

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Kondiloma akuminata (KA) atau kutil kelamin merupakan salah satu infeksi menular seksual yang paling prevalen di dunia. Kondisi ini disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV) dan ditandai dengan papula berwarna seperti kulit, bertekstur lunak, yang berlokasi di area anogenital. (Pennycook KB et al, 2023) Hingga saat ini, telah diidentifikasi lebih dari 200 sub tipe HPV, dengan sekitar 40 sub tipe yang secara khusus menginfeksi wilayah anogenital. HPV diklasifikasikan menjadi tipe risiko rendah, seperti HPV-6 dan HPV-11, yang umumnya berhubungan dengan lesi jinak, serta tipe risiko tinggi, termasuk HPV-16 dan HPV-18, yang berkaitan dengan potensi perkembangan keganasan. Meskipun KA pada umumnya bersifat jinak, kondisi ini berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien akibat tingginya angka kekambuhan, sulitnya mencapai kesembuhan total, serta adanya stigma sosial. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya variasi yang signifikan dalam distribusi tipe HPV. Sub tipe HPV risiko rendah yang teridentifikasi meliputi HPV 2, 6, 11, 27, 40, 42, 43, 44, 46, dan 61. Sebaliknya, sub tipe HPV risiko tinggi mencakup HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 69, dan 70. Selain itu, terdapat 413 kasus yang dilaporkan tanpa spesifikasi tipe HPV dalam studi yang dianalisis. (Ryu KH et al, 2017 dan Yuan H et al, 2023)

Berdasarkan tinjauan menyeluruh terhadap prevalensi dan insidensi kondiloma akuminata pada populasi orang dewasa di seluruh dunia, angka prevalensi berkisar antara 0,13% hingga 5,1%, sedangkan angka insidensi tahunan berkisar antara 160 hingga 289 per 100.000 orang. Insiden tertinggi terjadi sebelum usia 24 tahun pada wanita dan antara usia 25 dan 29 tahun pada pria (Patel *et al.* 2013).

Menurut data dari Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo di Indonesia, terdapat 144 kasus baru kondiloma akuminata pada tahun 2011-2012, sedangkan Rumah Sakit Sanglah Denpasar melaporkan 260 kasus antara tahun 2015 dan 2017. Pada tahun 2018, Puspawati dkk., (2018), kondiloma akuminata lebih sering ditemukan pada orang yang positif HIV dan pada kelompok yang berisiko tinggi terhadap virus tersebut. (Olesen *et al.*, 2017)

Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah infeksi virus yang melemahkan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan berbagai gejala klinis yang dikenal sebagai *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Menurut WHO, akan ada sekitar 39,0 juta orang yang positif HIV pada akhir tahun 2022, dengan wilayah Afrika menyumbang dua pertiga (25,6 juta). Pada tahun 2022, terdapat 540.000 orang di Indonesia yang positif HIV. Pada tahun 2022, Indonesia memiliki 24.000 kasus baru infeksi HIV (tingkat insiden per 1000 penduduk = 0,09). (World Health Organization, 2023)

Pasien HIV-positif yang tidak mendapatkan pengobatan akan memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, sehingga lebih rentan terhadap infeksi virus lain, termasuk HPV. (Yulianto *et al.*, 2023) Beberapa penelitian mengenai prevalensi pasien kondiloma akuminata yang hidup dengan HIV telah dilakukan di Indonesia. Sebuah penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah antara tahun 2011 dan 2015

menemukan bahwa 58 orang memiliki kondiloma akuminata dengan HIV, dengan frekuensi tertinggi pada kelompok usia 25-44 tahun (81%), dan bahwa laki-laki lebih banyak mengidap kondiloma akuminata dibandingkan perempuan (91,4%). (Wiraguna & Jayadharma, 2020) Menurut penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sulianti Saroso pada tahun 2019 hingga 2023, terdapat 22 penderita kondiloma akuminata dengan HIV, dengan frekuensi tertinggi pada rentang usia 19-44 tahun (81,8%) dan mayoritas penderita adalah laki-laki (81,8%). (Luh *et al.*, 2023)

Pasien dengan kondiloma akuminata yang mengidap HIV lebih mungkin memiliki infeksi HPV risiko tinggi, menurut beberapa penelitian. Tayib S dkk. menemukan HPV sub tipe 6 dan 11 pada individu dengan HIV positif dan negatif, sedangkan HPV risiko tinggi (16, 18, 31, 33, 35, 35, 39, 45, dan 51) hanya ditemukan pada pasien HIV positif dan tidak pada pasien dengan HIV negatif. (Tayib *et al.*, 2015) Di sisi lain, penelitian Furukawa *et al.* menemukan bahwa HPV 16 dan 18 lebih sering ditemukan pada orang dengan HIV positif (29% dan 10%) dibandingkan dengan orang dengan HIV negatif (15% dan 4%). (Furukawa *et al.*, 2018) Jenis HPV berisiko tinggi lainnya yang ditemukan adalah HPV58 (3,07%), HPV45 (3,07%), HPV33 (1,53%), dan HPV68 (1,53%). (Aziz *et al.*, 2023)

Persistensi KA masih menjadi tantangan utama dalam tata laksana klinis. Persistensi mengacu pada lesi kondiloma akuminata yang tetap ada atau tidak mengalami resolusi setelah terapi awal dalam jangka waktu tertentu (umumnya tiga bulan pascaterapi). Infeksi HPV yang menyebabkan KA umumnya dapat sembuh secara spontan dalam waktu dua tahun. Namun, infeksi yang disebabkan oleh tipe HPV tertentu dapat bersifat persisten dan memengaruhi transformasi seluler. Tipe risiko tinggi (*high-risk/HR*) memiliki potensi onkogenik yang dapat meningkatkan risiko terjadinya keganasan, seperti kanker serviks, penis, anus, dan vulva. Oleh karena itu, klasifikasi sebagai tipe risiko tinggi dianggap tepat. Faktor-faktor yang memengaruhi persistensi antara lain tipe atau sub tipe HPV yang menginfeksi. Sub tipe risiko tinggi diduga berhubungan dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif, durasi infeksi yang lebih panjang, serta respons terapi yang lebih buruk. Selain itu, infeksi multipel HPV dilaporkan dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi dan memperpanjang masa penyembuhan. (Ryu KH *et al.*, 2017, Brown DR *et al.*, 2019 dan Na J *et al.*, 2023)

Tantangan dalam penanganan infeksi HPV semakin kompleks akibat rendahnya kesadaran mengenai penularan virus melalui kontak seksual, serta sifat infeksi yang sering kali asimtomatik. Penularan utama HPV terjadi melalui kontak kulit ke kulit, yang difasilitasi oleh mikroabrasi pada epidermis selama hubungan seksual. Meskipun sekitar 80% kasus KA bersifat jinak dan dapat mengalami resolusi tanpa intervensi, sekitar 20% kasus dapat bersifat persisten dan memiliki potensi keganasan. Kekambuhan setelah terapi sering ditemukan, terutama pada individu dengan kondisi imunokompromais. Lebih lanjut, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa persistensi KA secara signifikan berkaitan dengan HPV tipe risiko tinggi 16 dan 18, yang bersifat onkogenik dan merupakan strain tersering yang berhubungan dengan kanker serviks. (Julia DS *et al.*, 2021)

1.2. Teori

1.2.1 Kondiloma akuminata

1.2.1.1 Definisi

Kondiloma akuminata merupakan penyakit menular seksual yang disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV), dengan subtype yang paling umum adalah 6 dan 11, ditandai dengan munculnya papul berwarna seperti kulit di daerah anogenital. (Pennycook et al, 2023)

1.2.1.2 Epidemiologi

Infeksi virus HPV merupakan salah satu penyakit menular seksual yang paling umum di seluruh dunia. Sekitar 75% orang dewasa yang aktif secara seksual di Amerika Serikat pernah terinfeksi setidaknya satu jenis HPV genital. (Pennycook et al, 2023) Kondiloma akuminata merupakan infeksi HPV yang cukup sering ditemukan. Berdasarkan studi tinjauan sistematis mengenai prevalensi dan insidensi kondiloma akuminata pada populasi dewasa di seluruh dunia, menemukan bahwa angka prevalensi berkisar antara 0.13% hingga 5.1%, sementara tingkat insiden tahunan berkisar antara 160 hingga 289 per 100.000 individu. Puncak insidensi terjadi sebelum usia 24 tahun pada perempuan dan antara 25-29 tahun pada laki-laki. (Patel et al., 2013)

Data epidemiologi kondiloma akuminata di Indonesia masih belum tersedia, tetapi beberapa studi epidemiologi dari berbagai rumah sakit dan daerah telah diteliti. Penelitian yang melibatkan 13 kota di Indonesia, termasuk Medan, Padang, Palembang, Jakarta, Bandung, Semarang, Yogyakarta, Malang, Surabaya, Denpasar, dan Manado, melaporkan bahwa kasus kondiloma akuminata pada tahun 2007 mencapai 21.25%, meningkat menjadi 33.81% pada tahun 2008, 33.06% pada tahun 2009, 29.25% pada tahun 2010, dan 30.58% pada tahun 2011. (Rohanda et al., 2021) Pada periode tahun 2011-2012, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan 144 kasus baru kondiloma akuminata. Sementara itu, Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2012-2014 melaporkan 318 kasus baru kondiloma akuminata. (Oktaviyanti & Barakbah, 2018) Rumah Sakit Sanglah Denpasar mencatat 260 kasus kondiloma akuminata pada periode tahun 2015-2017. (Puspawati et al., 2018) Di sisi lain, Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang mencatat 38 kasus baru kondiloma akuminata pada periode tahun 2010-2014, dan terjadi peningkatan yang signifikan selama periode tahun 2016 hingga 2019, mencapai 127 kasus baru. (Anum et al., 2016; Rohanda et al., 2021)

1.2.1.3 Etiologi

Penyebab kondiloma akuminata adalah *Human Papilloma Virus* yang merupakan virus DNA tidak berkapsul. Virus ini berasal dari kelas *Papovaviridae* yang memiliki rantai ganda, karakteristik struktur kapsid *ikosahedral*, *nonenveloped*, ukuran 52-55 nm, tipe dan struktur asam nukleatnya sirkuler. *Human papilloma virus* terdiri 6 protein penyandi gen saat awal (*Early* = E) yaitu protein regulator yang terdiri atas protein E1, E2, E4, dan protein onkogen yang terdiri atas protein E5, E6, E7 serta 2 protein penyandi gen akhir (*Late*=L) yakni L1, L2. Protein awal berperan dalam proses replikasi DNA, kontrol transkripsi, dan transformasi seluler. Protein akhir ini bertanggung jawab berfungsi dalam perakitan virion virus. (Dițescu et al., 2021; Saputera, 2018)

