

Manajemen HIV/AIDS

Terkini, Komprehensif, dan Multidisiplin

Editor:

Afif Nurul Hidayati
Alfian Nur Rosyid
Cahyo Wibisono Nugroho
Tri Pudy Asmarawati
Azril Okta Ardhiansyah
Arief Bakhtiar
Muhammad Amin
Nasronudin



Airlangga
University
Press

Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

**MANAJEMEN HIV/AIDS
Terkini, Komprehensif, dan Multidisiplin**

Editor: Afif Nurul Hidayati, dkk.

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Manajemen HIV/AIDS: Terkini, Komprehensif, dan
Multidisiplin/Editor: Afif Nurul Hidayati, dkk. --
Surabaya: Airlangga University Press, 2019.
xxviii, 877 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-099-4

1. HIV - AIDS. I. Judul.

616.979 2

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 828.2/04.19

Layout: Djaiful

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)
(OC 002/01.19/AUP-B5E)

Cetakan pertama — 2019

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Bab 19	PERAWATAN LUKA PADA HIV	293
	<i>Indri Lakhsmi Putri</i>	
Bab 20	AIDS DAN BEDAH SARAF: MANIFESTASI NEUROLOGIS, DIAGNOSTIK, DAN GAMBARAN RADIOLOGIS PADA PENYAKIT AIDS DI SISTEM SARAF PUSAT	312
	<i>Tedy Apriawan, Heri Subianto</i>	
Bab 21	ASPEK UROLOGI HIV DAN AIDS	320
	<i>Fikri Rizaldi, M. Ayodya Soebadi</i>	

Bagian 4

MANAJEMEN HIV/AIDS DI BIDANG DERMATOLOGI DAN VENERELOGI

Bab 22	INFEKSI OPORTUNISTIS PARASIT DAN BAKTERI DI KULIT PADA HIV/AIDS	335
	<i>Novianti Rizky Reza</i>	
Bab 23	INFEKSI OPORTUNISTIS VIRUS DI KULIT PADA PASIEH HIV/AIDS.....	349
	<i>Afif Nurul Hidayati, Astindari</i>	
Bab 24	INFEKSI OPORTUNISTIS JAMUR DI KULIT PADA HIV/AIDS	381
	<i>Medhi Denisa Alinda</i>	
Bab 25	DERMATOSIS NONINFEKSI PADA HIV/AIDS	437
	<i>Medhi Denisa Alinda</i>	
Bab 26	KEGANASAN OPORTUNISTIS KULIT PADA HIV/AIDS.....	480
	<i>Afif Nurul Hidayati, Maylita Sari</i>	
Bab 27	INFEKSI MENULAR SEKSUAL PADA HIV/AIDS: SIFILIS, HERPES SIMPLEKS GENITALIS, DAN KONDILOMA AKUMINATA.....	492
	<i>Afif Nurul Hidayati</i>	

Bagian 5

MANAJEMEN HIV/AIDS DI BIDANG PARU

Bab 28	TUBERKULOSIS DAN HIV	537
	<i>Alfian Nur Rosyid, Arina Dery Puspitasari, Prastuti Astawulaningrum, Resti Yudhawati, Tutik Kusmiati, Soedarsono</i>	
Bab 29	HIV, ASMA DAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK..	552
	<i>Muhammad Amin</i>	

Bab 27

INFEKSI MENULAR SEKSUAL PADA HIV/AIDS: SIFILIS, HERPES SIMPLEKS GENITALIS, DAN KONDILOMA AKUMINATA

Afif Nurul Hidayati

Kelompok Staf Medis/Departemen/Staf Medis Fungsional Dermatologi dan Venereologi
Rumah Sakit Universitas Airlangga
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Infeksi Menular Seksual (IMS) merupakan infeksi yang ditularkan melalui hubungan seksual. Jenis IMS banyak sekali, baik yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur atau parasit. IMS merupakan kofaktor infeksi *Human Immunodeficiency Syndrome* (HIV), demikian juga sebaliknya infeksi HIV juga merupakan kofaktor IMS. Pasien IMS yang koinfeksi HIV biasanya memberikan gambaran klinis yang tidak khas, lebih luas, lebih berat dibandingkan pasien IMS non-HIV, juga sering rekuren dan memerlukan terapi lebih lama atau lebih agresif. IMS yang termasuk paling sering sebagai koinfeksi dengan HIV dan dapat memiliki manifestasi klinis, penatalaksanaan, dan/atau hal yang berbeda jika IMS disertai dengan infeksi HIV/AIDS dibandingkan dengan pasien IMS non-HIV/AIDS antara lain Sifilis, Herpes Simpleks, dan Kondiloma akuminata.

