

**PERBEDAAN KEJADIAN KONDILOMA AKUMINATA PADA
PASIEN HIV BERDASARKAN STADIUM KLINIS INFEKSI
HIV DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG TAHUN 2017-2019**

**Oleh :
Anisa Ramadhanti**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**PERBEDAAN KEJADIAN KONDILOMA AKUMINATA PADA
PASIEN HIV BERDASARKAN STADIUM KLINIS INFEKSI
HIV DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG TAHUN 2017-2019**

**Oleh :
Anisa Ramadhanti**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

THE DIFFERENCES OF CONDYLOMA ACUMINATA IN HIV PATIENTS BASED ON THE CLINICAL STAGE OF HIV INFECTION IN RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG IN 2017-2019

By

ANISA RAMADHANTI

Background: HIV infection can induce susceptibility of HPV infection. The amount of HPV, as a cause of condyloma acuminata, were increase according to the severity of immunosuppression in HIV infection which can be accessed based on the stage of HIV infection. The purpose of this study was to determine differences in the incidence of condyloma acuminata in HIV patients based on the clinical stage of HIV infection.

Methods: This study used an analytic observational and cross-sectional design. The sample in this study consisted of 272 patients with HIV sourced from medical records. Data collection was carried out using purposive sampling techniques at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data recorded consisted of patient characteristics, HIV clinical stage, and diagnosis of condyloma acuminata. Data analysis using the chi-square test and presented in the 2x4 table.

Results: The results showed that patients with condyloma acuminata in HIV stages III and IV were 63.5% compared to HIV stages I and II. The chi-square test results obtained p value 0.005, which meaningful.

Conclusion: There is a difference in the number of events in HIV patients with condyloma acuminata based on HIV stage in Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Keywords: HIV, HIV clinical staging, HPV, condyloma acuminata,

ABSTRAK

PERBEDAAN KEJADIAN KONDILOMA AKUMINATA PADA PASIEN HIV BERDASARKAN STADIUM KLINIS INFEKSI HIV DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2017-2019

Oleh

ANISA RAMADHANTI

Latar Belakang : Infeksi HIV memicu kerentanan infeksi HPV. HPV sebagai penyebab kondiloma akuminata (KA) dideteksi meningkat sejalan dengan beratnya kondisi immunosupresi pada infeksi HIV yang dapat dinilai berdasarkan stadium klinis infeksi HIV. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV.

Metode Penelitian : Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 272 pasien penderita HIV yang bersumber dari data sekunder berupa rekam medis. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan teknik *purposive sampling* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data yang dicatat berupa karakteristik pasien, stadium klinis HIV, dan diagnosis KA. Analisis data menggunakan uji *chi-square* yang disajikan dalam tabel 2x4.

Hasil Penelitian : Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien HIV yang menderita KA mayoritas adalah stadium HIV III dan IV yang merupakan stadium lanjut yaitu sebesar 63,5% dibandingkan KA pada stadium HIV I dan II. Hasil uji *chi-square* didapatkan nilai p sebesar 0,005, yang diartikan bermakna.

Simpulan : Terdapat perbedaan jumlah kejadian KA pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis HIV di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Kata kunci : HIV, HPV, kondiloma akuminata, stadium klinis HIV

**Judul Skripsi : PERBEDAAN KEJADIAN KONDILOMA
AKUMINATA PADA PASIEN HIV
BERDASARKAN STADIUM KLINIS INFEKSI
HIV DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK
PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2017-2019**

Nama Mahasiswa : Anisa Ramadhanti

No. Pokok Mahasiswa : 1618011174

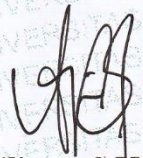
Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Dwi-Indria Anggraini, M.Sc., Sp.KK
NIP. 19811024 200604 2 003


Dr. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed.
NIP. 19780429 200212 2 002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

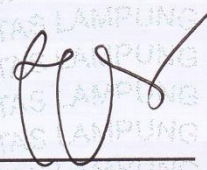

Dr. Dyah Wulan S.R.W, SKM., M. Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

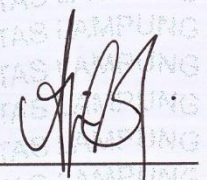
Ketua

: **dr. Dwi Indria Anggraini, M.Sc., Sp.KK.**



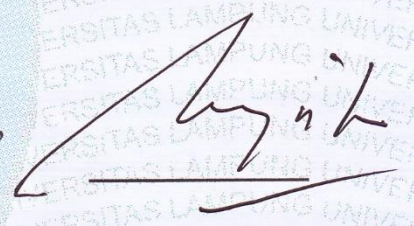
Sekretaris

: **Dr. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed.**

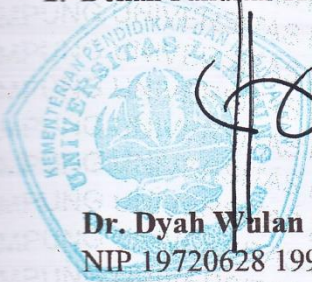


Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. M. Syafei Hamzah, Sp.KK.,
FINSDV, FAADV**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes.

NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 26 Desember 2019

LEMBAR PERNYATAAN

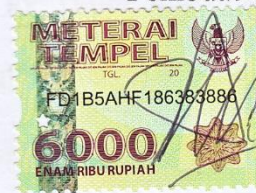
Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“PERBEDAAN KEJADIAN KONDILOMA AKUMINATA PADA PASIEN HIV BERDASARKAN STADIUM KLINIS INFEKSI HIV DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2017-2019”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etik ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme;
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 26 Desember 2019

Pembuat Pernyataan



Anisa Ramadhanti

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama lengkap Anisa Ramadhanti. Penulis dilahirkan di Jakarta, 25 Juni 1999, sebagai anak pertama dari tiga bersaudara yang dilahirkan dari pasangan Bapak Agus Srwidodo dan Ibu Sri Wahyuningsih. Penulis memiliki adik laki-laki bernama Mussyaffa Ammar Rabbani dan adik perempuan bernama Qotrunnada Kamilia Izzati.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Islam Al-Fath Bekasi pada tahun 2003, Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri Jakasetia 6 Bekasi tahun 2010, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 7 Bekasi tahun 2013 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 5 Bekasi tahun 2016.

Pada tahun 2016, penulis terdaftar menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti kegiatan lembaga kemahasiswaan yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila, Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina, dan organisasi berupa Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI). Selain itu, penulis diberi kesempatan menjadi asisten dosen anatomi periode 2018-2019 FK Unila, Selain itu, penulis berkesempatan membantu inisiasi unit fungsional organisasi Apertura yang menaungi ajang olimpiade kedokteran, dan *Center for Indonesian Medical Students Activities* (CIMSAs) FK Unila.

*Atas nikmat yang diberikan Allah SWT
Yang telah memberikanku kesempatan untuk mengejar cita-cita,
dan menatap masa depan yang cerah.
Ku persembahkan karya ini sebagai tanda bakti,
dan cintaku untuk kedua orangtuaku, kedua adikku,
dan orang-orang yang menyayangiku.*

**“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.
Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan),
kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain.
Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”**

Q.S Al-Insyirah ayat 6-8

SANWACANA

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah rabbi'lalamiin. Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat, petunjuk dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar. Shalawat serta salam tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah dinantikan syafaatnya hingga akhir zaman.

Skripsi penulis dengan judul **“Perbedaan Kejadian Kondiloma Akuminata pada Pasien HIV berdasarkan Stadium Klinis Infeksi HIV di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2017-2019”** ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan bimbingan, dukungan dan do'a dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan ini, izinkan penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si, selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

3. Dr. Hery Djoko Subandrio, MKM., selaku Direktur Utama Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, atas izin penelitian yang telah diberikan;
4. dr. Dwi Indria Anggraini, S.Ked, M.Sc, Sp.KK, selaku pembimbing utama atas kesediannya selama ini dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, saran, ilmu, motivasi dan segala bantuannya kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
5. dr. Ety Apriliana, S.Ked, M.Biomed, selaku pembimbing pendamping atas kesediaannya selama ini dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, saran, ilmu, motivasi dan segala bantuannya kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
6. Dr. dr. M. Syafei Hamzah, S.Ked, Sp.KK, FINSDV, FAADV, selaku pembahas atas kesediannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasehat, motivasi dan segala bantuannya kepada penulis dalam membantu memperbaiki dan menyempurnakan skripsi ini;
7. Dr. dr. TA Larasati, S.Ked, M.Kes, selaku pembimbing akademik penulis, atas kesediannya dalam memberikan bimbingan, nasehat dan motivasinya selama penulis mengemban akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. Sri Wahyuningsih dan Agus Sriwidodo, kedua orangtua penulis yang sangat penulis cintai, yang selalu mendidik dan memberikan do'a, nasehat,

dukungan, motivasi dan segala bantuan bagi penulis dalam mengejar cita-cita penulis menjadi dokter. Semoga Allah SWT selalu memberikan kebahagiaan dan keselamatan dunia dan akhirat untuk ibu dan bapak;

9. Seluruh staf Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah bersedia memberikan ilmu, motivasi dan bantuannya untuk mewujudkan cita-cita penulis;
10. Civitas Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama menjadi mahasiswa;
11. Segenap staf RSUD Dr. H. Abdul Moeloek poliklinik VCT, yang telah banyak membantu dan mendukung penulis selama proses perizinan dan pengambilan data penelitian;
12. Adik-adik yang senantiasa penulis sayangi, Mussyaffa Ammar Rabbani dan Qotrunnada Kamilia Izzati, yang selalu memotivasi, mendukung dan memberikan banyak kebahagiaan bagi penulis;
13. Segenap keluarga besar penulis, yang selalu memberikan do'a, dukungan, motivasi dan nasehat kepada penulis selama menjalani pendidikan dalam meraih cita-cita;
14. Sahabat *cute girls*, Dhea Mutiara Karmelita, Karunia Santi, Rilianda Abelira, Dhea Oksalia Edi, Dina Amalia Kusmardika, Lisa Dwi Aryani, yang selalu memberikan keceriaan, semangat dan banyak bantuan selama berjuang meraih cita-cita;

15. Teman-teman seperjuangan skripsi penulis, Yustisya, Caesario, Shania Ocha, Diwanti, Anniza, Mega, yang telah saling membantu, mendukung dan berbagi informasi bersama-sama selama penelitian;
16. Teman-teman tetangga penulis, Ghaaliya, Ayu Dinda, Rima, Ghina, mbak Sonia, Dinda, Fatimah, Alvira, Nia, yang telah menemani, memotivasi dan membantu penulis baik dalam hal sekecil apapun;
17. Teman-teman dan adik-adik anggota asdos anatomi, yang telah memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi;
18. Adik-adik anggota BEM Pendpro dan keluarga BEM Sahitya, yang telah memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi
19. Adik-adik DPA Hamstring, yang telah memberikan semangat dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi;
20. Teman-teman TR16EMINUS mahasiswa angkatan 2016, atas segala dukungan, motivasi dan bantuannya selama ini. Semoga selalu kompak dan giat dalam meraih cita-cita agar dapat menjadi kebanggaan dimasa depan;
21. Semua yang terlibat dalam penulisan skripsi ini dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam pembuatan skripsi ini dan belum sempurna karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT. Walaupun demikian penulis berharap, skripsi yang dikerjakan dengan penuh semangat dan perjuangan ini, dapat bermanfaat bagi banyak pihak. Semoga kita senantiasa berada dalam lindungan Allah SWT. Aamiin.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

Bandar Lampung, 26 Desember 2019

Penulis

Anisa Ramadhanti

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti	4
1.4.2 Bagi Institusi.....	5
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kondiloma akuminata.....	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patogenesis	8
2.1.5 Manifestasi klinis	11
2.1.6 Diagnosis	11
2.1.7 Tatalaksana.....	13
2.1.8 Komplikasi	19
2.2 Infeksi HIV	19
2.2.1 Definisi HIV	19

2.2.2 Epidemiologi infeksi HIV	20
2.2.3 Patogenesis infeksi HIV	21
2.2.4 Patofisiologi infeksi HIV	
2.2.5 Derajat infeksi HIV	26
2.2.6 Diagnosis infeksi HIV	29
2.2.7 Pengobatan infeksi HIV	31
2.3 Kondiloma akuminata dengan infeksi HIV	35
2.3.1 Interaksi HPV dengan HIV	35
2.3.2 Pengobatan KA dengan infeksi HIV	38
2.4 Kerangka Penelitian	41
2.4.1 Kerangka Teori.....	41
2.4.2 Kerangka Konsep	42
2.5 Hipotesis	42
2.5.1 Hipotesis Alternatif (Ha).....	42
2.5.2 Hipotesis Nol (H0)	42

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian	43
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	43
3.3 Populasi Penelitian.....	43
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
3.4.1 Kriteria Inklusi :	44
3.4.2 Kriteria Eksklusi :	44
3.5 Besar Sampel	44
3.6 Cara Pengambilan Sampel	46
3.7 Definisi Operasional Variabel	46
3.8 Prosedur Penelitian	47
3.8.1 Pengumpulan dan Seleksi Data.....	47
3.8.2 Pengolahan Data	48
3.8.3 Analisis Data.....	48
3.9 Alur Penelitian	50

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	51
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	52
4.1.2 Analisis Univariat	53
4.1.3 Analisis Bivariat	55
4.2 Pembahasan	56
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	56
4.2.2 Kejadian Kondiloma Akuminata pada pasien HIV	60
4.2.3 Distribusi Frekuensi Stadium HIV	62
4.2.4 Perbedaan Kondiloma Akuminata terhadap Stadium HIV	64

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran.....	69

DAFTAR PUSTAKA	70
-----------------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium Klinis Infeksi HIV.....	28
2. Definisi Operasional Variabel.....	46
3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	52
4. Distribusi Frekuensi Kondiloma Akuminata.....	53
5. Distribusi Frekuensi Stadium HIV.....	54
6. Perbedaan Kondiloma Akuminata terhadap Stadium HIV.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Patogenesis Infeksi HPV.....	10
2. Pemilihan Terapi Kondiloma Akuminata.....	15
3. Patogenesis Infeksi HIV.....	23
4. Perjalanan Penyakit Infeksi HIV.....	25
5. Alur Diagnosis Infeksi HIV.....	30
6. Kerangka Teori Penelitian.....	41
7. Kerangka Konsep Penelitian	42
8. Alur Penelitian.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik

Lampiran 2. Surat Izin melakukan Penelitian

Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Lampiran 4. Hasil Analisis Data

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kondiloma akuminata (KA) atau dikenal sebagai kutil kelamin (*genital warts*) merupakan salah satu dari penyakit infeksi menular seksual (IMS) akibat infeksi *human papilloma virus* (HPV) yang secara signifikan terus meningkat jumlahnya hampir di seluruh negara di dunia. Berdasarkan tinjauan sistematis dari 32 penelitian epidemiologi *anogenital warts* di dunia secara garis besar didapatkan bahwa laju insidensi berkisar antara 100 sampai 200 kasus baru per 100.000 populasi dewasa, sedangkan prevalensi kasus tersebut diestimasikan berkisar antara 0,13% sampai 0,2% (Patel *et al.*, 2013). Pada penelitian terkait insidensi infeksi HPV dari 18 negara di lima benua berbeda, didapatkan bahwa Afrika Selatan memiliki insidensi tertinggi infeksi HPV yaitu 17,2 kasus per 100 orang-tahun, sedangkan Asia-Pasifik memiliki insidensi terendah yaitu 3,2 kasus per 100 orang-tahun (Moreira *et al.*, 2014).

