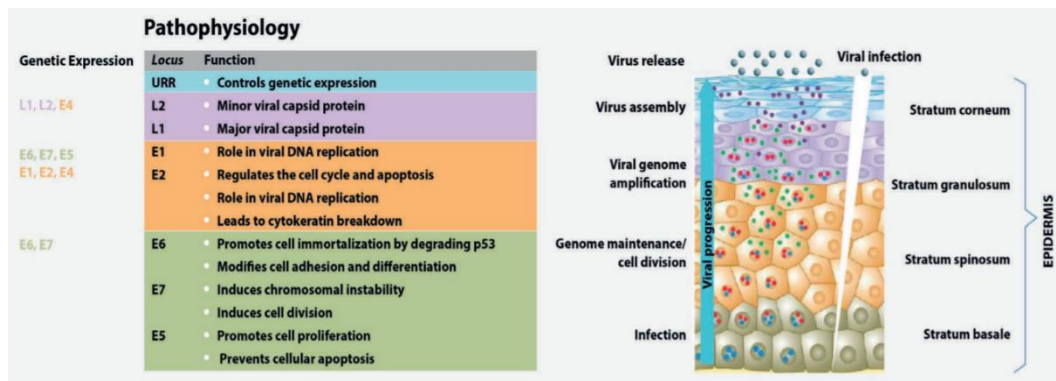
Brd4. HPV18 memiliki promotor awal P105 yang 12 kali lebih aktif secara transkriptif daripada promotor HPV16 P197. Terlepas dari perbedaan aktivitas promotor HPV18 dalam proses transkripsi, sama halnya dengan HPV16, koinfeksi HPV18 terkadang ditemukan pada kasus kondiloma akuminata¹⁶.

Human papilloma virus (HPV) lainnya pada kondiloma akuminata

Florid oral papillomatosis (FOP) atau *giant condyloma acuminatum* merupakan salah satu bentuk langka dari kondiloma anogenital terkait dengan HPV terutama tipe 6 dan 11, tetapi terkadang dapat dijumpai hrHPV yakni tipe 16, 18, dan 33. Pada perkembangan FOP juga terkait dengan HPV lainnya yakni tipe 2 dan 3 dimana kekambuhan sering terjadi selama masa tinfak lanjut pasien. Selain HPV 2, 3, 6, 11, 18, dan 33. Pada sebuah laporan kasus oleh Garaix, *et al* tahun 2019 didapatkan kasus kondiloma anal yang terkait dengan genotipe HPV lain pada penerima transplantasi ginjal berusia 11 tahun. Terdapat kondiloma anal yang imunohistopatologi menunjukkan papilomatosis yang khas, genotype HPV yang dilakukan biopsi mengidentifikasi HPV7. HPV7 diklasifikasikan ke dalam gen virus alfapapiloma yang merupakan salah satu dari lima kelompok utama HPV dan mencakup strain yang terkait dengan lesi mukosa dan kulit^{18,19}.

B. Patogenesis

HPV ditularkan melalui kontak langsung dari manusia ke manusia, infeksi cairan tubuh, atau secara vertikal. Virus dapat masuk melalui mikrotraumata pada kulit atau membran mukosa. Onset dini aktivitas seksual, kebiasaan bergonta-ganti pasangan, praktik seksual berisiko tinggi, dan kebersihan yang buruk diakui sebagai faktor risiko utama penularan infeksi HPV²⁰. HPV adalah virus DNA untai ganda yang terutama menginfeksi nukleus sel epitel skuamosa yang berdiferensiasi. Virus DNA dapat tetap berada dalam fase laten selama beberapa bulan, menghasilkan masa inkubasi satu bulan hingga dua tahun. Genom HPV mengandung onkogen, yang mengkode protein yang merangsang proliferasi sel. Protein ini memungkinkan virus untuk bereplikasi melalui DNA polimerase sel inang sementara sel inang menjalani pembelahan sel. Seiring bertambahnya jumlah sel inang yang terinfeksi virus, lapisan basal, spinosus, dan granular epidermis menebal, menyebabkan akantosis dan penampakan makroskopik kutil. Kondiloma akuminata umumnya membutuhkan waktu tiga hingga empat bulan untuk terbentuk. Pada individu yang sehat, respon imun yang memadai dapat menghentikan replikasi virus dan mengatasi infeksi dari waktu ke waktu. Namun, infeksi HPV yang berkepanjangan meningkatkan risiko terjadinya transformasi keganasan. Karsinoma dapat berkembang dalam waktu berminggu-minggu, berbulan-bulan, atau bahkan bertahun-tahun setelah infeksi HPV awal^{20,21}.