HPV menginfeksi kulit dan sel mukosa menyebabkan terbentuknya lesi vegetasi

berpapil atau berjonjot. Terdapat dua tipe HPV berdasarkan resiko keganasannya yaitu virus HPV risiko tinggi dan risiko rendah. Yang termasuk HPV risiko tinggi yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, dan 68. Kelompok virus tipe ini bersifat onkogenik yang berisiko menyebabkan *low-grade* dan *high-grade squamous intraepithelial lesions* (LSIL dan HSIL) dan kanker invasif. Sedangkan yang termasuk HPV risiko rendah yaitu tipe 6, 11, 42, 43, 44, dan 81. Kelompok virus tipe ini, khususnya tipe 6 dan 11, merupakan tipe HPV penyebab utama kondiloma akuminata. (Saputera, 2018)

1.2.1.4 Faktor risiko

Penularan virus HPV terutama terjadi melalui kontak langsung dengan kulit atau membran mukosa. Aktivitas seksual dengan bergonta-ganti pasangan seksual terlebih dalam jumlah yang banyak merupakan faktor risiko utama untuk penularan virus HPV di daerah anogenital. Faktor resiko lain yang dapat meningkatkan transmisi virus HPV mencakup belum vaksinasi HPV, tidak menggunakan kondom saat berhubungan seksual, usia dini saat berhubungan seksual pertama kali, dan pria tidak disirkumsisi. (Cocchio *et al.*, 2018; Rodríguez-álvarez *et al.*, 2018)

Pada pria yang tidak disirkumsisi, terjadi retraksi preputium selama hubungan seksual, menyebabkan mukosa preputial internal terpapar oleh sekret vagina dan serviks. Preputium yang utuh juga rentan terhadap penetrasi virus, karena rongga subpreputial menciptakan lingkungan lembab yang mendukung kelangsungan hidup HPV. Oleh karena itu, sirkumsisi dapat mengurangi paparan HPV serta akses virus ke sel basal epidermis. Selain itu, proses keratinisasi pada bekas sirkumsisi dapat mengurangi risiko infeksi HPV. (Rodríguez-álvarez *et al.*, 2018)

Imunosupresi telah dikaitkan dengan perkembangan kondiloma akuminata yang lebih besar dan sulit diobati, tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, dan transformasi keganasan. (Dareng *et al.*, 2019) Kondiloma akuminata pada individu HIV positif, menerima terapi imunosupresif, atau menderita diabetes, seringkali sulit untuk diobati. Infeksi HIV meningkatkan risiko kondiloma akuminata dengan mempengaruhi sistem imunitas tubuh. HIV menyebabkan penurunan respons imun, sehingga membuat individu lebih rentan terhadap infeksi yang persisten, termasuk yang disebabkan oleh virus HPV, yang menjadi penyebab utama kondiloma akuminata. Imunodefisiensi memungkinkan HPV berkembang dengan baik dan meningkatkan kemungkinan terjadinya kutil anogenital. Fungsi kekebalan yang terganggu pada individu HIV positif menciptakan lingkungan yang mendukung persistensi dan perkembangan infeksi HPV, sehingga berkontribusi pada peningkatan insiden dan keparahan kondiloma akuminata dalam populasi tersebut. (Dhumale *et al.*, 2017) Kutil anogenital yang luas telah dilaporkan pada pasien dengan infeksi human *T-lymphotropic virus type I* (HTLV-I) serta dalam hubungannya dengan sindrom inflamasi rekonstitusi imun. Merokok juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kondiloma akuminata. Risiko kondiloma akuminata dapat meningkat seiring dengan peningkatan jumlah rokok yang dikonsumsi per hari dan jumlah per tahunnya. Merokok dianggap dapat menginduksi efek negatif pada infeksi HPV karena asap rokok mengandung zat kimia yang merusak struktur genetik sel manusia. Akibat dari kerusakan pada DNA tersebut, sel berubah menjadi sel onkogenik, yang mempercepat munculnya lesi genital dan perkembangan menuju keganasan. Beberapa

penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan kondom dapat membantu mengurangi transmisi virus. Namun, penelitian lain menemukan bahwa kondom tidak efektif dalam mencegah transmisi virus HPV, tetapi mungkin lebih bermanfaat untuk pria dibandingkan untuk wanita. (Rodríguez-álvarez *et al.*, 2018)

Penelitian juga telah melaporkan bahwa virus dapat ditransmisikan melalui berbagai pakaian renang, pakaian dalam, atau sentuhan non-seksual, seperti misalnya saat mengganti popok bayi. Adanya kondiloma akuminata di daerah genital dan anal pada anak mungkin merupakan tanda pelecehan seksual. (Dițescu *et al.*, 2021)

Salah satu perilaku dan kondisi yang meningkatkan risiko terkena HIV yakni aktivitas seksual tanpa penggunaan kondom, baik melalui hubungan seks anal maupun vaginal. Pada remaja di Indonesia, angka penularan HIV ini mencakup sebanyak 2112 kasus (58%). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah remaja di bawah usia 18 tahun yang telah aktif berhubungan seksual. (Rahman *et al.*, 2019) *Riwayat IMS lainnya seperti* sifilis, herpes, klamidia, gonore, dan bakterial vaginosis serta penggunaan alkohol dan narkoba juga merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko penularan HIV. Orang-orang yang sedang dalam pengaruh alkohol atau narkoba cenderung melakukan perilaku seksual berisiko, seperti berhubungan seks tanpa pelindung, ataupun dengan beberapa pasangan. (Centers for Disease Control and Prevention, 2022) Peralatan medis serta larutan obat yang terkontaminasi saat menggunakan obat secara injeksi, transfusi darah, dan transplantasi jaringan yang tidak memenuhi standar keamanan, serta prosedur medis yang tidak steril atau tertusuk jarum yang terinfeksi HIV yang tidak disengaja merupakan faktor risiko yang terjadi di kalangan medis. (World Health Organization: WHO, 2023) Pada 30-40% pengguna narkoba memiliki serologi HIV yang positif. Berdasarkan hasil dari HIV *Cost Services and Utilization Survey* (HCSUS) menunjukkan bahwa sekitar 8% populasi yang terinfeksi HIV dan mengonsumsi alkohol diklasifikasikan sebagai alkoholisme berat. Selain itu, penelitian tersebut menemukan bahwa individu tersebut juga menyalahgunakan zat lain, seperti kokain dan heroin. (Durvasula & Miller, 2014)

1.2.1.5 Patogenesis

Infeksi HPV dimulai dengan inokulasi virus ke dalam struktur epitel melalui mikroabrasi. HPV merupakan bagian dari keluarga Papovaviridae dari virus dsDNA tanpa *envelope*. Virus tersebut dapat berada dalam fase laten selama beberapa bulan, menghasilkan periode inkubasi selama satu hingga dua tahun. (Pennycook & McCready, 2023)

HPV pada awalnya menginfeksi sel epitel basal, yang merupakan satu-satunya lapisan sel dalam epitel yang secara aktif membelah. Reseptor HPV masih belum jelas, meskipun integrin $\alpha\beta 6$ telah terlibat. Demikian pula, proses yang memediasi masuknya virus, dekapsidasi, dan pemasukan inti genom virus sebagian besar masih belum diketahui. DNA virus dipertahankan pada jumlah salinan yang rendah di dalam inti sel inang yang terinfeksi saat sel mengalami diferensiasi dan bergerak menuju permukaan epitel. Protein E1 dan E2 diekspresikan di sel basal dan berperan penting dalam proses replikasi genom virus. Pada sel yang berdiferensiasi terminal, virus bereplikasi dengan jumlah salinan yang tinggi, gen akhir diekspresikan, dan duplikat virus diproduksi. Protein E4 berikatan dengan keratin intermediate filamen, sehingga memengaruhi stabilitas

mekanis struktur jaringan keratin dan memfasilitasi pelepasan partikel virus.(Münger *et al.*, 2004)

Pada infeksi HPV risiko tinggi, setelah mengintegrasikan materi genetiknya ke dalam sel inang, terjadi aktivasi protein E6 yang menyebabkan penghambatan apoptosis melalui inaktivasi faktor transkripsi dan degradasi gen penekan tumor p53 serta peningkatan aktivitas telomerase. Selain itu, terjadi aktivasi protein E7 yang berikatan dengan gen penekan tumor yakni retinoblastoma (Rb) dan mengganggu fungsi gen tersebut sehingga terjadi peningkatan transformasi sel. Karena E6 dan E7 berinteraksi dengan gen yang mengatur pertumbuhan sel, siklus sel keratinosit menjadi memanjang. Hal ini menjadi dasar persistensi lesi pada infeksi HPV resiko tinggi.(Soheili *et al.*, 2021)

HPV risiko rendah secara efektif menginduksi hiperplasia epitel dan menghasilkan duplikat virus dalam jumlah besar. Protein E6 dan E7 HPV berisiko rendah berkontribusi penting terhadap siklus hidup virus, tetapi memiliki aktivitas transformasi yang jauh lebih rendah dan tidak menyebabkan ketidakstabilan genom. Protein E7 HPV risiko rendah dapat mengikat retinoblastoma namun dengan afinitas yang rendah dan tidak menyebabkan destabilisasi gen tersebut. Protein E6 HPV risiko rendah tidak berinteraksi secara efisien dengan p53 dan tidak kompeten untuk degradasi p53. Protein tersebut tidak memiliki domain pengikatan PDZ terminal karboksil dan tidak menginduksi aktivitas telomerase.(Münger *et al.*, 2004)