Prevalensi infeksi HPV di Indonesia pun cukup besar. Berdasarkan hasil penelitian epidemiologi pada kelompok wanita usia 12-70 tahun di tiga kota besar di Indonesia didapatkan prevalensi infeksi HPV yaitu sebesar 13,9% di Jakarta, 8,8% di Tasikmalaya serta 11,5% di Bali (Vet *et al.*, 2008). Berdasarkan data pada suatu penelitian, dinyatakan bahwa terdapat 632 kasus

penyakit IMS di Provinsi Lampung pada tahun 2015, serta terdapat 81 pasien terdiagnosis KA yang berobat ke poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2016 (Effendi *et al.*, 2017). Dampak KA terhadap kualitas hidup pasien cukup besar. Seiring bertambah parahnya KA, maka semakin berpengaruh pula terhadap kualitas hidup penderita. Hal tersebut dibuktikan dari penelitian sebelumnya yang menemukan lebih dari setengah pasien mengeluhkan KA berdampak ringan sampai sangat berdampak secara signifikan terhadap kualitas hidup mereka. Selain itu, sebanyak 22% penderita mengalami depresi ringan sampai sedang dan 4% mengalami depresi berat (Woodhall *et al.*, 2008).

Infeksi HPV laten dapat menjadi aktif akibat peranan respon imun yang terganggu oleh HIV, yaitu sel T menjadi terhenti dalam fungsinya mengontrol replikasi HPV (Williamson, 2015). Jumlah HPV dideteksi meningkat sejalan dengan beratnya kondisi immunosupresi pada infeksi HIV. Hal tersebut dikarenakan penurunan proporsi sel T memori spesifik terhadap HPV yang berkaitan dengan respon imun terhadap infeksi HPV. Penurunan tersebut diakibatkan oleh pengaruh infeksi HIV karena sel T merupakan sel target infeksi HIV (Camargo *et al.*, 2014). Pada analisis multivariat, hitung jumlah CD4 yang rendah, yaitu ≤ 200 sel/ μ L, menunjukkan risiko timbulnya KA yang meningkat, bahkan pasien KA dengan infeksi HIV cenderung lebih resisten terhadap terapi KA (Denny *et al.*, 2012).

Infeksi HIV secara tidak langsung memicu kerentanan infeksi HPV dan morbiditas. Risiko infeksi HPV yang persisten serta progresi menjadi keadaan

yang lebih buruk menjadi neoplasma dan kanker dapat meningkat pada individu yang mengalami imunodefisiensi seperti HIV-AIDS (Stanley dan Sterling, 2014). Beberapa studi menunjukkan bahwa wanita dengan HIV-positif mengalami peningkatan risiko terhadap infeksi HPV dan progresi menjadi *cervical intraepithelial neoplasia grade 3* (CIN3). Suatu studi terhadap wanita yang terinfeksi HIV secara konsisten menunjukkan prevalensi infeksi HPV yang tinggi, persisten, subtype HPV multipel dan lebih cenderung menjadi prekursor kanker serviks dibandingkan dengan wanita yang tidak terinfeksi HIV (Denny *et al.*, 2012).

Sebaliknya, infeksi HPV juga dapat memicu kerentanan transmisi HIV melalui kontak seksual. Mekanisme interaksi HIV dan HPV tersebut secara garis besar dijelaskan pada tinjauan sistematis sebelumnya bahwa HPV dapat secara langsung meningkatkan kerentanan infeksi HIV dengan merekrut sel target HIV di traktus genital, atau dengan membangkitkan sel proinflamasi lokal (Lissouba, *et al.*, 2013). Dengan demikian, HPV dan HIV diketahui memiliki hubungan yang sinergis dan saling memperberat penyakit. Selain itu, infeksi HPV lebih berbahaya pada penderita dengan HIV-positif dikarenakan dampak dari HIV yang melumpuhkan imunitas yang diperantarai sel yang sangat penting dalam kesembuhan dari infeksi HPV (Denny *et al.*, 2012).

Berdasarkan teori interaksi infeksi HPV dan HIV diatas, maka diduga semakin parah infeksi HIV, maka semakin rentan untuk mendapat infeksi HPV, salah satunya yang bermanifestasi sebagai KA. Keparahan infeksi HIV dapat diinterpretasikan menggunakan stadium klinis dan jumlah sel CD4 (Kemenkes

RI, 2015). Di Indonesia, belum terdapat penelitian yang mengkaji tentang perbedaan jumlah KA yang dialami oleh penderita HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV, khususnya di Provinsi Lampung. Oleh sebab itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium infeksi HIV di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui distribusi kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Peneliti dapat menambah pengetahuan mengenai perbedaan kejadian KA pada pasien HIV berdasarkan stadium infeksi HIV. Pengetahuan dari hasil penelitian ini selanjutnya diharapkan dapat digunakan untuk mengembangkan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan menjadi wawasan dan referensi yang dapat digunakan dalam proses pembelajaran dan dapat meningkatkan keingintahuan mahasiswa untuk mengembangkannya penelitian selanjutnya terkait KA dengan infeksi HIV.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat membuka wawasan dan kesadaran masyarakat akan dampak KA pada infeksi HIV yang cukup besar, sehingga dapat lebih peduli terhadap pengobatan dan cenderung menghindari penularan melalui pencegahan infeksi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kondiloma akuminata

2.1.1 Definisi

Kondiloma akuminata (KA) atau disebut juga *genital warts* merupakan salah satu penyakit IMS yang bermanifestasi sebagai kutil yang bersifat eksofitik yang terdiri dari papul atau nodul di lapisan epidermis dan dermis di area perineum, kelamin dan anus (Androphy dan Kirnbauer, 2012). Definisi lainnya menjelaskan bahwa KA merupakan lesi proliferasi jinak pada lapisan epidermis atau mukosa yang bermanifestasi sebagai massa lunak yang menonjol keluar dengan permukaan yang berproyeksi seperti jari atau seperti kembang kol (Léonard *et al.*, 2014).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan tinjauan sistematis dari 32 penelitian epidemiologi *anogenital warts* di dunia secara garis besar didapatkan bahwa laju insidensi berkisar antara 100 sampai 200 kasus baru per 100.000 populasi dewasa, sedangkan prevalensi kasus tersebut diperkirakan berkisar antara 0,13% sampai 0,2% (Patel *et al.*, 2013). Penyakit KA disebabkan oleh infeksi HPV. Pada penelitian terkait insidensi infeksi HPV dari 18 negara

di lima benua berbeda, didapatkan bahwa Afrika Selatan memiliki insidensi tertinggi infeksi HPV yaitu 17,2 kasus per 100 orang-tahun, sedangkan Asia-Pasifik memiliki insidensi terendah yaitu 3,2 kasus per 100 orang-tahun (Moreira *et al.*, 2014). Pada hasil penelitian terkait prevalensi infeksi HPV di tiga kota besar di Indonesia pada kelompok wanita usia 12-70 tahun didapatkan sebesar 13,9% di Jakarta, 8,8% di Tasikmalaya serta 11,5% di Bali. (Vet *et al.*, 2008). Berdasarkan data pada suatu penelitian, dinyatakan bahwa terdapat 632 kasus penyakit IMS di Provinsi Lampung pada tahun 2015, serta terdapat 81 pasien terdiagnosis KA yang berobat ke poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2016 (Effendi *et al.*, 2017).

2.1.3 Etiologi

Kondiloma akuminata (KA) disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV). Sebanyak 120 subtipe berbeda dari HPV yang telah teridentifikasi, 40 subtipe diantaranya mampu menginfeksi anus dan kelamin (Yanofsky *et al.*, 2012). Subtipe HPV dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan kemampuan virus memicu timbulnya displasia intraepitel, yaitu *low risk*, *intermediate risk* dan *high risk* (Androphy dan Kirnbauer, 2012). HPV tipe 6 dan 11 termasuk kategori *low-risk* karena sangat jarang menimbulkan displasia, akan tetapi terdapat 90% kasus KA disebabkan oleh subtipe tersebut. Sementara itu, HPV tipe 16 dan 18 berkaitan erat dengan timbulnya displasia dan ditemukan pada 70% kasus karsinoma sel skuamosa serviks, sehingga dimasukkan ke kategori *high-risk* dan onkogenik. Selain itu, HPV tipe 31, 33, 45, 51, 52, 56, 58

dan 59 dikategorikan sebagai *intermediate-risk* (Yanofsky *et al.*, 2012). Beberapa faktor risiko yang dapat memicu timbulnya KA antara lain merokok, pemakaian kontrasepsi hormonal, pasangan seksual lebih dari satu dan aktivitas seksual di usia terlalu muda (Léonard *et al.*, 2014).

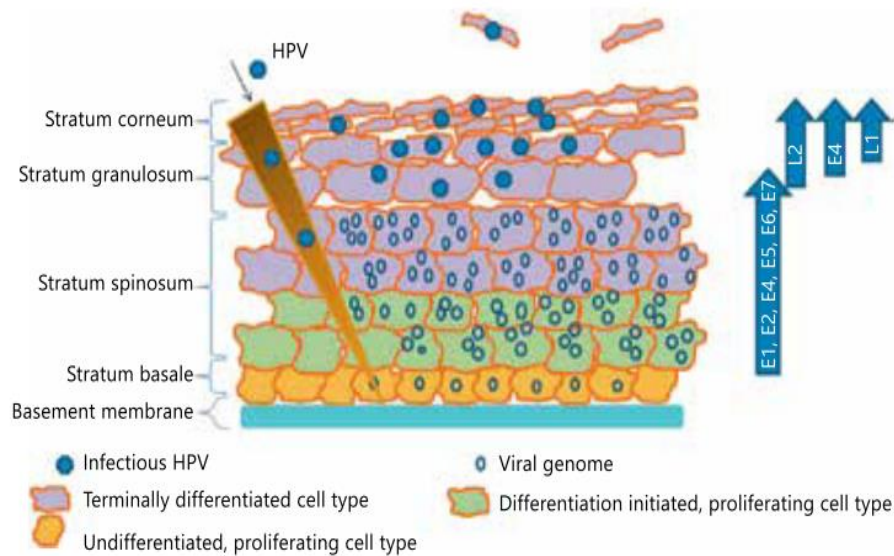
2.1.4 Patogenesis

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus DNA rantai ganda. Genom HPV terdiri atas gen *early* yaitu E1, E2, E4, E5, E6 dan E7 yang mengkode protein yang berkaitan dengan patogenesis virus serta gen *late* yaitu L1 dan L2 yang mengkode protein kapsid virus (Georgescu *et al.*, 2018). Infeksi HPV diawali oleh masuknya virus ke dalam sel epitel skuamosa atau gepeng berlapis di stratum basalis yang pada umumnya disebabkan oleh adanya mikroabrasi atau maserasi lapisan epitel. Komponen spesifik pada permukaan sel yaitu heparan sulfat, proteoglikan, aneksin A2 dan siklofilin dan laminin 332, berinteraksi dengan kapsid virus untuk dapat masuk ke dalam sel epitel stratum basalis (Brendle *et al.*, 2014). Namun, reseptor yang berinteraksi dengan virus di sel epitel tersebut masih belum diketahui. Walaupun demikian, diduga virus masuk ke dalam sel melalui endositosis yang dimediasi *clathrin* atau *caveolae* dan berpenetrasi ke nukleus (Georgescu *et al.*, 2018).

Setelah virus masuk ke dalam sel, genom virus disimpan sebagai plasmid ekstrakromosom atau disebut episom di dalam nukleus sel epitel. Pada saat sel tersebut membelah, genom virus juga bereplikasi menghasilkan salinan genom virus dalam episom dan dibagi ke sel anakan yang

dihasilkan dari pembelahan sel (Leung *et al.*, 2012). Protein EI dan E2 memiliki peranan penting pada tahap ini. Kedua protein tersebut membentuk suatu kompleks yang berikatan dengan origin replikasi dan memodulasi replikasi DNA (Georgescu *et al.*, 2018). Setelah sel di stratum basalis membelah, salah satu sel anakan yang telah membawa genom dari setiap hasil pembelahan bermigrasi ke lapisan epitel di atasnya yaitu stratum spinosum (Brendle *et al.*, 2014).