Kata kunci: infeksi menular seksual, *Human immunodeficiency virus*, koinfeksi, sifilis, herpes simpleks, kondiloma akuminata.

Abstract

Sexually Transmitted Infections (STIs) are infections that are transmitted through sexual intercourse. There are many types of STIs that caused by bacteria, viruses, fungi or parasites. STI is a cofactor of Human Immunodeficiency Syndrome (HIV) infection, and conversely HIV infection is also as a cofactor of STIs. STI patients who are co-infected with HIV usually provide non-specific, greater, more severe clinical manifestations than non-HIV patients, are also often recurrent and require longer or more aggressive

treatment. STIs that are most often co-infected with HIV and have different clinical manifestations, management, and/or different manner if STIs are accompanied by HIV/AIDS infection compared to non-HIV/AIDS of STI patients including syphilis, herpes simplex, and condyloma acuminata.

Keywords: sexually transmitted infections, Human Immunodeficiency Virus, co-infection, syphilis, herpes simplex, condyloma acuminata.

PENDAHULUAN

Infeksi Menular Seksual (IMS) merupakan infeksi yang ditularkan melalui hubungan seksual. Jenis IMS banyak, baik yang disebabkan oleh bakteri, virus, jamur atau parasit. Namun, karena beberapa keterbatasan, di buku ini hanya akan dibahas IMS yang termasuk paling sering sebagai koinfeksi dengan HIV dan dapat memiliki manifestasi klinis, penatalaksanaan, dan/atau hal yang berbeda jika IMS disertai dengan infeksi HIV/AIDS dibandingkan dengan pasien IMS non-HIV/AIDS, sehingga IMS yang dibahas terbatas sebagai berikut:

1. Infeksi Menular Seksual karena Bakteri
 - a. Sifilis;
2. Infeksi Menular Seksual karena Virus
 - a. Herpes Simpleks; dan
 - b. Kondiloma acuminata.

SIFILIS PADA PASIEN HIV/AIDS

Definisi

Sifilis merupakan salah satu penyakit IMS yang disebabkan oleh *Treponema pallidum sp. pallidum* yang bersifat sistemik dan menarik karena jika tidak diterapi dengan baik akan berkembang menjadi beberapa stadium yaitu stadium primer, sekunder, tersier, yang di antara terdapat stadium laten. Jika sifilis koinfeksi dengan HIV bisa memberikan gambaran klinis, laboratorium, dan perjalanan penyakit yang agak berbeda dengan pasien sifilis tanpa disertai infeksi HIV (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Epidemiologi

Survei Terpadu Biologis dan Perilaku Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011 menunjukkan bahwa prevalensi sifilis sebesar 6%, sifilis pada waria 25%, sifilis pada wanita pekerja seksual (PSK) sebesar 25%, sifilis pada lelaki berhubungan seks dengan lelaki (LSL) sebesar 9%, sifilis pada narapidana 5%, sifilis pada pengguna narkotika, psikotropika, dan zat adiktif suntik sebesar 2% (STBP, 2011).

Prevalensi sifilis pada pasien HIV sebesar 9,8%, lebih besar dibandingkan pasien HIV negatif (Eticha *et al.*, 2013). Prevalensi sifilis koinfeksi dengan HIV bervariasi dari populasi yang diteliti, yaitu sebesar 14,2% di klinik IMS dan 3,1% di klinik non-IMS (Griemberg *et al.*, 2006). Prevalensi sifilis koinfeksi dengan HIV meningkat di kalangan lelaki berhubungan seksual dengan lelaki (LSL) (Phipps *et al.*, 2009).