Gambar 4. Siklus hidup HPV dan fungsi gen²².

C. Gejala Klinis

Kutil dapat mengenai vulva, vagina, serviks, penis, skrotum, kulit perianal, dan saluran anus. Penampilannya bisa sangat bervariasi, dengan bentuk *cauliflower* (kembang kol) yang paling umum. Bentuk lainnya termasuk datar, berbentuk kubah, atau keratotik. Kutil dapat muncul dalam bentuk tunggal namun lebih sering muncul sebagai papul multipel dengan batas tegas atau lesi datar atau filiform dan dapat tumbuh menjadi lesi menonjol yang lebih besar. Pada permukaan mukosa, kutil sering tampak maserasi dan pucat, tetapi pada kulit yang lebih kering, kutil bisa menjadi hiperkeratosis dan keras^{23,24,25}. Kondiloma akuminata dapat bersifat asimtomatik atau tidak menunjukkan gejala sama sekali tetapi dapat menyebabkan rasa gatal, perdarahan, dan tidak nyaman, serta trauma dengan gerakan atau aktivitas seksual^{23,24,25}.



Gambar 5. Kutil mukosa. A, Kondiloma akuminata multipel pada batang penis. B, Eritroplasia glans dengan karsinoma sel skuamosa eksofitik yang meluas ke prepuce. C, Kondiloma perianal multipel pada anak. Kekerasan seksual harus dipertimbangkan. D, Kondilomata konfluen multipel pada labia minora, mayora, dan *fourchette*²³.



Gambar 6. Kondiloma akuminata pada penis²⁶.



Gambar 7. Kondiloma akuminata²⁷.



Gambar 8. Kondiloma akuminata²⁷.

Kondiloma akuminata biasanya menyebabkan efek psikologi yang negatif bagi penderitanya²⁸.

D. Diagnosis

Diagnosis kondiloma akuminata biasanya dapat ditegakkan secara klinis, melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Tes tambahan dapat dilakukan untuk membantu diagnosis pada kasus yang meragukan^{1,21}. Kolposkop dapat digunakan untuk memperbesar lesi demi visualisasi yang lebih baik. Konfirmasi diagnosis dan deteksi DNA dapat dilakukan dengan *polymerase chain reaction* (PCR). Selain itu, uji asam asetat dapat digunakan untuk mengevaluasi lesi lebih lanjut. Dalam tes ini, lima persen asam asetat dioleskan ke lesi. Setelah aplikasi, lesi yang berubah menjadi putih (*acetowhite*) menunjukkan kemungkinan displasia. Tes asam asetat tidak valid untuk skrining karena memiliki tingkat positif palsu yang tinggi^{1,21}.

Alat dermoskopi dapat melihat lesi awal datar dan membantu membedakan dengan lesi liken planus, keratosis seboroik, dan bowenoid. Lesi kondiloma akuminata menunjukkan gambaran pola vaskular dan gambaran yang khas, berupa pola mosaik pada lesi awal yang masih datar dan pola menyerupai tombol (*knoblike*), serta menyerupai jari pada lesi papillomatosa¹.