Normalnya, sel pada stratum spinosum sudah selesai tahap mitosis siklus sel dan mulai berdiferensiasi. Namun, pada sel yang terinfeksi, protein E6 dan E7 milik virus diekspresikan dan memicu berlanjutnya siklus sel dengan memasuki fase S. Hal tersebut bertujuan agar protein-protein virus dapat tetap diekspresikan sampai pada saat di lapisan epitel paling atas. Beberapa waktu kemudian, sel yang terinfeksi di stratum spinosum tersebut akan keluar dari siklus sel dan melanjutkan migrasi ke lapisan epitel di atasnya dan seterusnya sampai mencapai lapisan paling atas yang normalnya terdiri atas sel-sel mati yang berkeratin (Brendle *et al.*, 2014). Protein E1, E2, E3 dan E4 milik virus akan menginduksi kolaps jaringan filamen berkeratin di sitoplasma yang mengelilingi nukleus yang mengandung kumpulan virion baru. Ekspresi protein tersebut digunakan untuk memfasilitasi pelepasan virion dari sitoskeleton berkeratin (Androphy dan Kirnbauer, 2012). Pada lapisan epitel paling atas, protein L1 dan L2 diekspresikan untuk membuat kapsid yang akan menyelubungi virus baru. Selanjutnya, virus dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler tanpa melisis sel epitel (Brendle *et al.*, 2014).



Gambar 1. Patogenesis Infeksi HPV (Brendle *et al.*, 2014)

Infeksi HPV tidak menyebabkan lisis sel yang terinfeksi atau menyebabkan viremia, sehingga menghindari interaksi antara antigen virus dengan sel imun. Hal tersebut yang menyebabkan infeksi HPV sulit dikenali oleh sistem imun sehingga mayoritas infeksi HPV bersifat asimtomatik dan terdapat fase subklinis namun tetap dapat menularkan ke orang lain (Ashrafi dan Salman, 2016). Selain itu, virus membuat infeksi tersebut menjadi persisten dengan masuk ke dalam sel punca atau *stem cell* di stratum basalis pada saat awal infeksi (Androphy dan Kirnbauer, 2012). Sementara itu, HPV juga mampu menekan *major histocompatibility complex class I* (MHC 1) dan merusak jaras interferon (IFN). Virus memfasilitasi mekanisme tersebut menggunakan protein *early* yaitu E5, E6 dan E7, yang secara aktif berperan dalam menekan sistem imun dengan menghambat pembentukan IFN didalam sel *natural killer* (NK) atau ekspresi dari *transporter* yang berkaitan dengan pengolahan antigen (Ashrafi dan Salman, 2016).

2.1.5 Manifestasi klinis

Bentuk dari manifestasi KA cukup bervariasi mulai dari bentuk seperti kembang kol, datar, bertangkai sampai berbentuk seperti kubah (Yanofsky *et al.*, 2012). Lesi KA pada umumnya bersifat multipel dan multifokal tersebar pada daerah predileksi. Predileksi KA umumnya timbul di area yang lembap seperti perineum, regio perianal, kanal anal, labia minor dan mayor pada wanita, serta penis pada pria (Léonard *et al.*, 2014). Lesi KA jarang menimbulkan nyeri, namun penderita terkadang mengeluh tidak nyaman, rasa terbakar dan gatal. Semakin bertambah besar lesi KA, maka semakin rentan lesi mengalami iritasi bahkan perdarahan saat kontak dengan pakaian atau selama aktivitas seksual (Yanofsky *et al.*, 2012).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis KA secara akurat ditegakkan dengan menggali riwayat dan faktor risiko pada anamnesis secara menyeluruh serta pemeriksaan fisik (Yanofsky *et al.*, 2012). Pada pemeriksaan fisik memperlihatkan gambaran lesi yang khas yaitu berbentuk seperti kembang kol dan berwarna merah muda atau keputihan. Secara makroskopis, lesi KA dapat soliter ataupun multipel dan dapat bergabung membentuk massa polipoid. Pada KA yang dicurigai tumbuh di area anus, dapat digunakan anoskopi untuk membantu melihat keadaan internal usus besar dan rektum karena pada 75% pasien memiliki lesi KA yang meluas kedalam (Chang dan Welton, 2004). Pada kasus yang parah atau subklinis, seringkali digunakan cairan asam asetat 3% hingga 5% untuk membantu

visualisasi dalam pemeriksaan fisik, atau disebut juga tes *acetowhite* (Yanofsky *et al.*, 2012).

Diagnosis juga dapat diperkuat oleh biopsi yang dapat menilai secara mikroskopis. Secara mikroskopis, lesi KA memberikan gambaran berupa akantosis dari epidermis dengan hiperplasia dari sel *prickle* di stratum spinosum, parakeratosis, dan infiltrasi sel radang kronik (Chang dan Welton, 2004). Namun, biopsi sangat jarang diperlukan untuk memperoleh diagnosis yang pasti, hanya direkomendasikan untuk lesi yang dicurigai bersifat ganas atau memiliki potensi berkembang menjadi ganas. Lesi yang patut dicurigai ganas adalah lesi yang ulseratif, berubah bentuk secara tiba-tiba, tetap terfiksasi kuat, atau tidak berpengaruh terhadap terapi (Yanofsky *et al.*, 2012). Pemeriksaan serologi dan kultur untuk mengetahui adanya HPV dapat diperoleh sampel dari anus dan organ genital, serta teknik *polymerase chain reaction* (PCR) dapat digunakan untuk mendeteksi DNA HPV dengan sensitivitas yang tinggi (Chang dan Welton, 2004).

Diagnosis banding KA yang dapat dipertimbangkan yaitu kondiloma lata yang merupakan lesi dari sifilis sekunder yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum*. Kondiloma lata memiliki lesi yang lebih datar, pucat dan halus dibanding lesi KA. Diagnosis banding lainnya adalah karsinoma sel skuamosa yang bermanifestasi sangat nyeri dan ulseratif sedangkan lesi KA tidak demikian (Chang dan Welton, 2004).

2.1.7 Tatalaksana

Modalitas terapi KA sangat bervariasi dan tergantung pada ukuran, jumlah dan lokasi lesi. Selain itu, pilihan terapi juga tergantung pada sudut pandang pasien, kondisi ekonomi pasien, kenyamanan pasien, efek samping yang dapat timbul dan pengalaman dokter atau klinisi. Beberapa klinisi memberikan terapi kombinasi, namun studi mengenai efikasi dan risiko komplikasi terapi kombinasi masih terbatas. Regimen terapi KA dibedakan menjadi terapi yang diaplikasikan pasien yaitu imiquimod, podofilotoxin dan sinecatechins, serta terapi yang diaplikasikan dokter yaitu krioterapi, bedah listrik, dan asam trikloroasetat atau *trichloroacetic acid* (TCA) (CDC, 2015).

2.1.7.1 Imiquimod

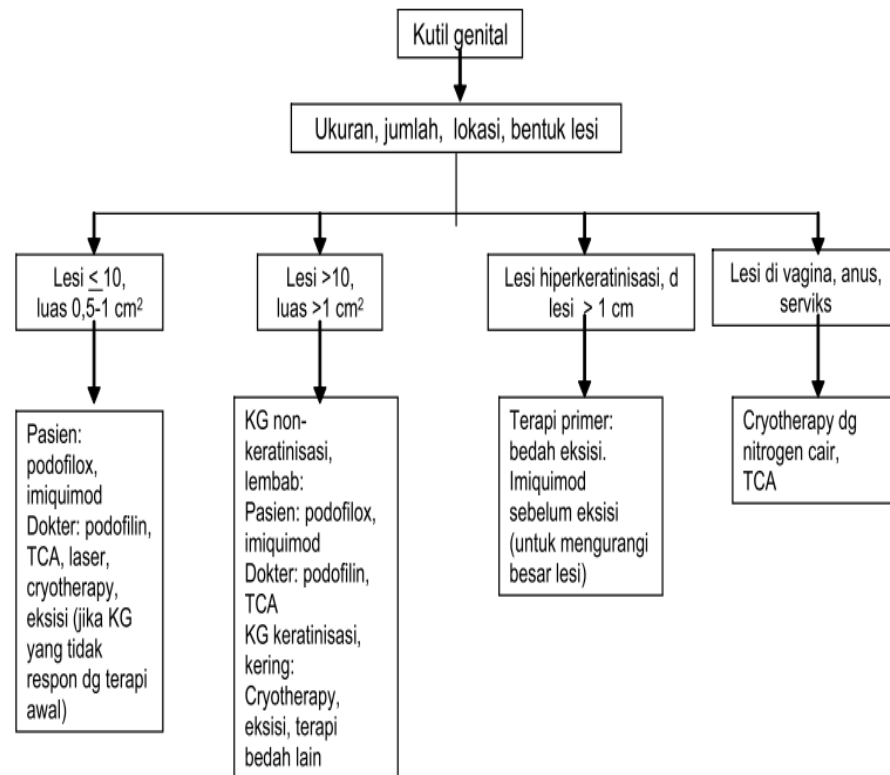
Imiquimod bekerja dengan mengaktivasi sel imun dengan berikatan dengan membranous *toll-like receptor* yang akan menyebabkan pelepasan sitokin, seperti *interferon- α* , *interleukin-6*, dan *tumor necrosis factor- α* . Sitokin tersebut berperan dalam menginduksi respon inflamasi yang mendukung kesembuhan lesi KA. Selain itu, terdapat bukti yang menunjukkan penurunan jumlah virus dengan mengukur jumlah DNA HPV, penurunan ekspresi mRNA penanda proliferasi keratinosit, dan meningkatnya ekspresi mRNA penanda supresi tumor (Yanofsky *et al.*, 2012). Imiquimod tersedia dalam bentuk krim 5% dan diaplikasikan sebelum tidur sebanyak tiga kali setiap minggu selama 16 minggu (Léonard *et al.*, 2014). Pada studi klinis, angka

kesembuhan KA yang diperoleh sebesar 56% dengan mayoritas wanita dengan tingkat dan kecepatan kesembuhan yang paling baik dan singkat. Selain itu, tingkat rekurensi cukup rendah yaitu 13%. Efek samping yang banyak dijumpai yaitu gatal, eritema, sensasi terbakar, iritasi, nyeri, ulserasi dan perih. Terkadang pasien dapat mengeluhkan efek sistemik seperti sakit kepala, nyeri otot, fatigue, dan malaise (Yanofsky *et al.*, 2012). Beberapa laporan kasus menunjukkan terdapat hubungan penggunaan imiquimod yang memperburuk penyakit kulit autoimun, seperti psoriasis, vitiligo, dan dermatosis lichen (CDC, 2015).

2.1.7.2 Podofilotoksin

Podofilotoksin bekerja dengan cara berikatan dengan mikrotubulus sel, menghambat pembelahan mitosis, dan memicu nekrosis kutil yang terlihat 3-5 hari setelah pemakaian. Pilihan obat ini umumnya dipilih karena aman, efektif dan dapat digunakan sendiri oleh pasien (Yanofsky *et al.*, 2012). Podofilotoksin tersedia dalam bentuk larutan atau gel 0,05% dan krim 0,15%. Podofilotoksin diaplikasikan 2 kali sehari, 3 hari berturut-turut dalam seminggu, selama maksimal 4 minggu (Léonard *et al.*, 2014). Umumnya preparat larutan direkomendasikan untuk lesi di penis, sedangkan preparat krim atau gel diaplikasikan untuk lesi di anus dan vagina. Podofilotoksin memiliki tingkat kesembuhan sebesar 45-77% dan tingkat rekurensi yaitu 38%. Efek samping yang banyak dikeluhkan meliputi nyeri,

peradangan, rasa terbakar, gatal di area yang diaplikasikan (Yanofsky *et al.*, 2012). Podofilotoksin dikontraindikasikan selama kehamilan, dan wanita usia subur harus menggunakan kontrasepsi (CDC, 2015).



Gambar 2. Pemilihan Terapi Kondiloma Akuminata (Estri, 2007)

2.1.7.3 Sinecatechin

Sinacatechin tersedia dalam bentuk salep 15% yang diperoleh dari ekstrak tumbuhan. Kandungan aktif pada salep adalah ekstrak daun teh yang mengandung sinecatechin, yang memiliki efek antioksidan, antivirus, dan antitumor. Sinecatechin bekerja dengan mengatur respon inflamasi melalui inhibisi transkripsi faktor AP-1 dan NF- κ B. Kedua faktor tersebut diinduksi oleh

reactive oxygen species (ROS). Sinecatechin juga menekan ekspresi dari *cyclooxygenase-2*, yang berhubungan dengan aktivasi sistem prostaglandin E2 dan displasia epitel (Yanofsky *et al.*, 2012). Salep sinecatechin diaplikasikan secara topikal 3 kali sehari selama maksimal 4 bulan (Léonard *et al.*, 2014). Apabila pengobatan tidak menunjukkan perbaikan dalam beberapa minggu, pemberian dihentikan dan perlu diganti dengan regimen terapi KA lainnya.

Angka kesembuhan penggunaan sinecatechin cukup tinggi yaitu 58%, sedangkan tingkat rekurensi relatif cukup rendah yaitu antara 6-9% saat *follow-up* 12 bulan (Yanofsky *et al.*, 2012). Efek samping yang timbul bersifat lokal meliputi kemerahan, rasa terbakar, gatal dan nyeri di area yang diaplikasikan. Sinecatechins dikontraindikasikan selama kehamilan (Léonard *et al.*, 2014). Sinecatechins tidak direkomendasikan untuk pasien dengan infeksi HIV dan kondisi immunosupresi lainnya karena keamanan dan efikasi belum pernah dievaluasi (CDC, 2015).

2.1.7.4 Krioterapi

Krioterapi merupakan prosedur medis pembekuan jaringan abnormal dengan menggunakan agen pembeku seperti nitrit oksida atau larutan nitrogen. Suhu harus sangat dingin sehingga dapat menyebabkan kerusakan lapisan kulit dan vaskular yang permanen. Hal tersebut akan menginisiasi respon perbaikan oleh

sistem imun, yang menyebabkan nekrosis dan pemusnahan sel yang telah hancur. Terapi ini paling efektif digunakan untuk lesi KA yang kecil dan multipel. Tingkat kesembuhan didapatkan sebesar 79-88%. Tingkat rekurensi diestimasikan sekitar 25-40%. Efek samping yang umumnya timbul yaitu rasa nyeri yang panas, ulserasi, infeksi, potensi meninggalkan jaringan parut, dan kehilangan pigmentasi kulit yang dapat menjadi lebih parah dibandingkan TCA. Walaupun demikian, krioterapi tidak mengobati lesi subklinis pada kulit disekeliling lesi utama (Yanofsky *et al.*, 2012). Prosedur krioterapi dapat dilakukan setiap minggu selama 10-20 detik dan dapat diulangi sesuai indikasi. Kelebihan dari krioterapi yaitu sederhana, terjangkau, jarang menimbulkan bekas luka ataupun depigmentasi, serta aman digunakan selama kehamilan (Léonard *et al.*, 2014).

2.1.7.5 Bedah listrik

Bedah listrik merupakan terapi KA yang menggunakan tenaga listrik frekuensi tinggi untuk membentuk koagulasi atau elektrokauter dengan tujuan merusak atau menghancurkan jaringan lesi. Jaringan yang menjadi kering selanjutnya dihilangkan dengan cara kuretase. Bedah listrik menjadi pilihan terapi yang disarankan untuk lesi yang kecil di penis, rektum, atau vulva. Walaupun demikian, bedah listrik tidak disarankan untuk lesi yang luas karena dapat meninggalkan bekas luka yang permanen. Pada studi acak terkontrol didapatkan tingkat

kesembuhan sebesar 94% yang dinilai 6 minggu setelah terapi. Efek samping yang ditimbulkan relatif minimal, terbatas pada nyeri setelah prosedur terapi karena selama prosedur menggunakan anestesi. Bedah listrik dikontraindikasikan pada pasien dengan alat pacu jantung dikarenakan dapat mengganggu irama pacu jantung (Yanofsky *et al.*, 2012).

2.1.7.6 Asam trikloroasetat

Asam trikloroasetat atau *trichloroacetic acid* (TCA) merupakan terapi KA yang secara kimiawi bersifat destruktif yang membakar dan mengikis kulit dan mukosa (Yanofsky *et al.*, 2012). Asam trikloroasetat secara cepat berpenetrasi dan membakar kulit, keratin dan jaringan lain. Terapi ini tersedia dalam bentuk larutan 80-90% diaplikasikan secara langsung di permukaan lesi (Léonard *et al.*, 2014). Tingkat kesembuhan terapi dengan TCA sebesar 70-80% dengan tingkat rekurensi 36%. Terapi TCA aman digunakan selama kehamilan karena absopsi sistemik yang minimal. Terkadang proses destruksi jaringan menimbulkan rasa nyeri, rasa terbakar, ulserasi dan membentuk kulit yang mengeras (Yanofsky *et al.*, 2012). Apabila selama prosedur timbul nyeri yang hebat atau terlalu banyak larutan yang dipalिकासikan, dapat dinetralsisir dengan sodium bikarbonat, sabun cair, atau bedak tabur. Pemakaian TCA dapat diulangi setiap minggu bila diperlukan (CDC, 2015).

2.1.8 Komplikasi

Walaupun mayoritas infeksi HPV dapat sembuh secara spontan, infeksi HPV menetap pada sekitar 10-20% wanita, bahkan memiliki risiko berkembang menjadi neoplasma intraepitel serviks dan jika tidak diobati dapat berkembang menjadi kanker serviks yang invasif. Baik HPV subtype *low-risk* yaitu tipe 6 dan 11 serta *high-risk* yaitu tipe 16 dan 18, berhubungan dengan timbulnya jenis karsinoma sel skuamosa yang *low-grade* dan *well-differentiated* yang disebut sebagai karsinoma verukosa. Berdasarkan area anatomis yang terkena, karsinoma verukosa dibagi menjadi beberapa tipe klinis. Pada area anogenital disebut *Buschke Löwenstein tumor*, yang menyebar dengan invasi secara lokal sehingga jarang metastasis. Sementara itu, hubungan kausal antara HPV dengan karsinoma verukosa belum diketahui secara jelas, namun diduga akibat ekspresi gen virus yang memicu degradasi dari gen supresi tumor p53, sehingga menurunkan ambang pembentukan tumor. Secara histologi, bentuk karsinoma verukosa dapat bervariasi mulai dari lesi benigna sampai karsinoma yang invasif (Yanofsky *et al.*, 2012).

2.2 Infeksi HIV

2.2.1 Definisi HIV

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus yang menyebabkan penyakit yang disebut *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Pada keadaan normal, tubuh memiliki sistem imun yang dapat menyerang virus dan bakteri. Sistem imun mencangkup sel darah putih atau leukosit yang terdiri dari limfosit-T *helper*, sitotoksik

dan limfosit-B. Seseorang yang terinfeksi oleh HIV akan menurun sistem imunnya terutama pada limfosit-T *helper* atau sel CD4 yang mengakibatkan tubuh tidak dapat bertahan melawan penyakit lain (Kapila *et al.*, 2016). Infeksi HIV diawali dengan sindrom retrovirus akut, kemudian transisi menjadi penyakit kronis menahun yang secara progresif mengurangi jumlah limfosit-T CD4 yang sangat penting dalam fungsi imun, dan berakhir dengan keadaan imunodefisiensi simptomatik yang mengancam jiwa. Pada tahap akhir dari infeksi HIV, disebut sebagai *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), yang berkembang berbulan-bulan sampai bertahun-tahun dengan rata-rata sekitar 11 tahun. Apabila infeksi HIV dibiarkan tanpa pengobatan, pasien AIDS dapat meninggal dikarenakan penyakit yang diakibatkan keadaan imunodefisiensi. Sedangkan bila diberi terapi antiretrovirus dan pasien mendapatkan pengobatan yang efektif dari awal masa infeksi, dapat hidup mendekati normal sepanjang hidupnya. Diagnosis dini dan pengobatan infeksi HIV bukan hanya menjadi dasar kesehatan pasien, tetapi juga mengurangi risiko transmisi HIV ke orang sehat (CDC, 2015).

2.2.2 Epidemiologi infeksi HIV

Asia memiliki kasus HIV terbanyak kedua setelah Afrika. China dan India menjadi yang tertinggi dalam kasus HIV di Asia. Transmisi yang paling tinggi yaitu heteroseksual yaitu sebesar 46 % dan penggunaan jarum suntik sekitar 28,4 % (Fettig *et al.*, 2016). HIV menjadi penyebab utama disabilitas pada usia produktif yaitu 30-44 tahun. Tuberkulosis menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara

berpendapatah rendah dan menengah (Maartens *et al.*, 2014).

Indonesia menjadi negara urutan ke-5 paling berisiko terhadap HIV/AIDS di Asia. Jumlah kasus HIV di Indonesia cenderung meningkat sejak 1987 sampai 2017. Pada tahun 2017 tercatat sebanyak 48.300 jiwa terdiagnosis HIV dan 9.280 jiwa mengalami AIDS. Kota Jakarta menjadi kota yang paling banyak kasus infeksi HIV yang telah ditemukan. Sedangkan Provinsi Lampung tercatat 580 kasus infeksi HIV yang tercatat pada tahun 2017 (Kemenkes RI, 2018). Walaupun demikian, masih banyak penderita HIV/AIDS yang belum terdeteksi karena kurangnya pengetahuan dan kepedulian, dan sistem pelayanan kesehatan yang masih harus dikembangkan untuk mendeteksi infeksi HIV secara menyeluruh.

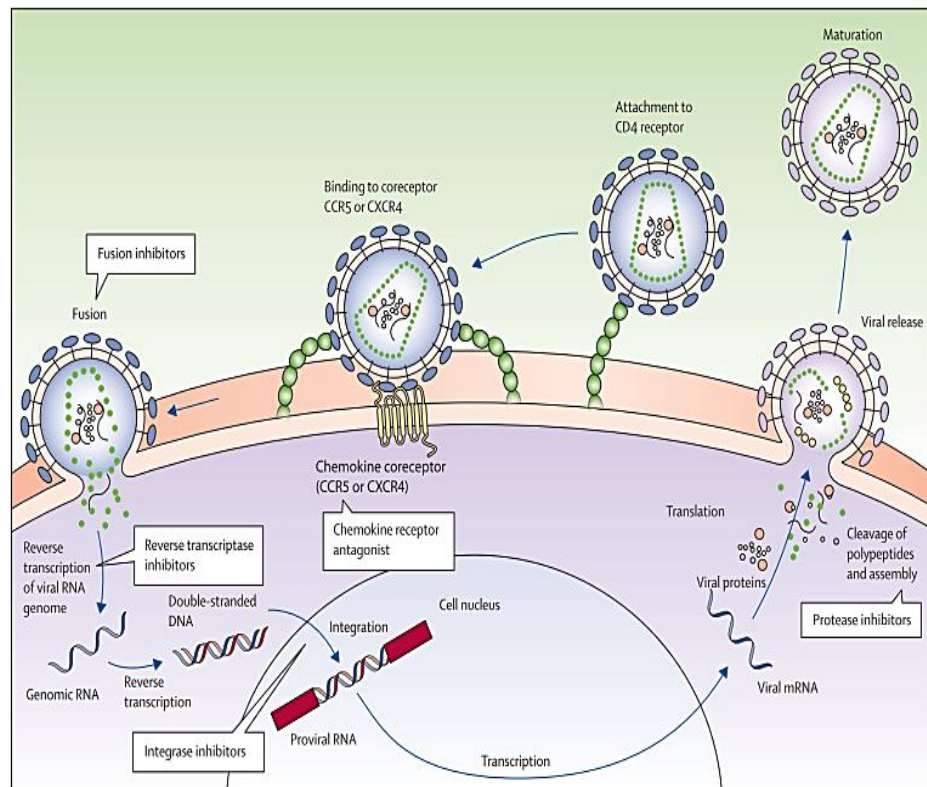
2.2.3 Patogenesis infeksi HIV

Target utama HIV yaitu mengaktifasi limfosit T CD4, dengan masuk ke sel melalui interaksi reseptor CD4 dan kemokin yaitu CCR5 atau CXCR4. Semua sel yang memiliki reseptor CD4 dan ko-reseptor kemokin akan terinfeksi, termasuk sel T CD4 yang belum teraktivasi, monosit, makrofag, dan sel dendritik. Selain itu, HIV juga dapat menginfeksi sel yang tidak memiliki reseptor CD4 seperti astrosit dan sel epitel renal, tergantung pada ekspresi gen HIV memiliki peran penting dalam patogenesis HIV yang berkaitan dengan penyakit neurokognitif dan nefropati (Maartens *et al.*, 2014).

Transmisi HIV melalui membran mukosa biasanya diawali oleh satu virus

yang memiliki keunikan yaitu lebih menggunakan CCR5 daripada CXCR4 untuk masuk ke sel, memiliki interaksi yang lebih tinggi terhadap sel dendritik, dan resisten terhadap interferon- α (Maartens *et al.*, 2014). Biasanya, virus yang menggunakan ko-reseptor CCR5 ditransmisikan melalui seksual, dan pada infeksi kronis. Sementara itu, virus yang menggunakan CXCR4 muncul di akhir infeksi dan berkaitan dengan perkembangan cepat menjadi AIDS pada kondisi tanpa terapi antiretrovirus (Kirchhoff, 2016). Transmisi virus selanjutnya diikuti oleh peningkatan replikasi HIV yang cepat dan selanjutnya menginduksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi. Jumlah virus kemudian menurun sampai pada titik tertentu, yang disebabkan oleh respon imun adaptif dan bawaan. HIV yang spesifik membunuh respon imun CD8 terjadi tidak lama kemudian (Maartens *et al.*, 2014).

Siklus hidup HIV sangat kompleks dan diawali dengan perlekatan virus ke sel target. Perlekatan diinisiasi oleh interaksi glikoprotein virus yaitu gp120 dengan reseptor CD4 sel, dilanjutkan dengan interaksi gp120 dengan ko-reseptor CXCR4 atau CCR5. Interaksi dengan ko-reseptor memicu protein transmembran gp41 milik virus untuk menyisipkan peptida hidrofobik ke dalam membran sel untuk membuat kontak langsung antara virus dan sel target sehingga kemudian virus dapat berfusi dan melepaskan komponen virus ke dalam sel (Kirchhoff, 2016).



Gambar 3. Patogenesis Infeksi HIV (Maartens *et al.*, 2014)

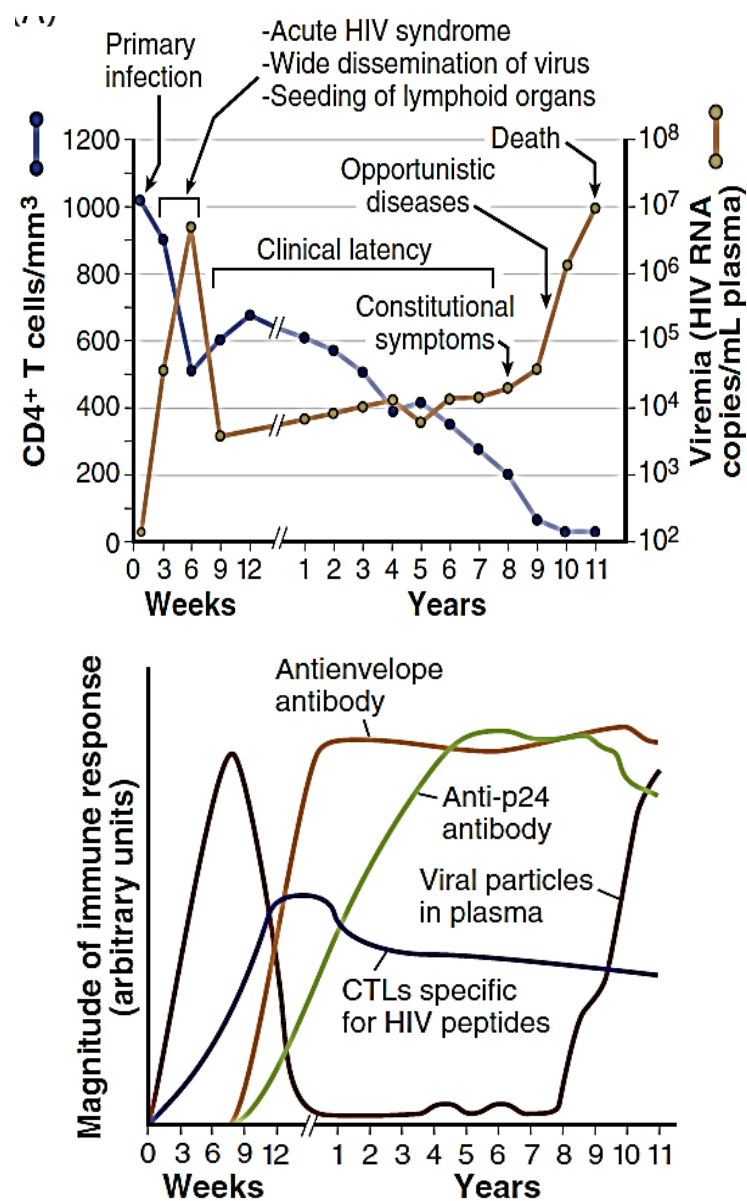
Setelah fusi berhasil dan komponen genetik virus masuk ke dalam sel, RNA rantai tunggal virus diterjemahkan menjadi DNA rantai ganda melalui proses transkripsi balik. Proses tersebut melibatkan enzim *reverse transcriptase* milik virus. Setelah itu, virus akan melepas kapsid sehingga genom virus dapat masuk ke dalam nukleus sel. Setelah terbentuknya DNA rantai ganda, genom virus masuk ke dalam nukleus untuk ekspresi gen. DNA virus disisipkan pada DNA sel menggunakan enzim integrase. Sebagai bagian dari kromosom sel, DNA virus direplikasikan bersama DNA sel. Maka itu, infeksi dapat menyebar dengan cara menginfeksi sel baru atau dengan multiplikasi sel yang telah terinfeksi (Kirchhoff, 2016).

Setelah proses integrasi, DNA virus dapat diekspresikan melalui proses transkripsi dan translasi untuk mendapatkan protein virus sebagai bahan pembentuk komponen utama virus baru. Pelepasan virus baru dari sel yang terinfeksi disebut budding. Protein Gag dan Tsg101 sel berperan pada proses ini yang membuat virus baru untuk keluar dan masuk ke sirkulasi. Partikel virus baru yang dilepaskan dalam bentuk imatur dan non infeksius yang secara morfologi ditandai dengan lapisan tebal. Segera setelah budding, protease virus menjadi teraktivasi dan membelah prekursor Gag dan Gag-Pol menjadi komponen matur dari virus (Kirchhoff, 2016).

2.2.4 Patofisiologi infeksi HIV

Tanda utama adanya infeksi HIV salah satunya adalah penurunan jumlah sel T CD4 karena berkurangnya produksi dan meningkatnya destruksi. Pada awal infeksi, penurunan sementara sel T CD4 yang bersirkulasi yang diikuti dengan peningkatan mendekati kadar normal, yang selanjutnya menurun secara perlahan menjadi 50-100 sel/ μ L. Efek homeostasis yang paling penting terjadi pertama kali pada traktus gastrointestinal, yang memiliki penurunan masif sel T CD4 dengan perbaikan yang minimal setelah terapi antiretrovirus. Selain penurunan sel T CD4, terjadi perubahan sub bagian sel T yaitu penurunan sel Th 17 dan sel T yang berkaitan dengan mukosa, yang sangat penting dalam pertahanan terhadap bakteri. Penurunan sel limfoid pada traktus gastrointestinal, serta apoptosis enterosit dan peningkatan permeabilitas traktus gastrointestinal, menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma produk

mikroba seperti lipopolisakarida. Akhirnya, destruksi jaringan sel retikular fibroblas, deposisi kolagen, dan akses yang terbatas terhadap faktor sel T interleukin-7 (IL-7) pada jaringan limfoid selanjutnya berpengaruh pada penurunan sel T CD4 dan CD8 (Maartens *et al.*, 2014).



Gambar 4. Perjalanan Penyakit Infeksi HIV (Abbas *et al.*, 2016)

Virus terdeteksi pada awal infeksi dan dapat menimbulkan gejala sistemik tipikal dari sindrom HIV akut. Virus menyebar ke organ limfoid, namun virus dalam plasma darah menurun sampai ke kadar paling rendah selama beberapa tahun. Sel T CD4 terhitung menurun selama periode laten karena terdapat replikasi virus secara aktif dan destruksi sel T pada jaringan limfoid. Sel T CD4 semakin menurun, namun sebaliknya, infeksi dan komponen klinis dari AIDS semakin meningkat (Abbas *et al*, 2016).

Infeksi HIV juga ditandai dengan peningkatan aktivasi sistem imun, baik sistem imun adaptif maupun bawaan, dan abnormalitas koagulasi. Pencetusnya adalah efek langsung dari HIV sebagai ligan untuk *toll-like receptor* (TLR) 7 dan TLR-8 yang diekspresikan oleh sel dendritik, menyebabkan produksi interferon- α , translokasi mikroba, dengan lipopolisakarida (LPS) sebagai aktivator yang poten atau TLR-4 sehingga mengakibatkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), ko-infeksi sitomegalovirus yang menginduksi aktivasi sel T spesifik sitomegalovirus dan mengurangi rasio sel Th-17 dan sel T regulator, terutama pada traktus gastrointestinal. Aktivasi sistem menjadi pencetus inflamasi yang berkaitan dengan infeksi HIV (Maartens *et al.*, 2014).

2.2.5 Derajat infeksi HIV

Menurut WHO, derajat infeksi HIV dikategorikan berdasarkan stadium klinis dan derajat imunodefisiensi (Rastogi *et al.*, 2011). Berdasarkan manifestasi klinis dibagi menjadi 4 stadium. Stadium pertama yaitu pasien yang belum muncul gejala atau disebut asimtomatik. Pada stadium

ini, pasien juga dapat mengalami limfadenopati generalisata persisten, yaitu limfadenopati yang timbul minimal di dua lokasi selama lebih dari 6 bulan. Stadium ini dapat berlangsung dalam beberapa tahun (Weinberg dan Kovarik, 2010).

Selanjutnya, stadium kedua masih tergolong infeksi HIV awal. Pasien menunjukkan beberapa manifestasi klinis, yaitu penurunan berat badan kurang dari 10 persen dari berat badan total, dan infeksi saluran pernapasan berulang seperti sinusitis, bronkitis, otitis media, dan faringitis (Weinberg dan Kovarik, 2010). Manifestasi lainnya yaitu lesi herpes zoster, keilitis angularis, ulserasi mulut atau sariawan berulang, erupsi papular pruritik, dermatitis seboroik, dan infeksi kuku akibat jamur (Kemenkes RI, 2015).

Stadium ketiga terjadi seiring penyakit berkembang, manifestasi klinis yang lebih serius akan muncul (Weinberg dan Kovarik, 2010). Pada stadium klinis 3, kondisi klinis yang muncul adalah penurunan berat badan derajat sedang tanpa sebab yang jelas yaitu kurang dari 10 persen berat badan total. Selain itu, manifestasi lainnya adalah diare kronik selama lebih dari 1 bulan tanpa sebab yang jelas, demam persisten tanpa sebab lebih dari 1 bulan baik intermiten atau konstan, kandidiasis oral, *oral hairy leukoplakia*, tuberkulosis (TB) paru, infeksi bakteri berat seperti pneumonia, meningitis, empiema, piomiositis, infeksi tulang atau sendi, bakteremia, dan radang panggul berat. Manifestasi klinis lainnya yang dapat timbul yaitu stomatitis, gingivitis, atau periodontitis ulseratif

nekrotikans akut, anemia, neutropenia dan/atau trombositopenia kronik, malnutrisi sedang, TB kelenjar, pneumonitis interstisial limfoid (PIL) simtomatik, dan penyakit paru yang berkaitan dengan HIV seperti bronkiektasis (Kemenkes RI, 2015).

Tabel 1. Stadium Klinis Infeksi HIV

Stadium I
<ul style="list-style-type: none"> • Asimtomatik • Limfadenopati generalisata persisten
Stadium II
<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan berat badan (BB) <10% • Infeksi saluran pernapasan rekuren atau kronis (otitis media, otorrhoea, sinusitis) • Infeksi herpes zoster • Keilitis angularis • Ulserasi oral rekuren • Erupsi pruritik papular • Dermatitis seboroik • Infeksi janur kuku pada jari
Stadium III
Kondisi bila diagnosis ditegakkan cukup dari manifestasi klinis dan pemeriksaan fisik sederhana
<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan BB >10% • Diare kronis (>1 bulan) yang tidak jelas penyebabnya • Demam persisten (>1 bulan) yang tidak jelas penyebabnya • Kandidiasis oral • <i>Oral hairy leukoplakia</i> • Tuberkulosis (TB) paru yang terdiagnosis pada 2 tahun terakhir • Infeksi bakteri berat (pneumonia, empiema, piomiositis, infeksi tulang atau sendi, meningitis, bakteremia) • Gingivitis, periodontitis, stomatitis ulseratif nekrotika akut
Kondisi bila pemeriksaan penunjang diperlukan untuk konfirmasi diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (<8 g/dL), neutropenia (<500/mm³) dan/ atau trombositopenia (<50.000/mm³) lebih dari satu bulan
Stadium IV
Kondisi bila diagnosis ditegakkan cukup dari manifestasi klinis dan pemeriksaan fisik sederhana

-
- Sindroma wasting HIV
 - *Pneumocystis pneumonia*
 - Pneumonia bakteri berat atau radiologis rekuren
 - Infeksi herpes simpleks kronis (orolabial, genital atau anorektal selama lebih dari satu bulan)
 - Kandidiasis esofagus
 - TB ekstrapulmoner
 - Sarkoma kaposi
 - Toksoplasmosis pada sistem saraf pusat (SSP)
 - Ensefalopati HIV
-

Kondisi bila pemeriksaan penunjang diperlukan untuk konfirmasi diagnosis

- Kriptokokosis ekstrapulmoner, termasuk meningitis
 - Infeksi mycobacteria non-tuberkulosis diseminata
 - *Progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML)
 - Kandidiasis trakea, bronkus atau paru
 - Kriptosporidiosis
 - Isosporiasis
 - Infeksi herpes simpleks viseral
 - Infeksi *cytomegalovirus* (CMV)
 - Mikosis diseminata
 - Limfoma non-hodgkin sel B atau serebral
 - Karsinoma serviks invasif
 - Leishmaniasis viseral
-

(Sumber : WHO, 2005)

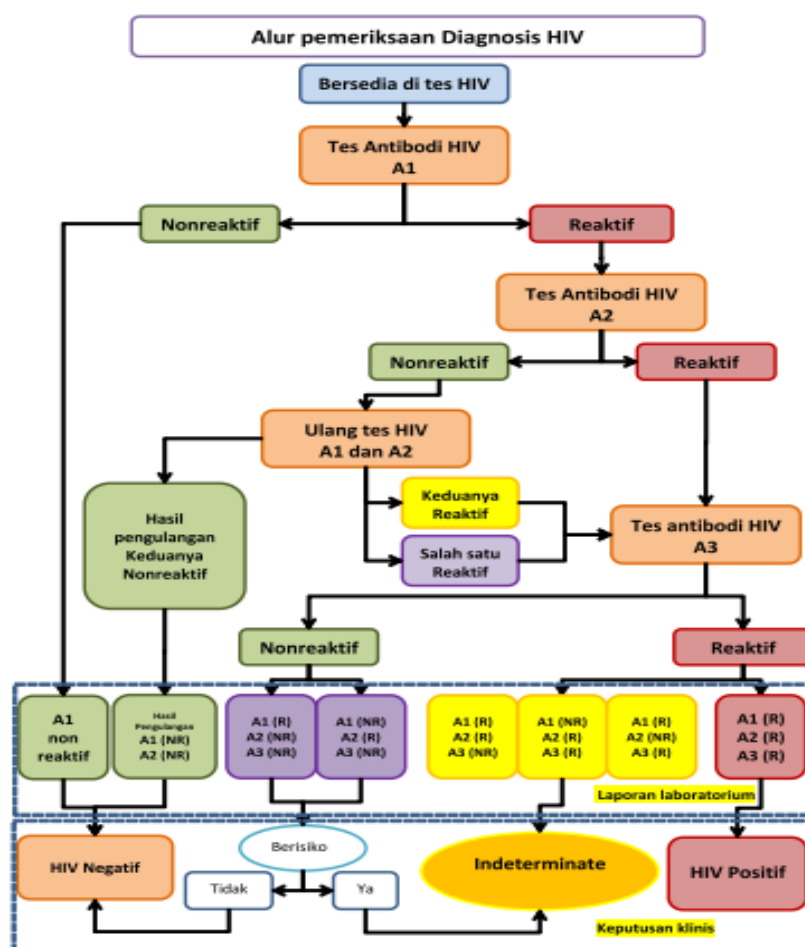
Sementara itu, berdasarkan derajat imunodefisiensi menurut WHO dibagi menjadi 4 derajat berdasarkan usia dan kadar CD4. Pada usia dewasa, derajat satu yaitu tidak ada imunodefisiensi bila CD4 > 500 sel/mm³. Derajat dua yaitu imunodefisiensi ringan bila CD4 berkisar antara 350-499 sel/mm³. Derajat ketiga yaitu imunodefisiensi sedang bila CD4 berkisar antara 200-349 sel/mm³. Derajat keempat yaitu imunodefisiensi berat bila CD4 <200 sel/mm³ (Kemenkes RI, 2015).

2.2.6 Diagnosis infeksi HIV

Diagnosis HIV ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Tes HIV diindikasikan untuk setiap orang dewasa, anak, dan remaja dengan kondisi medis yang diduga mengalami infeksi HIV terutama bila ada riwayat TB dan IMS. Tes HIV

diindikasikan juga untuk setiap kunjungan asuhan antenatal pada ibu hamil dan ibu bersalin, dan laki-laki dewasa yang meminta sirkumsisi sebagai tindakan pencegahan HIV (Kemenkes RI, 2015).

Pemeriksaan laboratorium untuk tes HIV meliputi tes serologis dan virologis. Tes serologis terdiri dari *rapid test*, *enzyme immunoassay* (EIA) dan tes *western blot*. Sedangkan tes virologis menggunakan *polymerase chain reaction*, direkomendasikan untuk mendiagnosis anak berusia kurang dari 18 bulan. Tes virologis terdiri dari HIV DNA kualitatif (EID) dan HIV RNA kuantitatif (Buttò *et al.*, 2010).



Gambar 5. Alur Diagnosis Infeksi HIV (Kemenkes RI, 2015)

Kriteria interpretasi tes anti-HIV yaitu dinyatakan positif bila hasil A1 reaktif, A2 reaktif dan A3 reaktif. Hasil tes dinyatakan negatif bila hasil A1 non reaktif, atau hasil A1 reaktif tetapi pada pengulangan A1 dan A2 non-reaktif, atau bila salah satu reaktif namun tidak berisiko. Sementara itu, hasil tes dinyatakan *intermediate* bila dua hasil tes reaktif, atau bila hanya satu tes reaktif tapi memiliki risiko atau pasangan berisiko. Pada hasil *intermediate*, pasien disarankan untuk melakukan *rapid tes* ulang pada saat 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan dari pemeriksaan yang pertama. Apabila hingga satu tahun hasil tes tetap *intermediate* dan faktor risiko rendah, hasil dapat dinyatakan sebagai negatif (Kemenkes RI, 2015).

2.2.7 Pengobatan infeksi HIV

Tujuan terapi HIV yaitu untuk menekan replikasi RNA HIV, memulihkan fungsi imun, menurunkan morbiditas dan mortalitas, dan meningkatkan kualitas hidup. Terdapat lima kelas obat antiretrovirus untuk terapi HIV antara lain *nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs), *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIs), *protease inhibitors* (PIs), *integrase inhibitor* dan *entry inhibitor*. Kelima kelas tersebut diberikan secara kombinasi dalam regimen *highly active antiretroviral therapy* (HAART) (Whalen *et al.*, 2015).

Setelah masuk kedalam sel, golongan NRTIs akan terfosforilasi oleh enzim selular menjadi analog trifosfat. NRTIs secara kompetitif akan menghambat *reverse transcriptase* HIV dengan cara penggabungan ke

rantai DNA virus yang sedang terbentuk. Hal tersebut menyebabkan inhibisi pengikatan nukleotida selanjutnya sehingga mengakibatkan terminasi secara dini pada proses elongasi (Katzung *et al.*, 2014). Toksisitas mayoritas NRTIs diakibatkan oleh inhibisi enzim DNA polimerase mitokondria di jaringan tertentu sehingga menurunkan sintesis DNA mitokondria. Inhibisi tersebut dapat mengakibatkan toksisitas berupa neuropati perifer, pankreatitis, dan lipoatrofi. Seluruh agen NRTIs berkaitan dengan toksisitas hepar ditandai dengan asidosis laktat dan hepatomegali dengan steatosis. Beberapa agen yang termasuk golongan NRTIs antara lain zidovudine (AZT), stavudine (d4T), didanosine (ddl), tenofovir (TDF), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) dan abacavir (ABC) (Whalen *et al.*, 2015).

Golongan NNRTIs bersifat inhibitor non kompetitif yang sangat selektif terhadap reverse transcriptase HIV. NNRTIs berikatan dengan *reverse transcriptase* pada tempat hidrofobik allosterik berdekatan dengan tempat aktif, yang kemudian memicu perubahan bentuk sehingga mengakibatkan inhibisi enzim. Beberapa agen yang termasuk NNRTIs yaitu nevirapine (NVP), delavirdine (DLV), efavirenz (EFV), etavirine (ETR) dan rilpivirine (RPV) (Whalen *et al.*, 2015)

Golongan PIs bersifat inhibitor secara *reversible* terhadap protease HIV yang merupakan enzim virus untuk memotong poliprotein virus menjadi enzim virus, yaitu reverse transcriptase, protease, dan integrase, dan beberapa protein strukturan lainnya. Inhibisi tersebut akan mencegah

maturasi virus sehingga virus bersifat non infeksius. Efek samping tersering meliputi gangguan metabolisme glukosa dan lipid, diantaranya hiperglikemia, hipertrigliseridemia, dan hiperkolesterolemia. Pemberian jangka panjang dapat mengakibatkan redistribusi lemak, diantaranya hilangnya lemak pada ekstremitas, akumulasi lemak di abdomen dan leher, dan pembesaran payudara. Selain itu, PIs juga dapat menyebabkan paresthesia, diare, mual, dan muntah (Whalen *et al.*, 2015)

Golongan *Integrase strand transfer inhibitor* atau sering disebut juga *integrase inhibitors* berfungsi menghambat insersi atau penyisipan DNA provirus ke dalam genom sel inang. Tempat aktif enzim integrase berikatan dengan DNA sel inang. Integrase inhibitor akan menghambat enzim pada tempat aktif enzim sehingga proses penyisipan DNA virus terhenti. Pemberian *integrase inhibitor* disarankan untuk terpisah dengan antasid karena dapat menurunkan bioavailabilitas. Agen obat yang termasuk dalam *integrase inhibitor* yaitu raltegravir, elvitegravir, dan dolutegravir (Whalen *et al.*, 2015).

Terdapat dua agen obat yang menyebabkan inhibisi proses masuk HIV ke dalam sel target infeksi. Amplop HIV gp120 atau gp41 memiliki afinitas kuat terhadap reseptor sel CD4 dan secara langsung terhadap sel CD4. Interaksi gp120 pada amplop HIV dengan sel CD4 yang akan diikuti dengan pengikatan dengan koreseptor yaitu reseptor kemokin CCR5 atau CXCR4 (Arts dan Hazuda, 2012). Enfuvirtide menghambat proses fusi HIV dengan cara berikatan dengan gp41 pada virus sehingga

mencegah perubahan konformasi membran sel. Enfuvirtide diberikan melalui injeksi subkutan. Efek samping tersering enfuvirtide yaitu nyeri, eritema, indurasi dan nodul di lokasi injeksi. Maraviroc menghambat koreseptor CCR5 sel yang bersama dengan gp41 virus akan memfasilitasi proses masuk HIV ke dalam sel. Maraviroc dapat diberikan secara oral (Whalen *et al.*, 2015).

Terdapat beberapa kombinasi obat antiretrovirus antara lain epzicom, truvada, combivir, artipla, complera, trizivir, stribild. Epzicom merupakan kombinasi dari lamivudine dan abacavir. Truvada merupakan kombinasi dari emtricitabine dan tenofovir. Combivir merupakan kombinasi dari zidovudine dan lamivudine. Artipla merupakan kombinasi dari efavirenz, emtricitabine dan tenofovir. Complera merupakan kombinasi dari rilpivirine, tenofovir dan emtricitabine. Trizivir merupakan kombinasi dari zidovudine, lamivudine, dan abacavir. Stribild merupakan kombinasi dari elvigravir, cobicistat, tenofovir, dan emtricitabine (Whalen *et al.*, 2015)

Reaksi hipersensitivitas obat pada pasien HIV sering terjadi, terutama pada kulit atau disebut *cutaneous adverse drug reaction*. Terdapat dua hipotesis yang menjelaskan mekanisme hipersensitivitas obat pada pasien HIV, yaitu jalur *hapten-dependent* dan *hapten-independent*. Berdasarkan hipotesis *hapten-dependent*, mayoritas obat menjadi bersifat imunogenik melalui metabolisme menjadi zat reaktif yang dapat berikatan dengan protein. Kemudian dipresentasikan via molekul *human leukocyte antigen*

(HLA) kepada sel limfosit T sehingga terjadi hipersensitivitas. Hipotesis lainnya menyatakan bahwa obat dapat secara langsung mengaktivasi sel T dengan cara berinteraksi dengan *major histocompatibility complex* (MHC) ataupun reseptor sel T. Setelah stimulasi, sel T menginfiltrasi kulit, kemudian sel T CD4 melepaskan sitokin seperti interleukin (IL) 5, granzyme, dan eotaxin, yang memicu perekrutan, pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil (Yuniastuti *et al.*, 2014).

Penggunaan HAART telah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi CD28, yaitu molekul yang penting untuk aktivasi sel T, pada sel T CD8 spesifik HIV dengan peningkatan respon terhadap stimulasi antigen. Hilangnya Tregs, jenis sel T CD4 yang menyeimbangi sel CD8 sitotoksik. Hal tersebut berkaitan dengan patogenesis sindroma stevens-johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET), bahwa apabila sel T CD4 regulator berkurang, sel T sitotoksik anti-OVA akan membunuh keratinosit yang mengekspresikan OVA (Peter *et al.*, 2019).

2.3 Kondiloma akuminata dengan infeksi HIV

2.3.1 Interaksi HPV dengan HIV

Kondiloma akuminata dapat bersifat laten yang tidak menimbulkan gejala atau asimtomatik, namun dapat menjadi aktif secara spontan dalam keadaan tertentu seperti kehamilan dan immunosupresi pada HIV-AIDS (Léonard *et al.*, 2014). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa wanita dengan HIV-positif mengalami peningkatan risiko terhadap infeksi HPV dan progresi menjadi *cervical intraepithelial neoplasia grade 3* (CIN3).

Suatu studi terhadap wanita yang terinfeksi HIV secara konsisten menunjukkan prevalensi infeksi HPV yang tinggi, persisten, sub tipe HPV multipel dan prekursor menjadi kanker serviks dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi HIV. Pada analisis multivariat, hitung jumlah CD4 yang rendah, yaitu ≤ 200 sel/ μ L, menunjukkan risiko timbulnya KA yang meningkat, bahkan pasien KA dengan infeksi HIV cenderung lebih resisten terhadap terapi KA (Denny *et al.*, 2012).

Beberapa studi telah menyatakan bahwa HIV secara tidak langsung memicu kerentanan infeksi HPV dan morbiditas (Denny *et al.*, 2012). Pada beberapa studi menunjukkan bahwa wanita dengan HIV-positif memiliki prevalensi infeksi HPV yang lebih tinggi, dibandingkan dengan HIV-negatif. Wanita yang terinfeksi HIV lebih rentan terinfeksi sub tipe HPV yang multipel segera setelah infeksi HIV, dibandingkan dengan sebelum infeksi. Kondiloma akuminata juga meningkat segera setelah infeksi HIV, dan diduga dikarenakan risiko progresi yang tinggi dari infeksi fase subklinis atau laten menjadi penyakit HPV klinis. Infeksi HPV laten dapat menjadi aktif akibat peranan respon imun yang terganggu oleh HIV, yaitu sel T menjadi terhenti dalam fungsinya mengontrol replikasi HPV (Williamson, 2015). Jumlah HPV dideteksi meningkat sejalan dengan beratnya kondisi immunosupresi pada infeksi HIV. Hal tersebut dikarenakan penurunan proporsi sel T memori spesifik terhadap HPV yang berkaitan dengan respon imun terhadap infeksi HPV. Penurunan tersebut diakibatkan oleh pengaruh infeksi HIV karena sel T merupakan sel target infeksi HIV (Camargo *et al.*, 2014).

Sementara itu, peranan sel CD4 dalam melawan infeksi HPV sangat penting. Sel dendritik yang menurun akibat infeksi HIV, menyebabkan antigen HPV kurang atau tidak dipresentasikan oleh sel dendritik yang merupakan *antigen presenting cell* (APC). Pada keadaan normal, sel APC akan mempresentasikan antigen kepada sel CD4 naif, selanjutnya sel CD4 akan berdiferensiasi menjadi sel T helper. Sel T helper akan mengaktivasi sel limfosit B, neutrofil dan makrofag untuk selanjutnya akan melawan infeksi sebagai respon imun yang normal. Namun, mekanisme tersebut berkurang atau melemah pada infeksi HIV dikarenakan HIV akan menginfeksi sel yang memiliki reseptor CD4 sebagai sel target, meliputi sel dendritik, sel T helper dan makrofag (Abbas *et al*, 2016). Maka dari itu, infeksi HPV menjadi mudah berkembang akibat adanya infeksi HIV, sehingga individu tersebut dapat menjadi lebih rentan terhadap infeksi HPV.

Sebaliknya, infeksi HPV juga mempengaruhi risiko infeksi HIV. Hal tersebut juga didukung oleh fakta yaitu mayoritas IMS diketahui meningkatkan risiko infeksi HIV meliputi sifilis, virus herpes simpleks-2, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* dan *Trichomonas vaginalis* (Denny *et al.*, 2012). Mekanisme yang menjelaskan HPV dapat memicu kerentanan infeksi HIV yaitu dengan mengubah kepadatan dan aktivitas fungsional dari sel langerhans epitel yang penting untuk menangkap patogen. Kedua, HPV memicu perekrutan dan aktivasi sel target HIV khususnya limfosit-T. Ketiga, HPV menurunkan ekspresi dari protein yang berfungsi untuk adhesi sel dan supresi tumor. Keempat,

HPV menurunkan produksi protein yang memicu infiltrasi dari sel langerhans melalui epitel. Kelima, HPV menurunkan produksi protein yang berkaitan dengan aktivitas antimikroba. Keenam, meningkatkan sitokin inflamasi yang selanjutnya mendukung replikasi HIV (Lissouba *et al.*, 2013). Pada studi lainnya menjelaskan, peningkatan kepadatan sel dendritik epidermis pada infeksi HPV berkaitan dengan infeksi HIV, yang selanjutnya dapat meningkatkan jumlah sel target untuk infeksi HIV. Sel CD4 yang merupakan target infeksi utama HIV, telah diketahui berhubungan dengan regresi KA. Dengan demikian, respon imun terhadap HPV dalam jaringan mukosa dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel yang rentan terhadap infeksi HIV, sehingga infeksi HIV meningkat pada penderita HPV (Williamson, 2015).

2.3.2 Pengobatan KA dengan infeksi HIV

Pasien KA dengan infeksi HIV lebih resisten terhadap terapi KA (Denny *et al.*, 2012). Terapi konvensional KA dengan teknik ablatif, eksisi bedah, dan destruksi dengan podofilotoksin atau asam trikloroasetat telah banyak diketahui memiliki respon yang rendah dan rekurensi yang tinggi. Sedangkan terapi dengan imiquimod menunjukkan kesembuhan total pada 50% pasien. Sementara itu, penderita HIV juga harus mendapat terapi antiretrovirus atau dikenal sebagai *highly active antiretroviral therapy* (HAART) yang menurunkan jumlah HIV dan meningkatkan jumlah sel CD4 (Saiag *et al.*, 2009).