Etiologi

Sifilis merupakan Infeksi Menular Seksual (IMS) yang disebabkan oleh *Treponema pallidum subspecies pallidum* (*T. pallidum sp. pallidum*), yang merupakan bakteri berbentuk spiral dengan 8-12 lilitan, panjang 4-10 um, lebar 0,25 um, motil. Manusia merupakan pejamu satu-satunya *T. pallidum* (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Patogenesis

Sifilis ditularkan terutama melalui hubungan seksual kecuali sifilis kongenital yang terjadi pada bayi yang ditularkan transplasental dari ibu hamil yang terinfeksi sifilis (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008). Selama berhubungan seksual *T. pallidum* dapat ditularkan melalui kontak langsung melalui kulit atau mukosa baik vagina, anus, atau orogenital. Penularan nonseksual dapat terjadi melalui pemakaian bersama jarum suntik di antara pengguna narkoba suntik, transfusi darah, dan kecelakaan pada petugas laboratorium dan petugas kesehatan (Romawi *et al.*, 2018). Setelah inokulasi, *T. pallidum* melekat di sel pejamu termasuk epitel, matriks ekstraselular, dan serum. *T. pallidum* cepat menginvasi aliran darah dan dapat menembus *blood-brain barrier* dan *placental barrier* untuk menginfeksi banyak jaringan dan organ, sehingga menyebabkan manifestasi klinis

sifilis dapat ke seluruh tubuh. *T. pallidum* juga menginfiltrasi limfosit, makrofag, dan sel plasma. Sel T CD4+ dominan di *chancre* (ulkus durum), sel CD8+ dominan di lesi sifilis sekunder. Respons humoral memulai produksi antibodi IgM sekitar 2 minggu setelah pajanan, kemudian diikuti IgG setelah 2 minggu kemudian (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

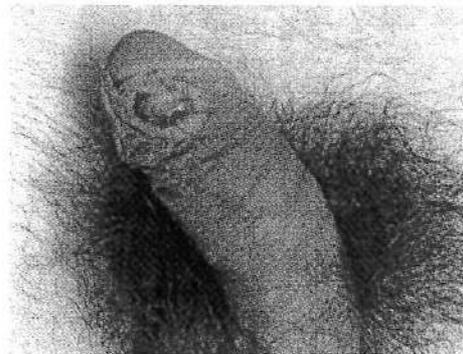
Manifestasi Klinis

Masa inkubasi sifilis 10-90 hari (rata-rata 3 minggu). Manifestasi klinis sifilis dibagi menjadi:

- a. sifilis primer;
- b. sifilis sekunder;
- c. sifilis laten; dan
- d. sifilis tersier.

Sifilis Primer

Di tempat inokulasi, muncul *chancre* yang diawali dengan makula merah kehitaman yang berkembang menjadi papul kemudian menjadi ulkus bulat atau lonjong yang disebut juga *Hunterian chancre* atau ulkus durum (*hard ulcer*), diameter ulkus mulai 0,5 milimeter sampai 2 cm, batas tegas, tepi meninggi, dan tidak rata (indurasi). Lokasi ulkus durum pada laki-laki di glan, sulkus koronarius, prepusium. Lokasi ulkus durum pada wanita di serviks, labia mayor, labia minor, *fourchette*, dan uretra. Ulkus durum bisa terjadi di ekstragenital, misalnya rongga mulut dan perianal.



Gambar 27.1 Ulkus durum pada pasien imunokompeten (Sumber: dokumentasi pribadi).

Ulkus durum menyembuh dalam waktu 3-6 minggu tanpa pengobatan dan 1-2 minggu dengan pengobatan. Sekitar 60-70% sifilis primer disertai pembesaran kelenjar limfa regional (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Sifilis Sekunder