Seiring dengan pertumbuhan dan penambahan jumlah sel inang yang terinfeksi, lapisan basal, spinous, dan granular epidermis mengalami pembentukan yang lebih tebal, mengakibatkan akantosis dan munculnya lesi kulit secara makroskopis.(Pennycook & McCready, 2023) Integrasi HPV ke dalam sel inang menyebabkan infeksi sel dan perkembangan keratinosit dengan morfologi yang berubah dan atipikal, disebut sebagai koilosit. Koilosit mengandung inti kecil yang terletak eksentris dan sel dengan volume yang meningkat. Selain itu, terbentuk halo di sekitar inti. Volume sel epitel yang meningkat memiliki akantosis yang mencolok, dengan munculnya papilloma, parakeratosis, hiperkeratosis, serta hilangnya lapisan sel granular. Dermis sangat vaskular, dengan kapiler yang mengalami trombosis. Sel basal yang terinfeksi juga bermigrasi ke lapisan yang berdekatan, meningkatkan gen viral. Perakitan virion terjadi di lapisan permukaan epitel, yaitu pada lokasi virion tersebut dikeluarkan untuk menginfeksi jaringan yang berdekatan, baik jaringan sendiri maupun jaringan asing. Kondiloma akuminata memiliki fenotipe eksofitik karena efek viral pada struktur epitel.(Dițescu *et al.*, 2021)

Umumnya infeksi HPV memerlukan tiga hingga empat bulan untuk menimbulkan gejala klinis. Pada individu yang sehat, respon imunitas yang memadai dapat menghentikan replikasi virus dan mencapai regresi spontan seiring berjalannya waktu. Namun, infeksi HPV yang berkepanjangan atau persisten meningkatkan risiko terjadinya transformasi keganasan terutama pada infeksi HPV subtype 16.(Pennycook & McCready, 2023)

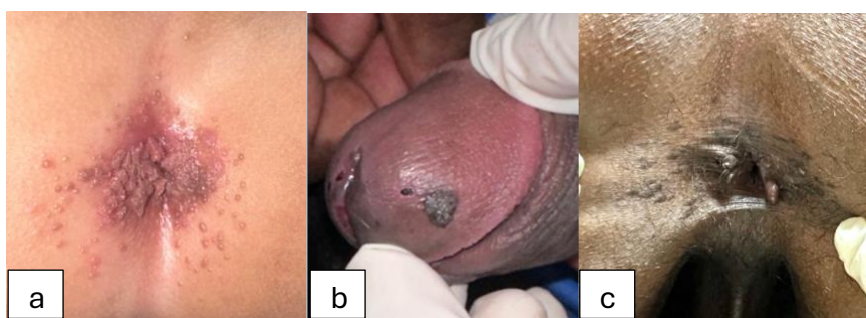
1.2.1.6 Manifestasi klinis

Kondiloma akuminata umumnya bersifat asimtomatik, namun pada sebagian pasien dapat muncul keluhan seperti perdarahan, pruritus, dan nyeri. Infeksi HPV memiliki masa inkubasi yang relatif panjang, yakni sekitar tiga hingga delapan bulan sebelum manifestasi klinis tampak. Pada kondisi tertentu, HPV dapat berada

dalam keadaan laten, menetap pada jaringan epitel dalam jangka waktu yang lama tanpa menimbulkan gejala klinis yang jelas. Beberapa penelitian melaporkan bahwa hingga 40% kasus kondiloma akuminata tidak teridentifikasi secara klinis, meskipun keberadaan virus tetap dapat dibuktikan melalui pemeriksaan DNA HPV pada sampel jaringan yang diambil dari lokasi yang dicurigai terinfeksi (Dițescu *et al.*, 2021).

Secara klinis, lesi kondiloma akuminata umumnya ditemukan pada lebih dari satu lokasi, jumlahnya multipel, dan dapat berkonfluensi membentuk lesi yang lebih luas, meskipun pada sebagian kasus dapat pula ditemukan lesi tunggal. Area predileksi utama adalah daerah anogenital, meliputi penis, vulva, vagina, serviks, perineum, serta regio anal (Clanner-Engelshofen *et al.*, 2020). Sampai saat ini belum terdapat batasan ukuran yang disepakati secara universal untuk menyebut kondiloma akuminata sebagai kondiloma raksasa. Namun, berdasarkan klasifikasi ukuran oleh Taskin *et al.*, kondiloma akuminata dikategorikan sebagai ukuran menengah-besar apabila lesi berdiameter 2–5 cm, besar apabila berdiameter 5–10 cm, dan raksasa apabila berdiameter >10 cm (Taskin *et al.*, 2021).

Secara morfologis, kondiloma akuminata dapat dibedakan menjadi beberapa bentuk utama. Winer dan Koutsky (2007) menjelaskan empat morfologi yang paling sering dijumpai, yaitu: (1) bentuk akuminata dengan gambaran menyerupai kembang kol; (2) bentuk papular, berupa papul berbentuk kubah berwarna menyerupai daging dengan diameter sekitar 1–4 mm; (3) bentuk keratotik, ditandai lapisan tebal menyerupai kerak sehingga dapat tampak mirip dengan kutil kulit biasa atau keratosis seboroik; serta (4) bentuk papul permukaan datar (*flat warts*) yang tampak sebagai makula sedikit meninggi dan sering kali sulit dikenali secara klinis karena tampak minimal.



Gambar 1. Lesi kondiloma akuminata dengan bentuk a. Akuminata dan Papular b. Keratotik c. *Flat warts*

Secara umum, bentuk akuminata sering kali ditemukan pada area mukosa yang lembab, sementara bentuk papular dan keratotik cenderung muncul di area yang kering. Namun, bentuk papul datar dapat ditemukan baik di area yang lembab maupun kering. Terlepas dari morfologi dan lokasi anatomi, sebagian besar kondiloma akuminata disebabkan oleh HPV 6 dan HPV 11, namun jenis HPV lainnya juga dapat ditemukan (Kang *et al.*, 2019; Winer & Koutsky, 2007). Umumnya, pada kondisi immunosupresi akibat HIV, terapi immunosupresif, penyakit Hodgkin, atau kehamilan, dapat terjadi lesi kondiloma akuminata yang sangat besar. Lesi ini dapat menjadi tumor yang

invasif, destruktif, tetapi tidak bermetastasis secara lokal yang disebut kondiloma raksasa atau tumor Buschke-Lowenstein (Gambar 2). Tumor ini biasanya positif mengandung DNA HPV 6.(Winer & Koutsky, 2007)



Gambar 2. Lesi kondiloma raksasa atau tumor Buschke-Lowenstein

Sekitar 30% kasus kondiloma akuminata mengalami regresi spontan sekitar empat bulan setelah timbul. Namun, remisi jangka panjang tidak selalu terjadi, dan sebagian besar kondiloma akuminata rekuren tiga bulan setelah infeksi, bahkan dengan terapi yang memadai. Persistensi infeksi ini terjadi tidak hanya karena kondisi immunosupresi pada individu yang terinfeksi, tetapi juga dipengaruhi oleh subtype HPV terutama yang berisiko tinggi.(Dițescu *et al.*, 2021; Wieland *et al.*, 2014)

1.2.1.7 Diagnosis

Kondiloma akuminata biasanya didiagnosis secara klinis setelah melakukan anamnesis yang mendalam dan pemeriksaan yang teliti terhadap lesi. Pemeriksaan tambahan dapat dilakukan untuk membantu diagnosis. Kolposkopi dapat digunakan untuk memperbesar gambaran lesi guna mendapatkan visualisasi yang lebih baik. Tes asam asetat digunakan untuk mengevaluasi lesi lebih lanjut. Dalam prosedur ini, asam asetat dengan konsentrasi 3-5% diaplikasikan pada lesi yang dicurigai selama beberapa menit. Lesi yang terinfeksi oleh virus HPV akan berubah menjadi putih, yang disebut sebagai "*acetowhite*", membantu dalam identifikasi area yang terinfeksi. Namun, penting dicatat bahwa hasil positif dari tes ini tidak spesifik untuk kondiloma akuminata saja, karena kondisi lain juga dapat memberikan hasil yang serupa.(Pennycook & McCready, 2023)

Untuk menegaskan diagnosis, biopsi sering kali tidak diperlukan. Biopsi dilakukan jika ada kecurigaan keganasan atau peningkatan risiko transformasi menjadi ganas. Indikasi lain yaitu jika terdapat ulserasi, perubahan mendadak pada penampilan lesi, atau tidak ada respons terhadap pengobatan. Biopsi bertujuan untuk mendeteksi karsinoma sel skuamosa, seperti karsinoma verukosa, bowenoid papulosis, dan lesi serupa lainnya.(Dițescu *et al.*, 2021) Pada kondiloma akuminata, pemeriksaan mikroskopis dari jaringan akan menunjukkan akantosis dengan hiperkeratosis yang menutupinya. Selain itu, ditemukan juga papillomatosis dan adanya sel-sel khas yang disebut koilosit pada lapisan atas epidermis. Koilosit adalah keratinosit besar dengan sitoplasma yang

melimpah, disertai inti yang kecil dan pinotik.(Pennycook & McCready, 2023)

Pemeriksaan *genotyping* HPV pada kondiloma akuminata dilakukan untuk mengidentifikasi jenis-jenis virus HPV yang terlibat dalam perkembangan lesi kondiloma akuminata. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan metode dengan cara mengamplifikasi fragmen DNA HPV dari sampel yang diambil dari kondiloma akuminata. Setelah amplifikasi dengan primer spesifik, fragmen DNA dapat dianalisis lebih lanjut untuk mengidentifikasi jenis-jenis HPV yang hadir.(Romero-Pastrana, 2012)

1.2.1.8 Tatalaksana

Pilihan terapi yang tersedia saat ini untuk kondiloma akuminata umumnya berfokus pada pengangkatan atau penghancuran lesi daripada untuk mengatasi infeksi virus yang mendasarinya. Terapi tersebut belum memiliki efektivitas yang tinggi dalam menghilangkan lesi kondiloma akuminata dalam jangka panjang dan juga belum terbukti dapat mencegah perkembangan lesi menjadi ganas. Hingga saat ini, belum ada terapi yang dianggap sebagai standar emas dalam penanganan kondiloma akuminata; oleh karena itu, pilihan terapi disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien. Kondiloma akuminata diobati secara lokal dengan Podophyllotoxin 0,5%, krim Imiquimod 5%, salep Sinecatechins 10- 15%, Podophyllin, 5-Fluorouracil (5-FU), secara bedah dan destruktif dengan Asam Trikloroasetat (TCA), krioterapi, *electrosurgery*, eksisi, laser ablatif (CO₂, Nd:YAG, Er:YAG), kuretase, dan secara sistemik dengan Interferon (IFN).(Clanner-Engelshofen *et al.*, 2020; Dițescu *et al.*, 2021; Słowik *et al.*, 2024)

Terdapat berbagai strategi pencegahan yang dapat diterapkan untuk menghindari infeksi HPV dan perkembangan kondiloma akuminata. Salah satu metode yang sering dianjurkan adalah penggunaan kondom. Meskipun kondom dapat mengurangi risiko penularan HPV, perlindungan yang diberikan tidak sepenuhnya efektif karena HPV dapat menular melalui kontak kulit ke kulit di area genital yang tidak tertutup oleh kondom selama hubungan seksual. Selain penggunaan kondom, membatasi jumlah pasangan seksual juga dapat menurunkan risiko infeksi HPV. Namun, penting untuk dicatat bahwa individu yang hanya memiliki satu pasangan seksual seumur hidup masih berisiko tertular HPV jika pasangan tersebut memiliki riwayat infeksi HPV. Oleh karena itu, monogami tidak sepenuhnya mengeliminasi risiko infeksi.(Chelimo *et al.*, 2013)

Vaksinasi HPV merupakan strategi pencegahan yang efektif baik untuk pria maupun wanita. Vaksin ini dirancang untuk melindungi terhadap sub tipe HPV yang paling sering menyebabkan kondiloma akuminata dan kanker anogenital. Program vaksinasi, terutama jika dilakukan sebelum seseorang menjadi aktif secara seksual, dapat secara signifikan mengurangi insiden infeksi HPV dan penyakit terkait.(Lukács *et al.*, 2020)

Selain itu, edukasi mengenai praktik seksual yang aman dan pentingnya skrining rutin juga penting dalam mengurangi risiko infeksi dan komplikasi yang disebabkan oleh HPV. Skrining rutin, seperti Pap smear dan tes HPV, membantu dalam deteksi dini dan pengelolaan lesi pra-kanker, yang pada akhirnya dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait HPV. Skrining penyakit menular seksual lain juga dibutuhkan karena pasien kondiloma akuminata juga rentan terinfeksi dengan PMS lain.(Chelimo *et al.*, 2013; Pennycook & McCready, 2023)

1.2.2 HIV

1.2.2.1 Definisi

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus dengan envelope yang mengandung 2 salinan genom RNA untai tunggal serta merupakan bagian dari genus *Lentivirus* dalam keluarga *Retroviridae*, subkeluarga *Orthoretrovirinae*. Berdasarkan karakteristik genetik dan perbedaan dalam antigen virus, HIV diklasifikasikan menjadi tipe 1 dan 2 (HIV-1, HIV-2). (German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), 2016)

Virus ini menyebabkan AIDS yang merupakan tahap terakhir dari penyakit HIV. Dua hingga empat minggu setelah HIV menginfeksi tubuh, dapat timbul gejala infeksi primer. Setelah itu, terjadi infeksi HIV kronis yang berlangsung selama beberapa dekade. AIDS pada umumnya ditandai oleh infeksi oportunistik, yang biasanya fatal tanpa pengobatan. (Vaillant & Gulick, 2022)

1.2.2.2 Epidemiologi

Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), diperkirakan bahwa pada akhir tahun 2022 sekitar 39,0 juta (rentang 33,1–45,7 juta) orang hidup dengan HIV, termasuk sekitar 1,5 juta (rentang 1,2–2,1 juta) anak dalam rentang usia 0–14 tahun. Insidensi HIV pada tahun 2022 mencapai sekitar 1,3 juta (rentang 1,0–1,7 juta) kasus, dengan sekitar 130.000 (rentang 90.000–210.000) di antaranya adalah anak-anak. Angka ini telah mengalami penurunan sebesar 38%, dari 2,1 juta (rentang 1,6–2,8 juta) pada tahun 2010. Sementara itu, jumlah orang meninggal akibat penyakit yang terkait dengan HIV di seluruh dunia pada tahun 2022 dibandingkan dengan tahun 2010 telah mengalami penurunan sebesar 51%, yaitu dari 1,3 juta (rentang 970.000–1.800.000) orang menjadi sekitar 630.000 (rentang 480.000–880.000) orang. Namun demikian, HIV tetap menjadi salah satu isu kesehatan masyarakat global utama karena menyebabkan kehilangan sekitar 40,4 juta (rentang 32,9–51,3 juta) nyawa. (The Path That Ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023, 2023)

Di wilayah Asia Tenggara, diperkirakan sekitar 3,9 juta (rentang 3,4–4,6 juta) individu hidup dengan HIV pada tahun 2022. Dari jumlah tersebut, sekitar 81% (rentang 70–94%) mengetahui status HIV mereka, 65% (rentang 57–76%) sedang menjalani pengobatan, dan sekitar 61% (rentang 53–71%) berhasil mencapai tingkat hidup yang normal. Sekitar 2,6 juta orang menerima terapi antiretroviral pada periode yang sama. Dalam hal kasus baru, diperkirakan sekitar 110.000 (rentang 85.000–160.000) individu terinfeksi HIV pada tahun 2022. Insiden HIV di semua kelompok usia turun menjadi sekitar 0,06 (rentang 0,04–0,08) per 1000 populasi yang tidak terinfeksi pada tahun 2022, dibandingkan dengan 0,12 (rentang 0,09–0,16) pada tahun 2010. Selain itu, mortalitas terkait HIV di Asia Tenggara juga mengalami penurunan signifikan sebesar 63,4% dari angka yang tercatat pada tahun 2010, dengan sekitar 85.000 (rentang 62.000–120.000) kematian yang disebabkan oleh penyakit yang terkait dengan HIV pada tahun 2022. Meskipun terdapat kemajuan, upaya untuk mengatasi kesenjangan dalam kesadaran, cakupan pengobatan, dan pengendalian penyebaran virus tetap penting untuk mencapai pengendalian komprehensif terhadap epidemi HIV di wilayah Asia Tenggara. (The Path That Ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023, 2023)

Data infeksi HIV di Indonesia pada tahun 2022 menunjukkan 540.000 (490.000–

590.000) orang terinfeksi HIV dengan 18.000 (16.000-21.000) merupakan anak-anak. Angka kasus baru infeksi HIV di Indonesia pada tahun 2022 sebesar 24.000 (angka insidensi per 1000 penduduk = 0,09). Jumlah kematian yang dikaitkan dengan HIV mencapai 26.000 (22.000-29.000). (World Health Organization: WHO)

1.2.2.3 Faktor Risiko

Salah satu perilaku dan kondisi yang meningkatkan risiko terkena HIV yakni aktivitas seksual tanpa penggunaan kondom, baik melalui hubungan seks anal maupun vaginal. Pada remaja di Indonesia, angka penularan HIV ini mencakup sebanyak 2112 kasus (58%). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah remaja di bawah usia 18 tahun yang telah aktif berhubungan seksual. (Rahman *et al.*, 2019) *Riwayat IMS lainnya seperti sifilis, herpes, klamidia, gonore, dan bakterial vaginosis serta penggunaan alkohol dan narkotika juga merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko penularan HIV.* Orang-orang yang sedang dalam pengaruh alkohol atau narkotika cenderung melakukan perilaku seksual berisiko, seperti berhubungan seks tanpa pelindung, ataupun dengan beberapa pasangan. (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

Peralatan medis serta larutan obat yang terkontaminasi saat menggunakan obat secara injeksi, transfusi darah, dan transplantasi jaringan yang tidak memenuhi standar keamanan, serta prosedur medis yang tidak steril atau tertusuk jarum yang terinfeksi HIV yang tidak disengaja merupakan faktor risiko yang terjadi di kalangan medis. (World Health Organization: WHO, 2023) Pada 30-40% pengguna narkotika memiliki serologi HIV yang positif. Berdasarkan hasil dari HIV Cost Services and Utilization Survey (HCSUS) menunjukkan bahwa sekitar 8% populasi yang terinfeksi HIV dan mengkonsumsi alkohol diklasifikasikan sebagai alkoholisme berat. Selain itu, penelitian tersebut menemukan bahwa individu tersebut juga menyalahgunakan zat lain, seperti kokain dan heroin. (Durvasula & Miller, 2014)

1.2.2.4 Patogenesis

HIV berdampak pada sistem imunitas, secara perlahan mengurangi jumlah sel T CD4+ alami dan memori, dan berujung pada kondisi AIDS. Infeksi tersebut mempengaruhi respons imunitas tubuh yang kompleks yang ditandai dengan penghambatan aktivitas sel T helper 1 (Th1) dan peningkatan aktivitas sel T helper 2 (Th2). Perubahan tersebut, dikenal sebagai pergeseran sel Th1/Th2, diyakini disebabkan oleh preferensi virus untuk bereplikasi dalam sel mirip Th2 dibandingkan sel Th1. Ketidakseimbangan yang dihasilkan ditandai dengan peningkatan kadar sel T CD8+, dianggap sebagai respons kompensasi terhadap penurunan kadar CD4+. Transisi dari Th1 ke Th2 menyebabkan penurunan ekspresi IL-2 dan IFN- γ serta peningkatan ekspresi sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Protein penting dalam pergeseran tersebut adalah protein virus gp120 dan gp160 yang ditemukan pada permukaan pada HIV, yang merangsang produksi IL-4 oleh Th2, sebuah stimulator produksi IgE dan penghambat diferensiasi Th1. Penurunan sel T CD4+ secara signifikan melemahkan respons imunitas, membuat individu rentan terhadap infeksi oportunistik. Pada infeksi HIV akut, interferon tipe 1 berperan penting dengan menginduksi keadaan proinflamasi yang menghambat replikasi virus. Infeksi HIV pada tahap akhir melibatkan baik interferon tipe 1 dan protein

gen 15 yang distimulasi interferon (ISG15) dalam respon antiviral. Terdapat bukti bahwa protein ISG15, yang dilepaskan oleh interferon tipe 1, menghambat replikasi HIV dengan mengganggu ubiquitinasi Gag, suatu proses yang sangat penting untuk replikasi HIV.(Wong *et al.*, 2020)