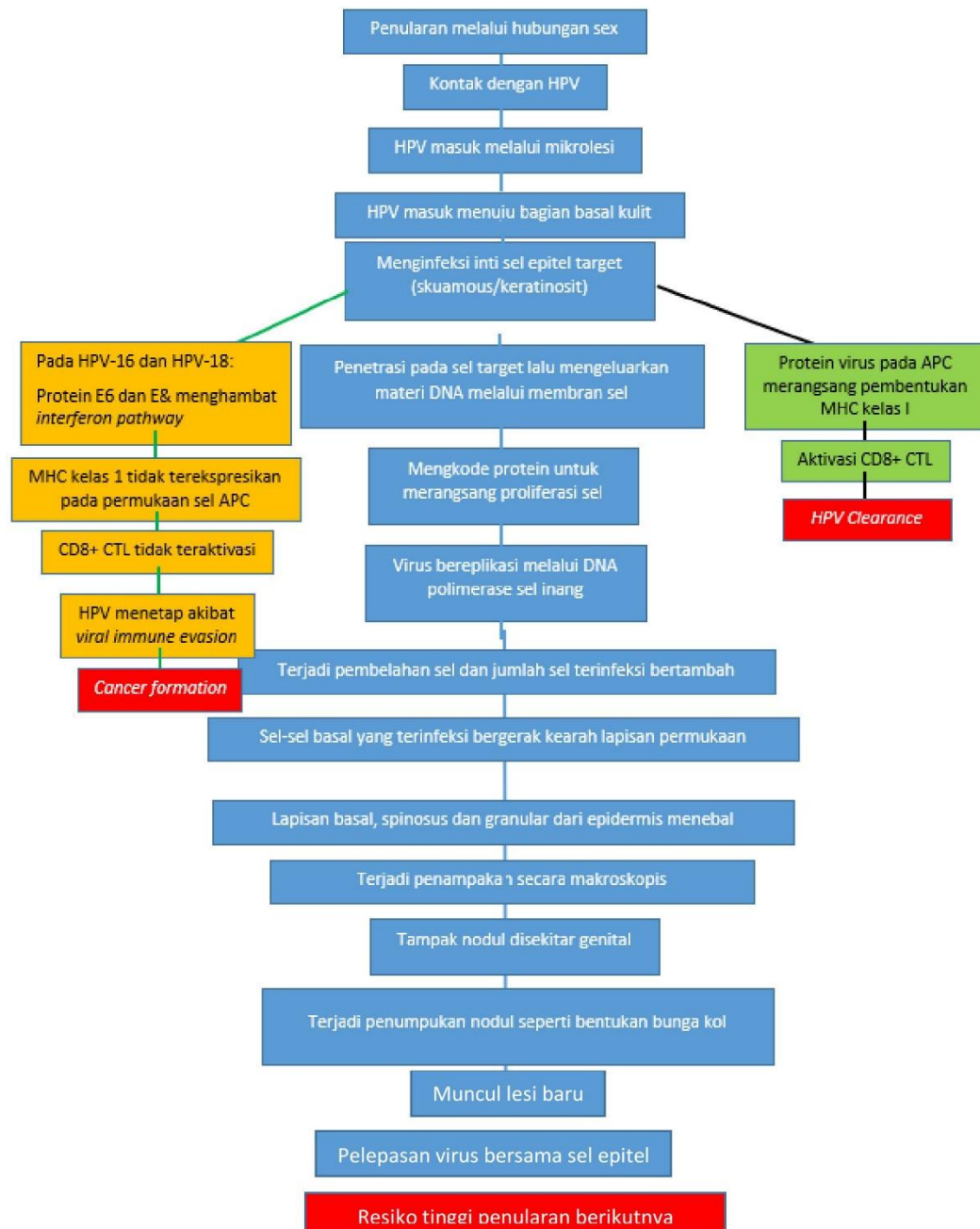
Pemeriksaan histopatologis pada kondiloma akuminata jarang dilakukan. Evaluasi mikroskopis jaringan akan menunjukkan akantosis dengan hiperkeratosis di atasnya. Sel-sel khusus yang disebut koilosit juga dapat diidentifikasi. Koilosit adalah keratinosit besar dengan sitoplasma berlimpah dan inti piknotik kecil. Sel-sel karakteristik ini sering muncul pada lapisan atas epidermis. Selain itu, kondiloma akuminata dapat dibedakan

dari veruka vulgaris berdasarkan jenis hiperplasia yang ada. Hiperplasia verukosa tajam terlihat pada veruka vulgaris, sedangkan papillomatosis akan terlihat pada kondiloma akuminata²¹.

E. Terapi

Kondiloma akuminata biasanya diobati dengan aplikasi topikal sebagai terapi lini pertama. Podofilotoksin atau imiquimod dapat diberikan. Terapi lain termasuk asam trikloroasetat topikal, sinecatechin dari teh hijau, dan terapi fisik dengan cryotherapy, PDT, laser, elektrokauter, atau pembedahan^{23,29,30}.

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep