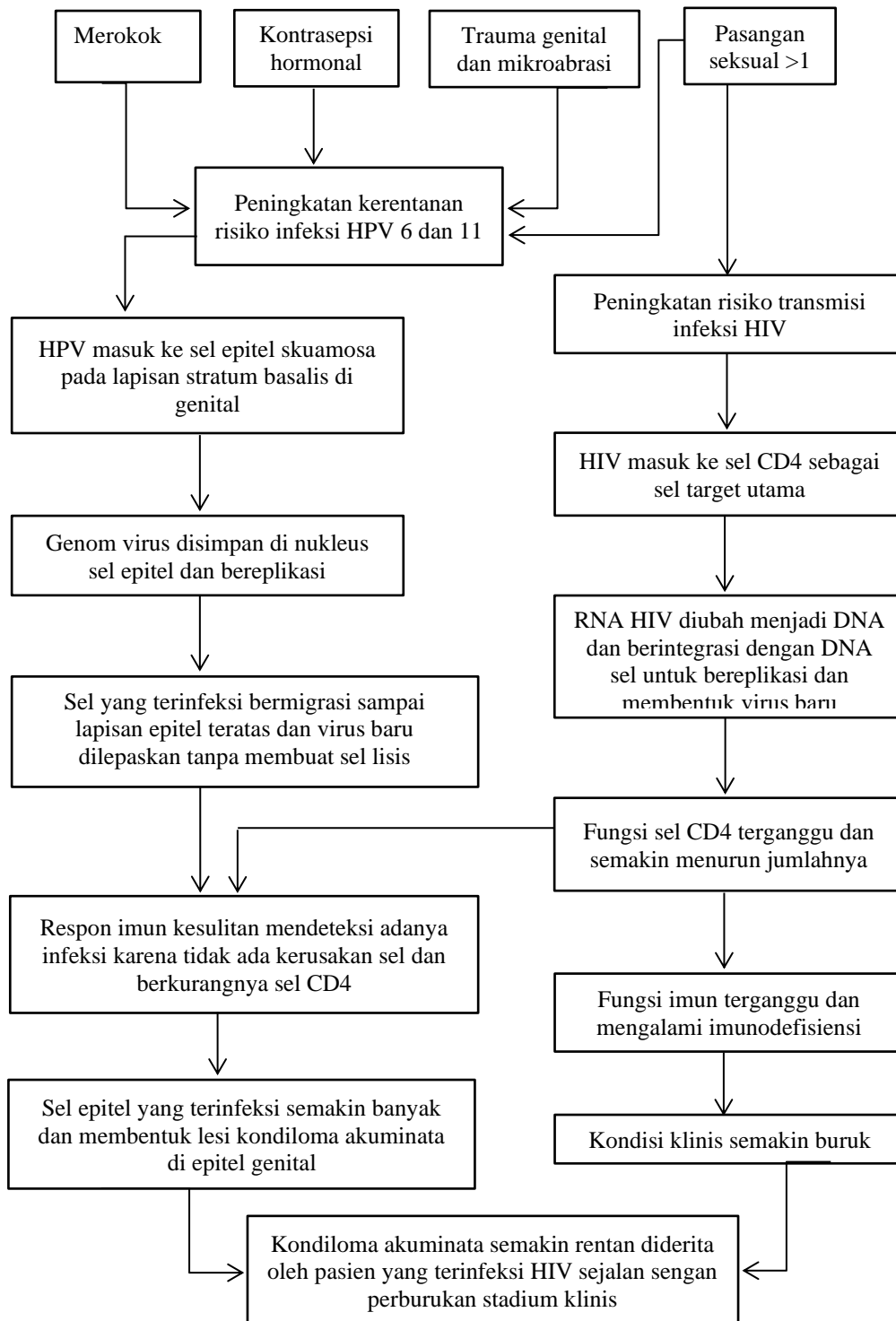
Imiquimod menstimulasi respon imun yang diperantarai sel melalui induksi interferon (IFN)- α secara lokal. IFN- α yang bersifat antivirus, antiproliferasi dan imunomodulator telah digunakan sebagai terapi adjuvan. Terapi IFN- α lebih banyak digunakan secara topikal dikarenakan efek samping yang berat jika digunakan secara sistemik. Pada suatu penelitian, imiquimod menunjukkan kesembuhan total KA pada 50% pasien imunokompeten. Akan tetapi, pada studi lainnya dengan subjek HIV-positif yang tidak diterapi oleh HAART, hanya 11% pasien yang diberikan imiquimod yang mencapai kesembuhan total. Sementara itu, penggunaan imiquimod untuk KA pada subjek HIV-positif yang diterapi KA menghasilkan 32% subjek yang mencapai kesembuhan total KA (Saiag *et al.*, 2009). Pada studi perbandingan efektivitas terapi antara eksisi bedah listrik, *infrared coagulation* (IRC) dan imiquimod pada pasien KA dengan HIV positif menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada evaluasi satu tahun pasca terapi didapatkan rekurensi kumulatif sebesar 8% dengan terapi eksisi bedah listrik, 11% dengan IRC dan 11% dengan imiquimod (Vela *et al.*, 2018).

Sementara itu, pada penelitian sebelumnya diketahui tingkat kesembuhan KA yang diterapi dengan bedah listrik yaitu sebesar 94% dan tingkat rekurensi 22% pada pasien imunokompeten (Yanofsky *et al.*, 2012). Sedangkan, seluruh pasien dengan HIV-positif pada studi lainnya menunjukkan kesembuhan setelah diterapi selama 3 bulan dengan bedah listrik. Perbandingan tingkat rekurensi satu tahun pasca terapi antara imiquimod dan bedah listrik yaitu sebesar 8% dengan terapi eksisi bedah

listrik, 11% dengan IRC dan 11% dengan imiquimod (Vela *et al.*, 2018). Hal tersebut menunjukkan bedah listrik lebih rendah tingkat rekurensinya dibandingkan imiquimod. Namun, beberapa studi lainnya menunjukkan hal yang sebaliknya.

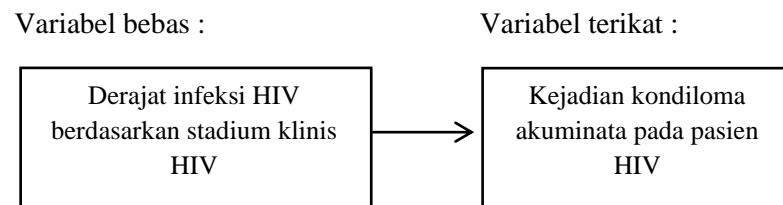
2.4 Kerangka Penelitian

2.4.1 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian

2.4.2 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian

2.5 Hipotesis

2.5.1 Hipotesis Alternatif (H_a)

Terdapat perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis.

2.5.2 Hipotesis Nol (H_0)

Tidak terdapat perbedaan kejadian kondiloma akuminata pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ditetapkan bergantung pada beberapa sudut pandang. Berdasarkan sudut pandang statistik, penelitian ini merupakan studi kuantitatif observasional analitik. Berdasarkan sudut pandang waktu, termasuk dalam studi potong lintang atau *cross-sectional* (Dahlan, 2009). Sehingga dapat disimpulkan desain penelitian yang akan digunakan yaitu studi kuantitatif observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penamaan desain penelitian ini merujuk pada tujuan penelitian.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang berlokasi di Jalan Dr. Rivai No. 6, Penengahan, Tanjung Karang Pusat, Kota Bandar Lampung Provinsi Lampung, khususnya di Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) Kanca Sehati. Penelitian ini dilaksanakan mulai dari Oktober hingga November 2019 yang bersumber dari data rekam medik pasien.

3.3 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian adalah sejumlah subjek yang memiliki karakteristik tertentu yang ditentukan sesuai dengan tujuan penelitian. Populasi target pada

penelitian ini adalah pasien baru yang telah terdiagnosis HIV reaktif. Sementara itu, populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien baru HIV reaktif yang berobat ke Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) Kanca Sehati di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Berdasarkan data survei pendahuluan penelitian di bagian rekam medik pasien HIV terdapat sekitar 300 pasien pada tahun 2017, 310 pasien pada tahun 2018 dan 240 pasien pada tahun 2019.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi :

Pasien baru yang terdiagnosis HIV yang berobat ke Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) Kanca Sehati di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2017 – 2019.

3.4.2 Kriteria Eksklusi :

1. Data rekam medik yang tidak lengkap informasinya, meliputi stadium infeksi HIV dan diagnosis KA. Apabila stadium klinis infeksi tidak tercantum, maka dinilai stadium berdasarkan kadar CD4 bila dicantumkan;
2. Tulisan yang tercatat dalam data rekam medik tidak terbaca, setelah sebelumnya telah diupayakan untuk mengkonfirmasi dengan dokter yang menulis rekam medik.

3.5 Besar Sampel

Populasi pada penelitian ini tercatat cukup besar, maka digunakan rumus Slovin untuk menghitung besar sampel minimal yang harus diperoleh. Rumus

Slovin digunakan apabila populasi yang tercatat sangat besar. Berdasarkan survei pendahuluan penelitian data rekam medik terkait populasi pasien HIV tahun 2017-2019, tercatat sebanyak 850 orang. Rumus Slovin digunakan dalam penelitian observasional yang memiliki jumlah sampel besar, sehingga diperlukan sebuah formula untuk mendapatkan sampel yang sedikit, namun dapat mewakili populasi secara keseluruhan (Ryan, 2013). Rumus slovin dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut :

$$n = \frac{N}{1 + (N(e)^2)}$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel minimal;

N = Populasi subjek penelitian, dalam penelitian ini sebanyak 850;

e = *error margin* atau tingkat kesalahan, dalam penelitian ini ditetapkan 5% atau 0,05.

Maka, perhitungannya adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{850}{1 + (850 \times 0,05^2)}$$

$$n = \frac{850}{1 + (2,125)}$$

$$n = \frac{850}{3,125}$$

$$n = 272$$

Jadi, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 272 pasien.

3.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah subyek yang diambil dari populasi yang memenuhi kriteria penelitian dan menggunakan metode *purposive sampling*. Dalam metode tersebut, pemilihan subyek dilakukan berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan oleh peneliti, sampai dengan mencapai jumlah minimal dari perhitungan besar sampel yaitu 272 pasien. Data bersumber dari rekam medik yang termasuk data sekunder. Data rekam medik diakses tahun 2017-2019 dari Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) Kanca Sehati di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.7 Definisi Operasional Variabel

Pada penelitian ini, variabel bebas atau variabel independen adalah stadium infeksi HIV, sedangkan variabel terikat atau variabel dependen adalah kejadian kondiloma akuminata.

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
Variabel independen				
Stadium infeksi HIV	Tingkatan keparahan infeksi HIV yang dinilai secara klinis (Kemenkes RI, 2015). Stadium 1 : limfadenopati generalisata persisten Stadium 2 : <ul style="list-style-type: none"> • BB turun <10% • Infeksi saluran napas berulang • Lesi herpes zoster, keilitis angularis, sariawan berulang, erupsi papular priritik, dermatitis seboroik dan infeksi kuku akibat jamur. Stadium 3 : <ul style="list-style-type: none"> • BB turun <10% • Diare kronik >1 tahun • Demam persisten >1 bulan • Kandidiasis oral • Leukoplakia oral • TB paru dan/atau kelenjar 	Data anamnesis dan pemeriksaan fisik dan/atau keputusan dokter yang tercantum dalam rekam medik	1 : stadium 1 2 : stadium 2 3 : stadium 3 4 : stadium 4	Kategorik ordinal

-
- Infeksi bakteri berat
 - Stomatitis, gingivitis, atau periodontitis
 - Kelainan hematologi
 - Malnutrisi sedang
 - Pneumonitis interstitial limfoid
 - Bronkiektasis
- Stadium 4 :
- HIV *wasting syndrome*
 - *Pneumocytis pneumonia*
 - Pneumonia bakterial berat berulang
 - TB ekstrapulmonar
 - Ensefalopati HIV
 - Toksoplasmosis saraf pusat
 - Infeksi herpes simpleks kronis
 - Kandidiasis esofagus
 - Sarkoma kaposi
 - Infeksi cytomegalovirus
 - Kriptokokosis ekstrapulmonar
 - Mikosis endemik diseminata
 - Kriptosporidiosis
 - Isosporiasis
 - Infeksi kandida paru dan bronkus
 - Herpes simpleks viseral, fistula rektum
 - Limfoma *non-hodgkin*
 - *Progressive multifocal leukoencephalopathy*
 - Kardiomiopati atau nefropati terkait HIV
-

Variabel dependen

Kejadian kondiloma akuminata	penyakit infeksi menular seksual (IMS) yang bermanifestasi sebagai kutil yang bersifat eksofitik yang terdiri dari papul atau nodul di lapisan epidermis dan dermis di area perineum, kelamin dan anus (Androphy dan Kirnbauer, 2012).	Data diagnosis klinis dokter spesialis kulit dan kelamin, tercantum di rekam medik	0 : Tidak 1 : Ya	Kategorik nominal
------------------------------	--	--	---------------------	-------------------

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pengumpulan dan Seleksi Data

Data klinis pasien yang bersumber dari rekam medik diperiksa dan diseleksi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, kemudian dikumpulkan dan disatukan sesuai kelompok data

masing-masing. Data rekam medik pasien diakses setelah mengajukan perizininan kepada Poliklinik *Voluntary Counseling and Testing* (VCT) Kanca Sehati di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data rekam medik diperoleh dari mulai tahun 2017 sampai dengan 2019.