Penemuan terbaru menunjukkan bahwa permissivitas sel T CD4⁺ memudahkan penghancuran sel-sel tersebut yang diinduksi oleh HIV. Dalam proses tersebut, HIV menggunakan kaspase 3 untuk memulai apoptosis sel secara khusus pada sel T CD4⁺ yang aktif. Selain itu, virus menargetkan sel T CD4⁺ yang tidak aktif, menggunakan kaspase 1 untuk menginduksi piroptosis, sejenis apoptosis yang dikaitkan dengan peningkatan tingkat inflamasi yang signifikan. Mekanisme tersebut mungkin memberikan pengetahuan tentang gejala tidak spesifik yang dialami segera setelah terinfeksi HIV, termasuk demam akut, diare, malaise, kelelahan, dan penurunan berat badan. Pelepasan sitokin pro-inflamasi IL-1 β oleh kaspase 1 tampaknya menjadi dasar dari inflamasi kronis yang diinduksi oleh HIV, menciptakan lingkungan yang mendukung replikasi virus.(Wong *et al.*, 2020)

Sel dendritik memiliki peran krusial sebagai antigen- presenting cell, yang berfungsi untuk menerima HIV pada tahap awal di mukosa anogenital, kemudian dibawa ke nodus limfa dan sel T. Virus ini menggunakan mekanisme untuk memanipulasi reseptor permukaan CCR5 untuk masuk ke dalam sel dendritik, sejenis reseptor yang secara prominent diekspresikan pada sel dendritik tipe CD11C⁺, sebuah kelompok khusus dari sel dendritik yang eksklusif ditemukan di daerah genital manusia. Dengan memanfaatkan kemampuan presentasi antigen dari sel dendritik, HIV dengan efisien mengekspresikan fraksi virion kepada sel T CD4⁺. Selain itu, virus juga mendorong kematangan sel dendritik untuk memastikan akses yang efektif ke sel-sel targetnya.(Wong *et al.*, 2020)

Banyak infeksi virus, termasuk HIV, dapat menyebabkan disfungsi mitokondria, yang mengakibatkan penumpukan spesies oksigen reaktif (ROS). Enzim NADPH oksidase dan sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) berperan penting sebagai sumber utama ROS dalam berbagai infeksi virus seperti hepatitis C, influenza, dan HIV. Dalam kasus HIV, protein selubung Gp120 memperberat kerusakan yang disebabkan oleh penumpukan ROS. Khusus dalam astrosit, Gp120 menyebabkan peningkatan ekspresi CYP2E1, sehingga menyebabkan peningkatan produksi ROS. Tingkat ROS yang tinggi berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan, dan paparan kronis dapat berkontribusi pada perkembangan tumor spontan. Selama infeksi HIV, produksi ROS juga dapat berperan dalam memulai apoptosis sel dengan menyebabkan kerusakan DNA telomerik. ROS yang diinduksi HIV terkait dengan inflamasi kronis, mengaktifkan respons imunitas dan berpotensi meningkatkan risiko pengembangan penyakit komorbiditas serupa dengan proses penuaan. Sebagai contoh, individu dengan HIV, seperti penderita diabetes, memiliki risiko dua kali lipat untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular, risiko tiga kali lipat untuk patah tulang, dan kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit ginjal.(Wong *et al.*, 2020)

1.2.2.5 Diagnosis

Setelah terpapar, sebagian besar pasien mungkin mengalami infeksi tanpa gejala. Rentang waktu tipikal dari paparan hingga munculnya gejala adalah 2 hingga 4 minggu,

dengan kasus-kasus tertentu menunjukkan periode inkubasi yang lebih lama hingga 10 bulan. Selama periode tersebut, individu dapat menunjukkan kumpulan gejala yang dikenal sebagai sindrom retroviral akut. Meskipun gejala-gejala ini tidak spesifik untuk HIV, namun bila terjadi dalam tingkat keparahan yang tinggi dan durasi yang lama, dapat sebagai indikator prognosis yang buruk. Gejala-gejala yang terkait dengan sindrom retroviral akut berdasarkan yang paling umum ditemui, meliputi malaise, nyeri otot, ruam kulit, sakit kepala, sakit tenggorokan, limfadenopati, artalgia, keringat malam, dan diare. (Vaillant & Gulick, 2022)

Infeksi HIV kronis dapat muncul dalam dua bentuk yang berbeda, tanpa AIDS atau dengan AIDS, keduanya dapat berkembang menjadi infeksi HIV yang lebih lanjut. Pada kasus infeksi HIV kronis tanpa AIDS, beberapa manifestasi klinis dapat terjadi, termasuk sariawan, kandidiasis vagina, leukoplakia oral, herpes zoster, neuropati perifer, angiomatosis bakiler, displasia serviks, karsinoma *in situ* serviks, gejala konstitusional, dan purpura trombositopenia idiopatik. Sedangkan, infeksi HIV kronis dengan AIDS didefinisikan oleh jumlah sel CD4+ <200 sel/mikroL atau keberadaan kondisi yang menentukan AIDS, terlepas dari jumlah sel CD4. Kondisi-kondisi yang menentukan AIDS mencakup penyakit dan keganasan oportunistik yang terjadi lebih sering atau lebih parah karena immunosupresi. Kondisi-kondisi tersebut melibatkan infeksi bakteri berulang atau kronis, pneumonia berulang, kandidiasis, kanker serviks invasif, koksidioidomikosis, kriptokokosis ekstrapulmonal, kriptosporidiosis kronis usus, sitomegalovirus, ensefalopati terkait HIV, luka kronis dari herpes simplex, histoplasmosis ekstrapulmonal atau disseminata, isosporiasis usus kronis, sarkoma Kaposi, limfoma, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) atau *Mycobacterium kansasii*, infeksi disseminata atau ekstrapulmonal oleh *Mycobacterium tuberculosis* atau spesies lain, dan pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, serta leukoensefalopati multifokal progresif. (Vaillant & Gulick, 2022)

Mengingat infeksi HIV dapat bertahan tanpa menunjukkan gejala untuk jangka waktu yang lama, terdapat berbagai tes diagnostik tersedia untuk mendeteksinya termasuk pemeriksaan antibodi, antigen/antibodi dan PCR. Pemeriksaan antibodi menggunakan sampel darah atau air liur dengan cepat mendeteksi keberadaan infeksi HIV dalam hitungan jam, memfasilitasi identifikasi yang cepat. Pemeriksaan antigen/antibodi dirancang untuk mengidentifikasi antibodi spesifik dan antigen P24 HIV, menyediakan pemeriksaan menyeluruh untuk infeksi HIV. Pemeriksaan PCR berfungsi sebagai tes diagnostik dan konfirmasi untuk infeksi HIV, PCR memberikan informasi penting tentang *viral load*, untuk mengidentifikasi dan mengukur materi genetik virus. (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

Pada kasus-kasus adanya kecurigaan infeksi HIV akut atau awal, pendekatan yang disarankan melibatkan penggunaan pemeriksaan imunoserologi paling sensitif, idealnya pemeriksaan imunoserologi kombinasi antigen/antibodi. Selain itu, pemeriksaan virologi HIV atau pemeriksaan *viral load RT-PCR*, dilakukan. Hasil positif dari tes virologi HIV umumnya mengkonfirmasi keberadaan infeksi HIV. (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

Pada kondisi awal, dimana virus masih belum terdapat dalam aliran darah (sekitar 10-15 hari setelah terinfeksi), pemeriksaan imunoserologi yang paling sensitif pun umumnya belum memberikan hasil positif hingga lima hari setelahnya. Oleh sebab itu,

pemeriksaan imunoserologi dan virologi dapat memberikan hasil negatif palsu, terutama jika terdapat kecurigaan klinis terhadap paparan HIV yang baru. Dalam kasus tersebut, disarankan untuk mengulangi pemeriksaan serologi satu hingga dua minggu kemudian untuk memperoleh hasil yang lebih tepat. (Centers for Disease Control and Prevention, 2022)

1.2.2.6 Tatalaksana

Setelah diagnosis HIV positif ditegakkan, pasien diberikan konseling pasca-diagnosis untuk meningkatkan pemahamannya tentang HIV, termasuk aspek pencegahan, pengobatan, dan pelayanan yang dapat mempengaruhi transmisi HIV dan status kesehatan pasien. Sebelum memulai terapi antiretroviral (ARV), dilakukan penilaian klinis dan pemeriksaan penunjang untuk menentukan stadium HIV dan membantu dalam pemilihan paduan ARV yang paling sesuai. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran mengenai Tatalaksana HIV menyarankan inisiasi ARV pada semua orang dengan HIV tanpa memandang jumlah CD4. Meskipun sebelumnya pemberian ARV seringkali dianggap sebagai tindakan yang tidak harus dilakukan segera. Penelitian sistematis menunjukkan bahwa sekitar 20-30% pasien yang memenuhi indikasi memulai ARV mengalami keterlambatan atau bahkan tidak memulai terapi tersebut. Faktor-faktor seperti proses yang panjang dan rumit, waktu tunggu yang lama, dan kunjungan klinik yang berulang sebelum memulai ARV menjadi alasan utama dari keterlambatan atau keputusan untuk tidak memulai ARV. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana HIV, 2019)

Terapi ARV memiliki peran penting dalam pengobatan infeksi HIV dan AIDS, umumnya diberikan dalam kombinasi yang disebut *highly active antiretroviral therapy (HAART)*. *Agen terapeutik tersebut melibatkan berbagai kelas, termasuk nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), inhibitor protease, inhibitor CCR5, dan inhibitor integrase.* HAART direkomendasikan untuk semua individu dengan HIV, tanpa memandang jumlah sel CD4+ dan berfungsi sebagai strategi pengobatan seumur hidup. Pendekatan komprehensif ini terbukti efektif dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas secara signifikan, serta risiko penularan virus ke orang lain, terutama ketika pasien mempertahankan beban viral yang rendah atau tidak terdeteksi. (Vaillant & Gulick, 2022)

1.2.3 Hubungan Kondiloma Akuminata dengan Infeksi HIV

Terdapat hubungan erat antara kondiloma akuminata dengan HIV, dengan peningkatan risiko displasia ganas jika terjadi infeksi HIV dan HPV secara bersamaan. Prevalensi infeksi HPV meningkat dalam kondisi immunosupresi seperti infeksi HIV, terapi immunosupresif, dan kehamilan. Keadaan ini menyebabkan perkembangan lesi kondiloma akuminata menjadi lebih lama, lebih banyak, lebih besar (kondiloma raksasa), dan mudah kambuh. Selain itu, manifestasi klinis menjadi lebih panjang, dan sulit untuk membersihkan virus, menyebabkan infeksi HPV yang persisten. (Purwoko *et al.*, 2022)