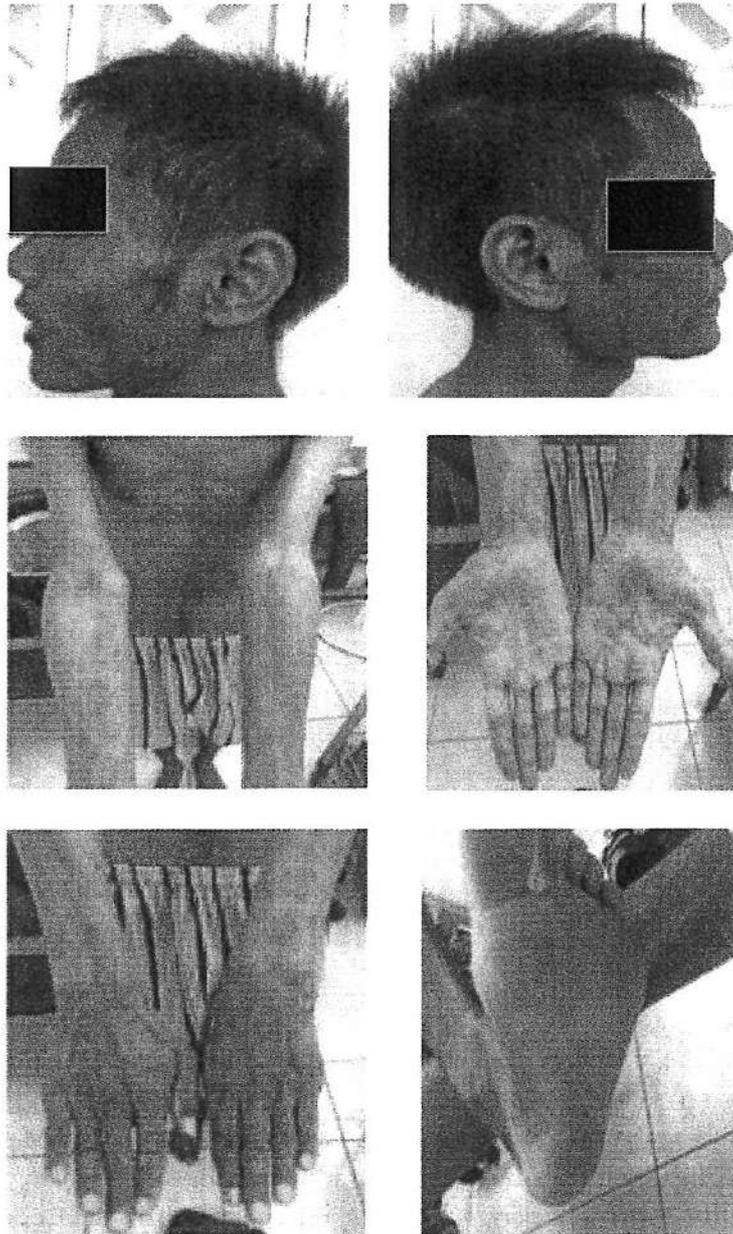
Sifilis sekunder merupakan stadium sifilis yang ditandai dengan lesi mukokutaneus lokal maupun difus, sering disertai limfadenopati generalisata. Ulkus durum mungkin bisa masih tampak. Lesi sifilis sekunder disebut *syphilids*, atau jika mengenai kulit disebut *syphilo-derms*, muncul dalam waktu 3-12 minggu setelah ulkus durum tampak (sampai 6 bulan setelah pajanan). Manifestasi ulkus durum dan sifilis sekunder secara bersamaan sering terjadi pada pasien HIV (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Manifestasi sifilis sekunder berupa makula eritematosa (roseola sifilitika); makulopapular dengan manifestasi papul, papuloskuamosa, dan likenoid; papuloskuamosa bulat (*Biette's collarette*); lesi menyerupai dermatitis seboroik di sekitar garis batas rambut di dahi yang disebut *Crown of Venus* atau *corona veneris*; lesi eritematosa atau berwarna seperti tembaga, berbentuk bulat dengan batas tegas kadang berbentuk anular di telapak tangan dan telapak kaki; *moth-eaten alopecia* (*patchy alopecia*); rambut alis bagian sepertiga lateral menipis; papul dan plak anular di sekitar mulut dan hidung, penis dan skrotum; *mucous patches* berwarna putih kekuningan disertai erosi di lidah, mukosa oral, sudut mulut; kondiloma lata (papul atau plak datar, basah, batas tegas; atau papul atau plak yang mengalami erosi atau maserasi di area intertriginosa, biasanya di lipatan labia dan perianal. Bisa terjadi onikolisis, *Beau's lines*, dan onikomadesis; plantar keratoderma (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