3.8.2 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan setelah semua data terkumpul. Data yang diperoleh selanjutnya akan diolah menggunakan *software* pengolah data secara statistik melalui beberapa tahapan :

- a. *Coding* yaitu tahapan untuk mengelompokkan kategori data yang diperoleh sesuai hasil ukur yang telah ditentukan. Data yang sesuai selanjutnya diberi kode angka sesuai kategori yang telah ditentukan untuk memudahkan tabulasi dan analisa data sesuai kode dalam tabel definisi operasional variabel;
- b. *Data entry* yaitu tahapan untuk memasukkan data yang telah dikategorikan ke dalam *software* pengolah data di komputer;
- c. Verifikasi data yaitu tahapan melakukan pemeriksaan data yang terdapat dalam komputer;
- d. Perolehan hasil pengolahan data di komputer yang selanjutnya akan dilakukan analisis data.

3.8.3 Analisis Data

Analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program *software* uji statistik dimana akan dilakukan dua macam analisa data, yaitu analisa univariat dan analisa bivariat:

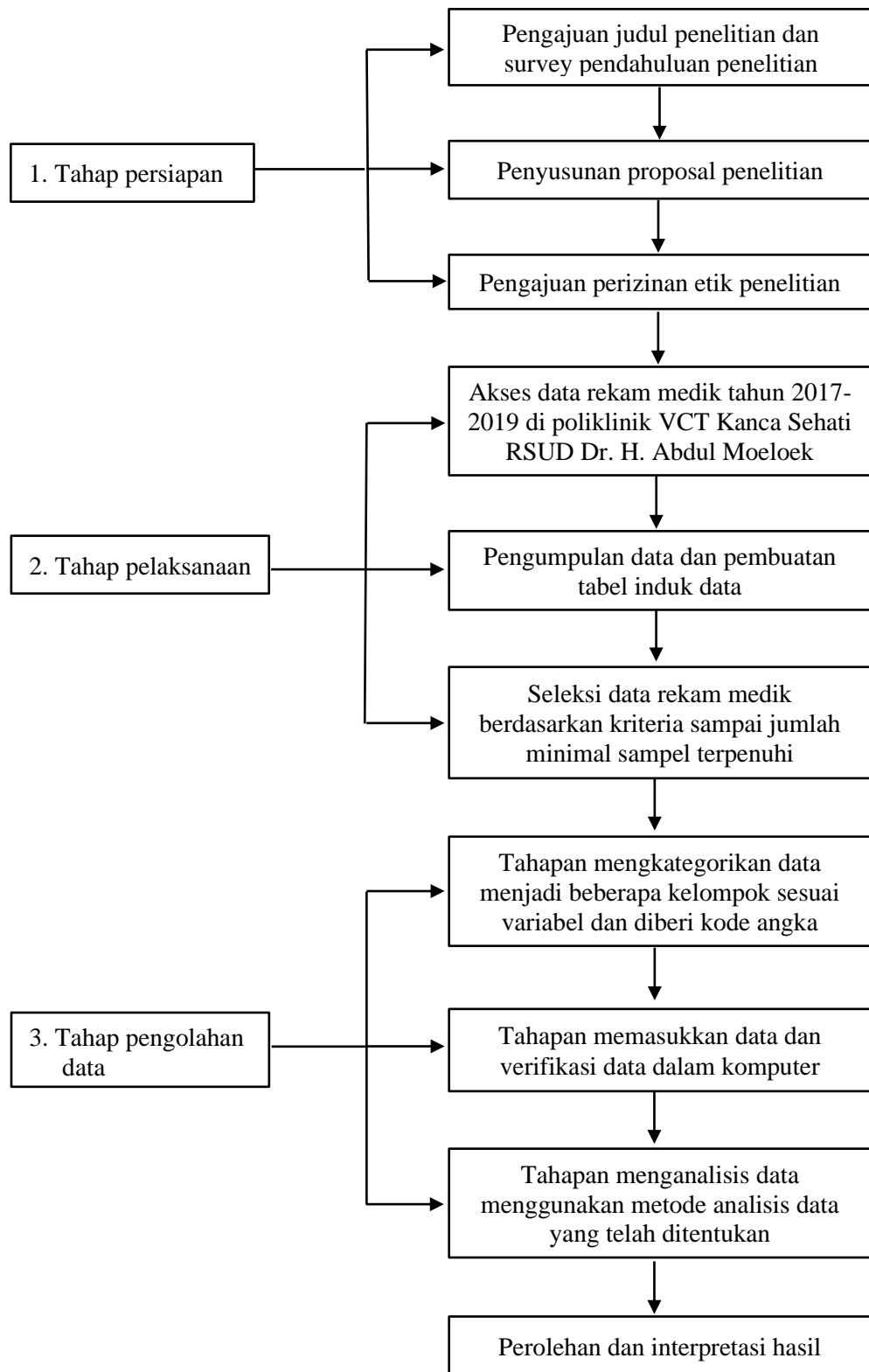
a. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi variabel bebas dan variabel terikat. Analisis univariat pada penelitian ini akan menentukan distribusi pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV, dan distribusi kondiloma akuminata pada pasien yang terdiagnosis HIV reaktif.

b. Analisis Bivariat

Analisa bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan desain penelitian ini yaitu uji komparatif kategorik tidak berpasangan tabel B x 2. Metode tersebut dipilih berdasarkan tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui perbedaan kejadian KA pada pasien HIV berdasarkan derajat infeksi HIV. Berdasarkan uji komparatif kategorik tidak berpasangan tabel B x 2, maka uji analisis yang tepat adalah *Chi-squared* dan dilanjutkan dengan *post hoc* karena tujuannya adalah membandingkan proporsi. Apabila syarat *Chi-square* tidak terpenuhi, maka alternatif yang digunakan yaitu penggabungan sel atau dapat pula digunakan uji Mann-Whitney. Adapun syarat *Chi-square* yaitu sel yang memiliki nilai *expected* kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel (Dahlan, 2014).

3.9 Alur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang telah dijelaskan, maka dapat diambil kesimpulan yaitu sebagai berikut :

1. Terdapat perbedaan yang bermakna kejadian kondiloma akuminata (KA) pada pasien HIV berdasarkan stadium klinis infeksi HIV di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada Tahun 2017-2019;
2. Penderita KA pada HIV terbanyak terjadi pada HIV stadium lanjut yaitu stadium III dan IV.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya yang bersumber dari data primer, dan menggunakan desain penelitian observasional retrospektif atau prospektif untuk mencari hubungan dan faktor risiko KA pada HIV.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan oleh institusi terkait sebagai dasar informasi untuk komunikasi, informasi, dan edukasi yang efektif untuk penderita HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2016. Basic immunology functions and disorders of the immune system. Edisi ke-5. Missouri: Elsevier.
- Arts EJ, Hazuda DJ. 2012. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2:1–23.
- Androphy, Kirnbauer. 2012. HPV infection. Dalam : Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill Companies.
- Anwar Y, Nugroho SA, Tantri ND. 2018. Karakteristik sosiodemografi, klinis, dan pola terapi antiretroviral pasien HIV/AIDS di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso periode Januari-Juni 2016. Jurnal Farmasi Indonesia. 15(1):72-89.
- Aptriani R, Fridayenti, Barus A. 2014. Gambaran jumlah CD4 pada pasien HIV/AIDS di klinik VCT RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013. JOM FK. 1(2):1-12.
- Ashrafi GH, Salman NA. 2016. Pathogenesis of human papillomavirus : immunological responses to HPV infection. Intechopen. 243–53.
- Brendle SA, Bywaters SM, Christensen ND. 2014. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. Curr Probl Dermatol. 45(1872):47–57.
- Buttò S, Suligo B, Fanales-belasio E. 2010. Laboratory diagnostics for HIV infection. Ann Ist Super Santa. 46(1):24–33.
- Camargo CC, Tasca KI, Mendes MB, Miot HA, Souza LR. 2014. Prevalence of anogenital warts in men with HIV/AIDS and associated factors. The Open AIDS Journal. 8(1):25–30.
- CDC. 2015. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2015. Morbidity and mortality weekly report June 2015. Atlanta: Center for Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services.
- Chang GJ, Welton ML. 2004. Human papillomavirus, condylomata acuminata, and anal neoplasia. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 17(4):221–230.

- Dahlan MS. 2009. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto.
- Dahlan MS. 2014. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta : Epidemiologi Indonesia.
- Dahlan MS. 2016. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-4. Jakarta : Epidemiologi Indonesia.
- Denny LA, Franceschi S, Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. 2012. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 30(suppl 5):F168–F174.
- Dhumale SB, Sharma S, Gulbake A. 2017. Anogenital warts and HIV status: A clinical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11(1): WC01-WC04.
- Effendi A, Silvia E, Hernisa MP. 2017. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kondiloma akuminata di poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2016. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*. 4(1):8-11.
- Estri SATS. 2007. Pemilihan terapi pada kutil genital. *Mutiara Medika*. 7(2):134–142.
- Fettig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE, Branch SI, Branch T. 2016. Global epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am*. 28(3):323–337.
- Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu, MI, Matei C, *et al*. 2018. New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: The role of chronic inflammation and oxidative stress. *Journal of Immunology Research*.
- Kambu Y. 2012. Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi tindakan pencegahan penularan HIV oleh ODHA di Sorong [tesis]. Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia.
- Kamilah EM dan Hastono SP. 2014. Hubungan karakteristik pasien, perilaku berisiko dan infeksi menular seksual dengan kejadian HIV/AIDS di Klinik VCT Puskesmas Cikarang Kecamatan Cikarang Utara Kabupaten Bekasi Tahun 2013. *Jurnal FKM UI*. 1-20.
- Kapila A, Chaudhary S, Sharma RB, Vashist H, Gupta A. 2016. A review on : HIV AIDS. *Indian J Pharm Biol Res*. 4(3):69–73.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi ke-12. Editor Ricky Soeharsono. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Kemenkes RI. 2014. Pedoman pelaksanaan pencegahan penularan infeksi HIV dan sifilis dari ibu ke anak bagi tenaga kesehatan. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kemenkes RI. 2015. Peraturan menteri kesehatan RI nomor 87 Tahun 2014 tentang pedoman pengobatan antiretroviral. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kemenkes RI. 2018. Situasi umum HIV/AIDS dan tes HIV. Jakarta : Pusat Data dan Informasi Kemenkes Republik Indonesia
- Kirchhoff F. 2013. HIV life cycle : overview. New York : Springer Science Business Media.
- Laksana ASD, Lestari DWD. 2010. Faktor-Faktor Risiko Penularan HIV/AIDS pada Laki-Laki dengan Orientasi Seks Heteroseksual dan Homoseksual di Purwokerto. *Mandala of Health*. 4(2): 113-123.
- Léonard B, Kridelka F, Delbecq K, Goffin F, Demoulin S, Doyen J, Delvenne P. 2014. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Research International*. 2014:1–11.
- Lissouba P, Van De Perre P, Auvert B. 2013. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: A systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*. 89(5):350–356.
- Maartens G, Celum C, Lewin SR, Town C, Africa S. 2014. Seminar HIV infection : epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*. 384:258–71.
- Moreira ED, Giuliano AR, Palefsky J, Flores CA, Goldstone S, Ferris D, *et al*. 2014. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *Journal of Infectious Diseases*. 210(2):192–9.
- Nandasari F, Hendrati LY. 2015. Identifikasi Perilaku Seksual dan Kejadian HIV (Human Immunodeficiency Virus) pada Sopir Angkutan Umum di Kabupaten Sidoarjo. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3(1): 377-386.
- Obiri-Yeboah D, Akakpo PK, Mutocheluh M, Adjei-Danso E, Allornuvor G, Amoako-Sakyi D, Adu-Sarkodie Y and Mayaud P. 2017. Epidemiology of cervical human papillomavirus (HPV) infection and squamous intraepithelial lesions (SIL) among a cohort of HIV infected and uninfected Ghanaian women. *BMC Cancer*. 17:688.
- Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. 2013. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 13:39.

- Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. 2019. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 19(4):272-82.
- Rastogi S, Agrahari S, Ganga S, Hospital R, Singh UP, Verma A. 2011. Clinical stages of HIV. *Biolixir*. 1:29-31.
- Ryan TP. 2013. *Sample size determination and power*. John Wiley and Sons.
- Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, Aquilina C, Ortonne JP, Dupin N, Mougin C. 2009. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: An open-label, noncomparative study. *British Journal of Dermatology*. 161(4):904–9.
- Saktina PU dan Satriyasa BK. 2017. Karakteristik penderita AIDS dan infeksi oportunistik di RSUP Sanglah Denpasar Periode Juli 2013 sampai Juni 2014. *E-Jurnal Medika*. 6(3):1-6.
- Stanley MA, Sterling JC. 2014. Host responses to infection with human papillomavirus. *Current Problems in Dermatology*. 45:58–74.
- Suyanto FC, Rusyati LMM, Indira IE. 2019. Karakteristik pasien *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) dengan kandidiasis orofaring di VCT RSUP Sanglah Bali Periode September 2015-September 2016. *E-Jurnal Medika*. 8(4):1-10.
- Vela, S, Videla S, Ornelas A, Revollo B, Clotet B, Sirera G, *et al.* 2018. Effectiveness of physically ablative and pharmacological treatments for anal condyloma in HIV-infected men. *PLoS ONE*. 13(8):1–11.
- Vet JNI, de Boer MA, van den Akker BEWM, Siregar B, Lisnawati, Budiningsih S, *et al.* 2008. Prevalence of human papillomavirus in Indonesia: A population based study in three regions. *British Journal of Cancer*. 99(1):214-8.
- Weinberg JL, Kovarik CL. 2010. The WHO clinical staging system for HIV/AIDS. *American Medical Association Journal of Ethics*. 12(3):202–6.
- Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. 2015. *Lippincott illustrated reviews pharmacology*. 6th edition. Philadelphia : Wolters Kluwer.
- WHO. 2005. *Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance*. Geneva : World Health Organization.
- Williamson AL. 2015. The Interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa. *Journal of Clinical Medicine*. 4(4):579–92.

- Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y, *et al.* 2008. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sexually Transmitted Infections*. 84(3):161–6.
- Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. 2012. Genital warts a comprehensive review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 5(6):25–36.
- Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. 2014. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 4:54-67
- Yusri A. 2013. Karakteristik penderita AIDS dan infeksi oportunistik di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) H. Adam Malik Medan tahun 2012. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatra Utara.