Patomekanisme yang mendasari peristiwa ini yakni HIV memfasilitasi masuknya HPV ke sel basal melalui disrupsi dari epithelial tight junction oleh protein Tat dan gp120 yang dihasilkan sel imunitas CD4+ yang terinfeksi HIV. Protein Tat juga dapat meningkatkan regulasi ekspresi E6 dan E7, serta E2 yang penting dalam replikasi virus

serta dapat meningkatkan onkogenisitas HPV, menurunkan kadar protein p53 (faktor transkripsi untuk apoptosis sel), dan mengaktifkan kembali HPV yang dorman.(Brickman & Palefsky, 2015; Hewavisenti *et al.*, 2023)

Selain itu, pada pasien HIV positif terjadi penurunan sistem imunitas seluler yang melibatkan Sel T CD4+, Sel T CD8+, MHC class I CTL (Cytotoxic T lymphocytes). Pada keadaan normal, sistem imunitas ini berfungsi mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Cytotoxic T lymphocytes juga dapat menurunkan ekspresi protein E6 dan E7 pada HPV. Namun, pada kondisi immunosupresi terjadi peningkatan aktivitas E6 dan E7, meningkatkan resiko infeksi HPV persisten dan terinfeksi tipe HPV yang multipel.(Wilvestra *et al.*, 2018)

Sebaliknya, infeksi HPV juga dapat meningkatkan resiko penularan HIV. Hal ini disebabkan beberapa faktor yakni *viral load HPV yang tinggi, kerusakan sawar mukosa, adanya* sitokin inflamasi pada permukaan mukosa, jumlah sel T CD4+ pada mukosa anogenital yang meningkat, dan ekspresi neutrofil protease. Saat terinfeksi HPV, terjadi respon peradangan yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel T CD4+, yang merupakan sel target HIV, pada stroma dan epitel sehingga meningkatkan potensi HIV untuk menginfeksi sel tersebut. Mediator inflamasi, seperti MCP-1, IL-8 dan LP-1, yang terlibat dalam respons sel NK dan sel T terhadap pembersihan HPV serta peningkatan ekspresi neutrofil protease mengganggu diferensiasi sel epitel normal serta sawar dan integritas epitel, memudahkan invasi HIV. Meskipun CD4+ diketahui sebagai sel target utama HIV, virus ini dapat menggunakan reseptor lainnya, seperti CXCR4 dan CCR5 untuk menginvasi sel. Saat terinfeksi HPV, jumlah sel T CD4+, sel dendritik, dan makrofag yang mengekspresikan CXCR4 dan CCR5 akan meningkat sehingga individu tersebut lebih rentan terinfeksi HIV. (Hewavisenti *et al.*, 2023)

Penelitian yang dilakukan oleh Wilvestra *et al* di Padang melaporkan morfologi kondiloma menyerupai kembang kol (75%) yang mayoritas ditemukan pada pasien dengan HIV dibandingkan dengan morfologi lain.(Wilvestra *et al.*, 2018) Selain itu, infeksi HPV multipel dan subtype HPV 16 yang paling banyak ditemukan pada pasien HIV positif. Populasi ini juga rentan terkena kanker anus.(Liu *et al.*, 2023; Wilvestra *et al.*, 2018)

Penelitian oleh Tayib S *et al.* melaporkan 85 pasien HIV positif dan 21 pasien HIV negatif. Subtipe HPV 6 dan 11 ditemukan baik pada HIV positif maupun negatif, namun HPV resiko tinggi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 and 51) hanya ditemukan pada HIV positif dan tidak ditemukan pada HIV negatif. Infeksi multiple HPV ditemukan HIV positif lebih banyak daripada HIV negatif (50,6 % : 16,1%).(Tayib *et al.*, 2015)

Penelitian kohort retrospektif oleh Liu *et al* menemukan bahwa pasien kondiloma akuminata yang HIV-positif berusia ≥ 35 tahun atau dengan riwayat sifilis lebih cenderung mengandung HPV onkogenik, dan riwayat sifilis juga merupakan faktor risiko independen yang terkait dengan infeksi HPV16 atau HPV18.(Liu *et al.*, 2023) Pada pasien HIV, jumlah sel CD4+ yang lebih tinggi dan tingkat RNA HIV yang lebih rendah memiliki risiko yang lebih rendah untuk terkena kondiloma anogenital, namun pemberian terapi antiretroviral tampaknya tidak menurunkan risiko perkembangan kondiloma anogenital.(Albuquerque & Medeiros, 2019) Penelitian di Asia Tenggara oleh Yuniastuti *et al* menemukan bahwa pada pasien dengan HIV, jumlah CD4 *baseline* < 350 sel/mm³ menunjukkan kecenderungan peningkatan risiko persistensi HPV anal risiko tinggi, sedangkan penggunaan terapi antiretroviral dan HIV-RNA plasma tidak menunjukkan hubungan

dengan persistensi HPV anal risiko tinggi.(Yuniastuti *et al.*, 2020)

Sementara itu, studi oleh Furukawa *et al* menemukan HPV 16 dan 18 lebih banyak ditemukan pada HIV positif (29% dan 10%) bila dibandingkan HIV negatif (15% dan 4%).(Furukawa *et al.*, 2018) *Serupa dengan penelitian oleh Aziz et al. menemukan bahwa tipe HPV risiko tinggi paling banyak ditemukan pada infeksi HIV adalah HPV18 (6.15%) dan diikuti HPV16 (4.62%). Tipe HPV risiko tinggi lainnya seperti HPV58 (3.07%), HPV45 (3.07%), HPV33 (1.53%), dan HPV68 (1.53%) juga ditemukan. Penelitian-penelitian sebelumnya melaporkan bahwa HPV18 merupakan subtype yang paling sering ditemukan pada negara Asia Timur.(Aziz et al., 2023) Sedangkan, penelitian oleh Badial et al menemukan bahwa HPV56 merupakan subtype yang paling sering ditemukan pada pasien wanita dengan HIV (17%), diikuti oleh HPV16 (15,3%).(Badial et al., 2018) Penelitian di Afrika juga menemukan HPV35 memiliki prevalensi tertinggi. Beberapa penemuan ini menerangkan pentingnya pemeriksaan dan penapisan klinis untuk lesi anogenital untuk memonitor subtype HPV yang tidak dicakup dalam vaksin HPV yang ada.(Taku et al., 2021) Pada pasien HIV dengan lesi intraepitel skuamosa derajat rendah, HPV risiko tinggi bertanggung jawab atas 62,5% lesi tersebut, dengan HPV18 (50%) dan HPV16 (12,5%) sebagai subtype HPV terbanyak. HPV risiko rendah juga ditemukan pada populasi ini (37,5%).(Aziz et al., 2023) Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian prospektif oleh Mcharo et al, namun mereka menemukan bahwa insidensi tinggi kanker serviks oleh HPV16, 18, dan 45 tidak berhubungan dengan status HIV.(Mcharo et al., 2021) Penelitian oleh Yuliarto et al menemukan bahwa status negatif HPV risiko tinggi merupakan faktor protektif terhadap HIV, dengan penurunan risiko sebanyak 0.810 kali.(Yuliarto et al., 2023)*

Identifikasi genotipe HPV sangat penting dilakukan guna untuk memprediksi perkembangan penyakit, apakah akan menjadi lesi jinak atau ganas. Selain itu, informasi ini dapat menentukan pemberian tatalaksana yang lebih komprehensif bagi pasien. Tanpa mengetahui genotipe HPV, penatalaksanaan kondiloma akuminata pada pasien hanya terbatas pada pengangkatan lesi.(Mastutik *et al.*, 2021)

1.2.4 Hubungan kondiloma akuminata dengan persistensi

Persistensi kondiloma akuminata (KA) masih menjadi tantangan utama dalam tata laksana klinis. *Persistensi* didefinisikan sebagai lesi KA yang menetap atau tidak mengalami resolusi setelah terapi awal dalam periode waktu tertentu, umumnya tiga bulan setelah pengobatan. Sebagian besar infeksi *human papillomavirus* (HPV) yang menyebabkan KA dapat mengalami resolusi spontan dalam waktu dua tahun; namun, infeksi oleh tipe HPV tertentu dapat menetap dan memengaruhi proses transformasi seluler. Tipe HPV tersebut memiliki potensi onkogenik dan dapat menyebabkan keganasan seperti kanker serviks, penis, anus, dan vulva, sehingga diklasifikasikan sebagai HPV risiko tinggi (*high-risk*). (Ryu *et al.*, 2017)

Berbagai faktor diketahui memengaruhi persistensi KA, salah satunya adalah tipe atau subtype HPV yang menginfeksi. Subtipe HPV risiko tinggi diduga berhubungan dengan perjalanan penyakit yang lebih agresif, durasi infeksi yang lebih panjang, serta respons terapi yang lebih buruk. Selain itu, infeksi HPV multipel dilaporkan dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi dan memperpanjang waktu penyembuhan. (Ryu *et al.*, 2017, Brown *et al.*, 2019, dan Na J *et al.*, 2023)

Permasalahan ini semakin diperberat oleh rendahnya tingkat kesadaran masyarakat bahwa virus HPV dapat dengan mudah ditularkan melalui kontak seksual, serta fakta bahwa infeksi HPV sering kali bersifat asimtomatik. Penularan HPV terutama terjadi melalui kontak kulit ke kulit yang difasilitasi oleh mikroabrasi pada epidermis selama aktivitas seksual. Meskipun sekitar 80% kasus kondiloma bersifat jinak dan dapat mengalami resolusi spontan, sekitar 20% kasus infeksi HPV dapat menetap dan berpotensi mengalami transformasi menjadi keganasan. Rekurensi setelah pengobatan merupakan hal yang umum terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan sistem imun. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa persistensi KA lebih sering ditemukan pada kasus dengan hasil positif HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18, yang bersifat onkogenik dan paling sering berhubungan dengan kanker serviks. (Julia *et al.*, 2021)

Studi mengenai eksisi menggunakan gunting jumlahnya relatif lebih sedikit. Namun, pada lesi yang berukuran kecil, eksofitik (tumbuh menonjol ke luar), bertangkai/ pedunkulata, atau tunggal, tindakan ini dapat menjadi salah satu pilihan terapi. Handley dkk. melaporkan bahwa eksisi dengan gunting yang dikombinasikan dengan elektrokauter pada kutil anogenital dengan anestesi umum terbukti aman pada anak pra-pubertas. Tingkat keberhasilan (*clearance*) yang dilaporkan berkisar 89–100%, dengan angka kekambuhan 19–29%. (ozkaya *et al.*, 2023)