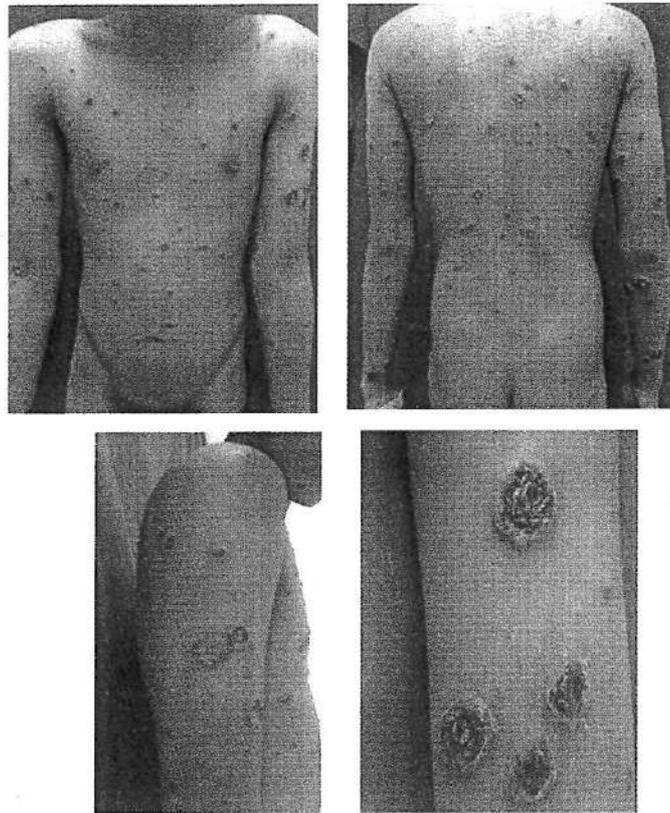
Sifilis Laten

Sifilis sekunder berlanjut menjadi stadium asimtomatis tanpa disertai gejala klinis, dengan seroreaktivitas. Sifilis laten dibagi menjadi tiga kategori, yaitu *early latent*, *late latent*, dan sifilis laten tanpa diketahui waktunya (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Sifilis Tertier

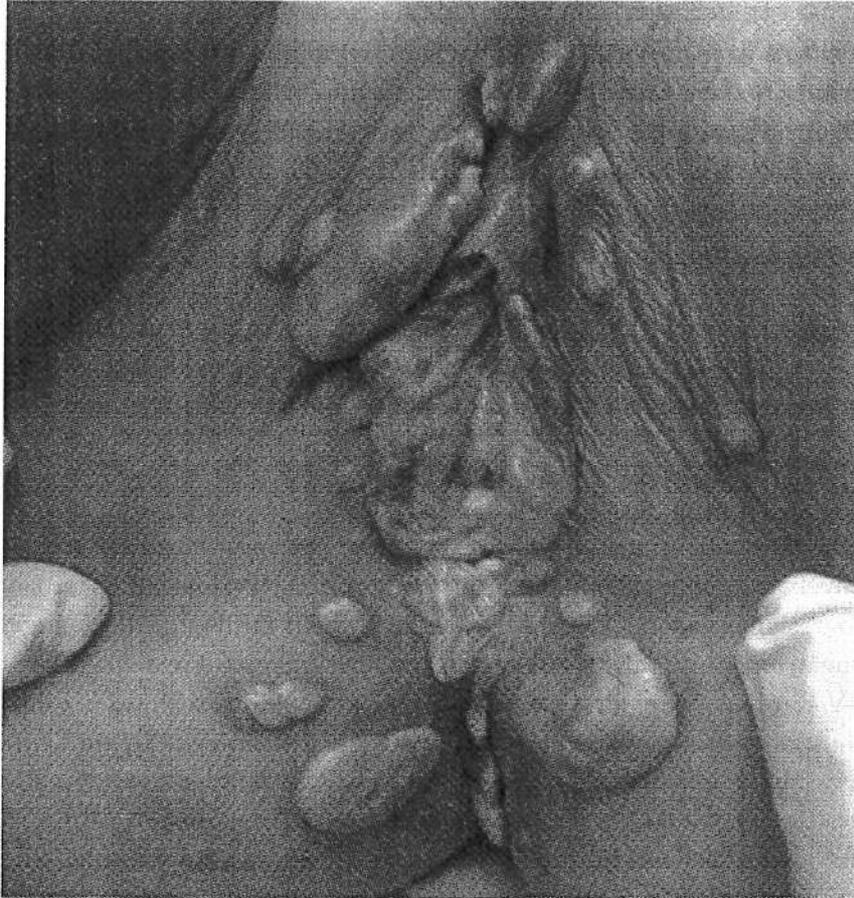


Gambar 27.2 Sifilis sekunder pada pasien AIDS. Tampak bercak makulopapular di seluruh tubuh (Sumber: pasien UPIPI RSUD Dr Soetomo Surabaya. Dikutip dari Rahadiyanti dan Damayanti, 2018.).