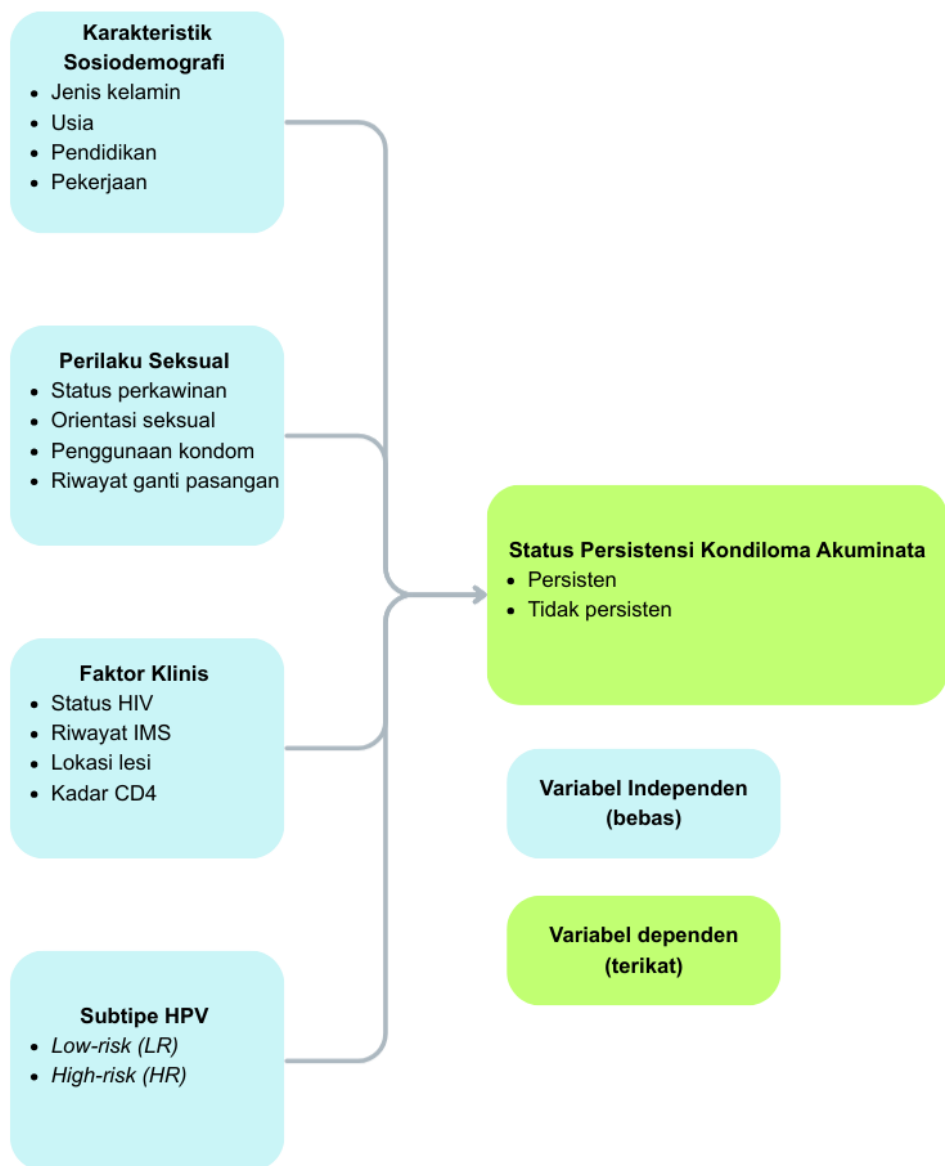
Unit elektrosurgery/ elektrokauter bekerja dengan cara menghancurkan lesi kutil melalui koagulasi termal dan pembakaran jaringan. Setelah jaringan mengalami desikasi, jaringan tersebut kemudian diangkat melalui kuretase. Teknik ini efektif untuk lesi kecil pada batang penis, vulva, atau rektum, tetapi tidak dianjurkan pada lesi besar karena risiko pembentukan skar lebih tinggi. Prosedur elektrosurgery bersifat nyeri, sehingga umumnya memerlukan anestesi lokal untuk lesi kecil, sedangkan pada jumlah lesi yang banyak biasanya diperlukan anestesi umum. Elektrokauter atau eksisi dengan gunting dapat lebih dipertimbangkan bila terapi laser tidak tersedia atau bila diperlukan pemeriksaan histopatologi. Angka *clearance* dilaporkan 94–100%, sementara angka kekambuhan sekitar 22%. (ozkaya *et al.*, 2023)

1.2.5 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka teori

1.2.6 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

1.3. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara subtipe *Human Papilloma Virus* (HPV) dengan persistensi kondiloma akuminata, serta faktor-faktor apa saja yang berhubungan dengan persistensi pada pasien kondiloma akuminata ?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum Penelitian

Untuk menganalisis hubungan sub tipe *Human Papilloma Virus* (HPV) dengan status persistensi kondiloma akuminata serta mengidentifikasi faktor klinis dan perilaku yang berhubungan dengan persistensi.

1.4.2. Tujuan Khusus Penelitian

- Menganalisis hubungan faktor sosiodemografi (jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan) dengan status persistensi kondiloma akuminata.
- Menganalisis hubungan faktor perilaku seksual (status perkawinan, orientasi seksual, penggunaan kondom, riwayat ganti pasangan seksual) dengan status persistensi kondiloma akuminata.
- Menganalisis hubungan faktor klinis (status HIV, riwayat IMS, lokasi lesi, CD4) dengan status persistensi kondiloma akuminata.
- Menganalisis hubungan infeksi HPV *low-risk* dengan status persistensi kondiloma akuminata.
- Menganalisis hubungan infeksi HPV *high-risk* dengan status persistensi kondiloma akuminata,

1.5. Hipotesis Penelitian

- Terdapat hubungan antara karakteristik sosiodemografi (jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, dan pekerjaan) dengan persistensi kondiloma akuminata pada pasien kondiloma akuminata.
- Terdapat hubungan antara faktor perilaku seksual (status perkawinan, orientasi seksual, penggunaan kondom, dan riwayat ganti pasangan seksual) dengan persistensi kondiloma akuminata pada pasien kondiloma akuminata.
- Terdapat hubungan antara faktor klinis (status HIV, riwayat infeksi menular seksual (IMS), lokasi lesi, dan kadar CD4) dengan persistensi kondiloma akuminata pada pasien kondiloma akuminata.
- Terdapat hubungan antara infeksi HPV sub tipe *low-risk* dengan persistensi kondiloma akuminata pada pasien kondiloma akuminata.
- Terdapat hubungan antara infeksi HPV sub tipe *high-risk* dengan persistensi kondiloma akuminata pada pasien kondiloma akuminata.

1.6. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan mengenai Hubungan sub tipe HPV dengan persistensi pada pasien kondiloma akuminata, serta memberikan acuan baru untuk edukasi dan konseling terhadap pasien sehingga pasien lebih aware terhadap kejadian kondiloma persistensi ini.

2. Manfaat aplikatif

Penelitian ini dapat menjadi acuan untuk mempertimbangkan penggunaan deteksi dini dan penatalaksanaan lanjutan pada pasien kondiloma akuminata

3. Manfaat metodologi

Penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan mengenai sub tipe HPV

sebagai penyebab kondiloma akuminata yang persisten di masa yang akan datang.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional dengan komponen follow up terbatas*. Seluruh data karakteristik sosiodemografi, perilaku seksual, variabel klinis, serta status infeksi HPV risiko rendah dan risiko tinggi dikumpulkan pada satu waktu pengamatan dari pasien kondiloma akuminata. Pada saat yang sama dinilai pula status persistensi lesi, sehingga setiap subjek hanya diukur sekali untuk semua variabel namun ada pengamatan atau pengambilan data tambahan pada periode berikutnya hanya pada sebagian subjek tertentu, tanpa follow-up yang terjadwal dan seragam untuk seluruh sampel.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

2.2.1. Lokasi Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin serta HUM-RC RS Universitas Hasanuddin, Makassar.

2.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan berlangsung pada bulan Oktober 2025 hingga jumlah sampel tercukupi.

2.3 Variabel Penelitian

2.3.1. Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas (independent) pada penelitian ini adalah sub tipe HPV, karakter sosiodemografi, perilaku seksual dan faktor klinis.

2.3.2. Variabel Terikat (Dependen)

Variabel terikat (dependent) pada penelitian ini adalah kondiloma akuminata yang persisten

2.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Sampel

1. Kondiloma akuminata adalah penyakit yang disebabkan oleh HPV yang didiagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.
2. Sub tipe HPV adalah tipe HPV yang menyebabkan kondiloma akuminata yang diperiksa dengan menggunakan alat PCR BioRad iCycler® Thermal Cycler dengan hasil positif atau negatif terdapat sub tipe HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 pada sampel.
3. HPV *low risk* : 6, 11, 42, 43, 44
4. HPV *high risk* : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
5. Status HIV adalah status pasien terinfeksi HIV atau tidak berdasarkan pemeriksaan rapid test anti HIV dengan hasil positif atau negatif.
6. Persistensi kondiloma akuminata adalah kembalinya muncul lesi kondiloma akuminata setelah dinyatakan sembuh setelah > 3 bulan yang lalu.

2.5 Populasi dan Sampel Penelitian

2.5.1. Populasi Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien kondiloma akuminata yang berkunjung di RS Universitas Hasanuddin dan RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, dan memenuhi kriteria inklusi.