Gambar 27.3 Sifilis sekunder tipe lues maligna. (Sumber: Koleksi foto Divisi IMS Dep. IKKK RSHS-Unpad. Dikutip sesuai aslinya dari: Romawi, Djayakusumah, dan Achdiat (2018)).

Sifilis laten merupakan *late syphilis* dengan manifestasi klinis selain neurosifilis (*late benign syphilis* dan sifilis kardiovaskular) yang ditandai dengan lesi beradang sistem kardiovaskular, kulit, tulang, dan jaringan lain, dengan hasil laboratorium konsisten dengan sifilis. Meskipun neurosifilis dapat terjadi di semua stadium sifilis, tetapi sering terjadi pada sifilis tertier. *Late benign syphilis* merupakan sifilis sekunder yang tidak melibatkan kardiovaskular dan sistem saraf. Gejala khas *late benign syphilis* adalah gumma, yaitu lesi nodular atau plak granulomatosa dengan nekrosis sentral, mengenai kulit dan mukosa, tidak nyeri, berwarna merah muda sampai merah tua, diameter antara beberapa millimeter sampai



Gambar 27.4 Kondiloma lata pada pasien HIV. (Sumber: Koleksi foto Divisi IMS Dep. IKKK RSHS-Unpad. Dikutip sesuai aslinya dari Romawi, Djayakusumah, dan Achdiat (2018)).

sentimeter. Gumma bisa berkembang menjadi lesi ulseratif atau lesi yang destruktif (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Neurosifilis

Neurosifilis merupakan infeksi *T. pallidum* di sistem saraf pusat. *Early symptomatic neurosyphilis* mempunyai manifestasi berupa meningitis dengan gejala meningismus, demam, atau ketidaknormalan nervus II, III, IV, VI, VII, dan VIII, atau meningovaskulitis dengan gejala meningitis

dengan stroke. Dapat terjadi uveitis dan sensorineural *hearing loss*. *Early symptomatic neurosyphilis* jarang terjadi, tetapi pada pasien HIV terjadi sekitar 2%. *Late neurosyphilis* memeberikan gejala paresis generalisata, demensia paralitika, dan tabes dorsalis (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Sifilis Dan Infeksi HIV

Interaksi sifilis dan HIV kompleks. Pada stadium sifilis primer, pasien HIV dengan sifilis sering menderita ulkus durum >1 dengan ukuran yang lebih besar dan dalam. Pada stadium sifilis sekunder, pada pasien HIV dengan sifilis seringkali masih didapatkan ulkus durum. Gejala sifilis yang tidak khas dan lebih berat seringkali didapatkan pada pasien HIV koinfeksi dengan sifilis (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Sifilis sering terjadi pada pasien HIV saat terjadi peningkatan *viral load* dan penurunan sel T CD4+. Hal tersebut yang mungkin menjadi penyebab terjadinya koinfeksi sifilis pada pasien HIV. Efek sifilis terhadap progresivitas dan mortalitas AIDS belum terbukti. Sifilis juga dihubungkan dengan terjadinya infeksi HIV. Semua pasien sifilis sebaiknya dilakukan tes HIV. Kerusakan epidermis atau mukosa karena ulkus sifilis, dan migrasi sel inflamasi ke area lesi merupakan target HIV sehingga memudahkan terjadinya koinfeksi. Faktor perilaku juga berkontribusi terhadap risiko terjadinya koinfeksi. Semua pasien HIV perlu dilakukan tes untuk sifilis, dan perlu diulang setiap tahun atau lebih sering sesuai indikasi (misalnya LSL, wanita hamil). Infeksi HIV juga dihubungkan dengan terjadinya reinfeksi sifilis (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Karena efeknya terhadap sistem imun, infeksi HIV diduga meningkatkan risiko terjadinya neurosifilis, berdasarkan bukti bahwa ditemukannya hubungan antara abnormalitas cairan serebrospinal dengan penyakit HIV yang lanjut dan kegagalan untuk menjadi normal tes VDRL pada cairan serebrospinal pada pasien HIV, terutama pada pasien dengan CD4 rendah. Selain itu, pasien HIV dengan sifilis dapat mengalami *neurorelapse*, yaitu perkembangan menjadi neurosifilis setelah terapi sifilis primer, sekunder, atau *aerly latent syphilis* dan terjadi penurunan titer nontreponemal yang konsisten dengan kesembuhan (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Infeksi HIV kadang menyebabkan komplikasi terhadap pemeriksaan diagnosis serologis sifilis dan tindak lanjut pengobatan, karena seringkali ditemukan respons serologis yang tidak seharusnya pada pasien HIV koinfeksi dengan sifilis. Tes serologis negatif palsu akibat *prozone phenomenon* dan seronegatif pernah dilaporkan. Selain itu, reaksi serofast (hasil tes nontreponemal reaktif menetap meskipun telah mendapatkan terapi yang adekuat) dapat terjadi pada 40% pasien. Jika sifilis dicurigai secara klinis tetapi serologis nonreaktif, biopsi kulit dapat menunjang diagnosis, juga mikroskop lapangan gelap atau *polymerase chain reaction* (PCR) (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Terapi sifilis tidak tergantung status HIV pasien, karena data (walaupun terbatas) menunjukkan bahwa keluaran tidak membaik dengan terapi yang lebih intensif atau lebih panjang. Titer mungkin menurun secara perlahan pada pasien HIV. Pasien HOV memerlukan tindak lanjut yang lebih sering dibandingkan pasien non-HIV (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan diagnostik sifilis ditentukan oleh gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi *T. pallidum* baik langsung atau tidak langsung. Artinya, pada kasus yang secara klinis kecurigaan terhadap sifilis besar, klinisi sebaiknya tidak menunggu hasil laboratorium untuk memberikan terapi yang adekuat (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Pemeriksaan penunjang sifilis meliputi (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008):