2.5.2. Sampel Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien kondiloma akuminata persisten yang berkunjung di RS Universitas Hasanuddin dan RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, dan memenuhi kriteria inklusi. maka didapatkan jumlah sampel minimal sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 0.3(1-0.3)}{0.1^2}$$

$$n = 80.67 \cong 81$$

Z = Nilai z untuk tingkat signifikansi (1.96)

p = proporsi perkiraan kondiloma akuminata (0.3)

d = margin error (0.1)

Berdasarkan rumus diatas minimal sampel 81 sampel

2.6 Kriteria Sampel

2.6.1. Kriteria Inklusi

Yang menjadi kriteria inklusi dari penelitian ini adalah :

1. Penderita kondiloma akuminata persisten yang bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*

2.6.2. Kriteria Eksklusi

Yang menjadi kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah :

1. Menderita kondisi immunosupresi (kecuali HIV)
2. Sedang mengonsumsi obat-obat immunosupresi.

2.7 Instrumen Penelitian

Instrumen yang akan digunakan dalam penelitian ini antara lain:

1. Alat perlindungan diri yaitu : handscoen, masker, google, cap dan gown.
2. Transpor jaringan untuk menampung sampel jaringan.
3. Alat tulis yaitu : spidol, label untuk penanda, sticker dll.
4. Kamera untuk dokumentasi kegiatan penelitian.
5. Penggaris untuk mengukur lesi kondiloma
6. Instrumen pengolahan sampel pemeriksaan subtype HPV:
 - a. Alat : Mesin PCR (BioRad iCycler® Thermal Cycler).
 - b. Bahan : sampel, enzim PCR (Kappa Hot Star Taq DNA polymerase), loading dey, DNA Leader/Marker (100 bp).
 - c. Primer : File sekuensi DNA untuk tipe-tipe HPV (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, dan 82) didapatkan dari Genbank

(<http://www.ncbi.nih.gov/genbank/>). Primer didesain untuk tiap tipe HPV, dan spesifitas yang unik akan dikonfirmasi dengan analisis BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Sebagai kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini yaitu primer spesifik dari β -globin.

Tipe HPV	<i>Forward primer sequence</i>	<i>Reverse primer sequence</i>	Lane	Ukuran pasangan basa (bp)
6-1	acgtggccttgctgcggtac agtc	agagacgagtcaggcaatgc	4	757
6-2	tgtcccatctgcgcaccga agac	cgtacactgtttgtggcgcttc	4	592
11-1	agttccgtagatgccaa gggca	tgcctcaggtgaggcccaatgc	3	528
11-2	tgttacccttacacag ggtgg	acagaatgttgacagggtcagg	3	730
16-1	ttaggcagcacttggcc aacca	Taatccgtcctttgtgtgagct	3	207
16-2	actgcaatgtttcagga cccac	cgaagcgtagaggtcacacttgc	2	661
18-1	tcgcgtccttatcacag ggcga	tgccagggtacaggagactgtg	1	536
18-2	tccgtggtgtgcatccc agcag	cacttgtgcatcattgtggacc	2	274
26-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	7	635
31-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	1	683
35-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	3	251
39-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	6	438
45-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	4	345
51-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	4	504
52-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	1	601
53-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	6	549
56-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	6	307
58-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	1	414
59-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	1	320
66-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	5	388
68-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	6	368
73-1	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	6	222
82-2	tgtatataacgagtgtc agctcc	tgtatataacgagtgtcagct cc	5	270

2.8 Prosedur Penelitian

2.8.1. Tahap Persiapan

Tahap persiapan penelitian meliputi :

1. Peneliti menyusun proposal penelitian.
2. Peneliti mengajukan proposal kepada pembimbing.
3. Peneliti mengusulkan perizinan berupa izin etik penelitian dan perizinan pengambilan sampel penelitian di lokasi pengambilan sampel.
4. Peneliti mempersiapkan instrumen penelitian untuk pengambilan sampel penelitian.
5. Peneliti mendata jumlah pasien kondiloma akuminata pada bulan Januari 2025 hingga jumlah sampel tercukupi, yang berada di RS Universitas Hasanuddin dan RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.8.2. Tahap Pelaksanaan

Tahap pelaksanaan penelitian meliputi :

1. Peneliti mengunjungi RS yang telah ditetapkan.
2. Peneliti melakukan sosialisasi serta pengambilan data identitas dan riwayat kesehatan pasien melalui data rekam medis.
3. Peneliti meminta kesediaan pasien untuk pengambilan sampel dengan menandatangani *informed consent*.
4. Peneliti menjelaskan prosedur pengambilan sampel, mengidentifikasi status HIV dengan pemeriksaan anti-HIV, kemudian mengukur sampel dengan penggaris dan mengambil sampel dengan melakukan biopsi eksisi pada lesi.
5. Peneliti mengumpulkan sampel dan memberikan label identitas pasien.
6. Sampel selanjutnya dikirim ke laboratorium HUM-RC RS Universitas Hasanuddin untuk dilakukan uji identifikasi subtype HPV dengan PCR.

Cara pemeriksaan PCR:

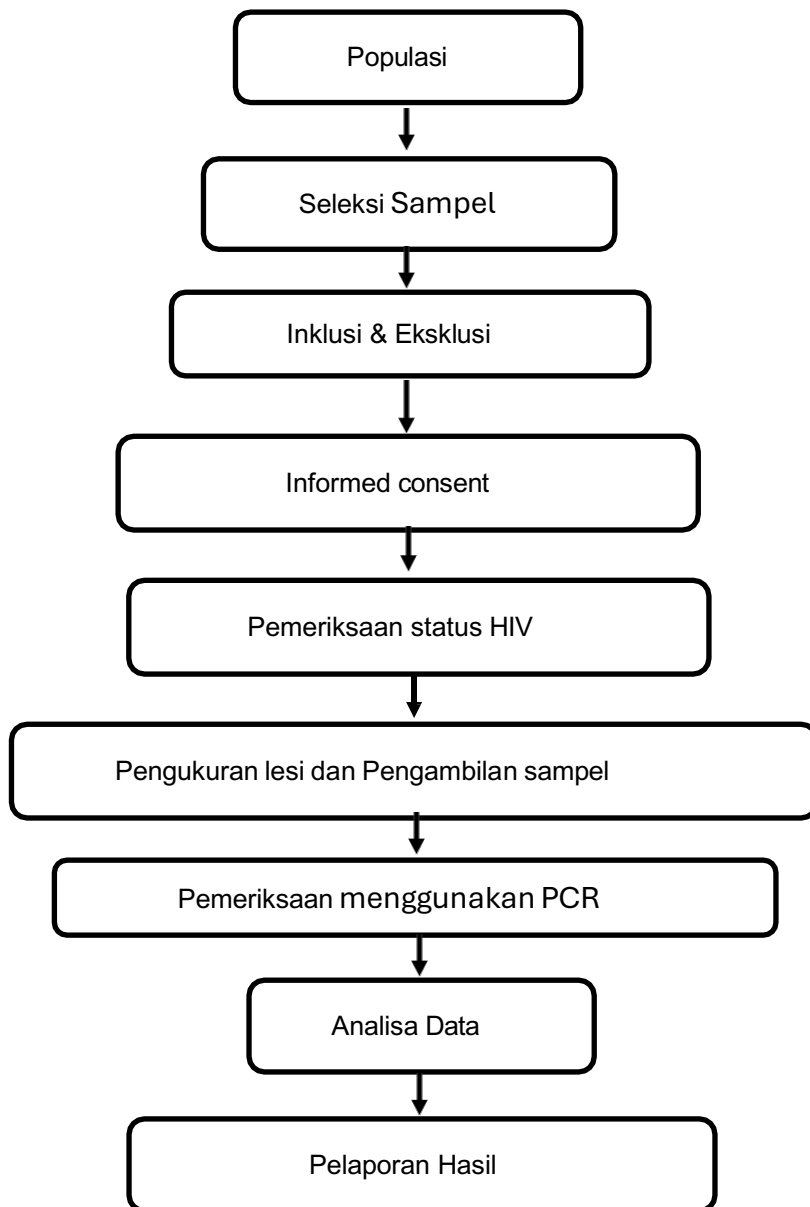
Langkah awal persiapan sampel yang akan di teliti, dengan melakukan reparasi agar ukuran sampel semua seragam. Sampel yang telah siap akan diberi perlakuan yaitu tahapan pertama, ekstraksi dengan menggunakan GTS Buffer dan Proteinase K. Kemudian inkubasi 24 jam pada suhu 60 derajat hingga jaringan lisis. Tahapan kedua selanjutnya setelah sel lisis, dilakukan sentrifuge untuk mengambil supranatan dari sampel. Kemudian tahap ketiga DNA binding dengan menggunakan absolut ethanol, dilakukan wash menggunakan W1 buffer dan wash buffer. Dan DNA elution dilakukan dengan menambahkan pre heated elution buffer lalu di sentrifuge Kembali untuk mendapatkan dry DNA. Tahapan keempat persiapan primer, yaitu dilakukan delusi berdasarkan jumlah volume pelarut (TE buffer dan Nuclease free water) untuk mendapatkan konsentrasi 100 mikrometer lalu diambil 10 mikron saja, contoh : sequence hpv 6-1F (untuk 100 mm tambahkan (241 MI, uk. Ini sudah ditetapkan). Dengan cara mengambil 10 mikroL primer + 90 mikroL buffer. Proses mix, primer keseluruhan dengan gotron (cairan pcr) dicampurkan. Tahapan kelima yaitu elektroforesis menggunakan agar. Sekali elektroforesis membutuhkan waktu 3 jam lebih. Setelah siap selanjutnya akan dimasukkan kedalam mesin PCR, dengan settingan alat sesuai kebutuhan. Dimana tahap 1 PCR running dalam waktu 3 jam, begitupula untuk tahap 2 running dengan waktu yang sama. Gel yang telah siap akan dimasukkan ke dalam GEL DOC untuk mendokumentasikan gel hasil running dan hasil akan terbaca.

2.8.3. Tahap Pelaporan

Tahap pelaporan meliputi :

1. Penulisan hasil analisis dan kesimpulan penelitian.
2. Evaluasi hasil data bersama pembimbing.
3. Pencetakan hasil dan publikasi penelitian.

2.9 Skema dan Alur Penelitian



Gambar 5. Alur penelitian

2.10 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang terkumpul adalah semua data yang diperoleh dari hasil penelitian, selanjutnya diedit, ditabulasi dan dimasukkan ke dalam program computer, kemudian dilakukan analisis deskriptif dan analitik. Hasil analisis akan disajikan dalam bentuk tabel atau grafik.

2.11 Kelayakan Etik

Semua subjek penelitian akan diberikan informasi mengenai tujuan, manfaat, dan risiko efek samping yang dapat terjadi pada penelitian ini. Peserta harus menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) sebagai tanda persetujuan mengikuti penelitian ini. Persetujuan kelayakan etik diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia FKUH dengan nomor etik : 1035//UN4.6.4.5.31/PP36/2025.