1. Deteksi *T. pallidum*
 - a. Mikroskop lapangan gelap
Mikroskop lapangan gelap merupakan pemeriksaan diagnostik pilihan untuk ulkus durum, lesi basah sifilis sekunder (kondiloma lata dan *mucous patch*), dan *discharge* dari rhinitis pada sifilis kongenital.
 - b. *Direct fluorescence antibody test*

Pemeriksaan terhadap eksudat dari lesi yang dilabel dengan fluoresen anti-*T. pallidum* immunoglobulin. Sensitifitas tes sebesar 73-100%.

c. *Molecular test*

Tes ini lebih banyak digunakan pada penelitian untuk mendeteksi *T. pallidum* dari lesi pasien sifilis.

2. Pemeriksaan Histopatologis

Pemeriksaan histopatologis tidak penting untuk diagnostik sifilis jika pemeriksaan klinis, tes serologis, mikroskop lapangan gelap sudah cukup untuk mendiagnosis. Jika kasus meragukan, pemeriksaan histopatologis bisa membantu (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Pemeriksaan histopatologis sifilis primer dari tepi ulkus durum, epidermis menunjukkan perubahan mirip sifilis sekunder. Papila dermis edema dan terdapat infiltrasi limfosit terutama sel T CD4+, histiosit, sel plasma, dan neutrofil di perivaskular dan interstitial. *T. pallidum* dapat terlihat di tautan dermal-epidermal dan di sekitar pembuluh darah, menggunakan pengecatan Levaditis atau Warthin-Starry atau imunofluoresen (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Pemeriksaan sifilis sekunder menunjukkan di epidermis terdapat hiperplasia psoriasiform, eksosistosis limfosit, pustulasi spongiformis, dan parakeratosis. Di dermis terdapat edema papilla dermis dan infiltrat limfosit dan/atau histiosit di perivaskular dan/atau periadnexa, granulomatosa, dan sel plasma. *T. pallidum* dapat terlihat di epidermis dan kadang di sekitar pembuluh darah dermis (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

Pemeriksaan sifilis tersier dari lesi gumma tampak granuloma dengan nekrosis sentral. Arthritis obliteran dan infiltrate sel plasma angiosentris di pembuluh darah dermis, disertai pulau-pulau sel epiteloid, *multinucleated giant cells*, limfosit, dan sel plasma (Katz, 2012; Sparling *et al.*, 2008).

3. Pemeriksaan Serologis

Serologic Test for Syphilis (STS) terdiri dari:

a. Nontreponemal

Tabel 27.1 Terapi Sifilis

Stadium	Alternatif		
	Terapi	Tidak Hamil	Alergi penisilin Hamil dan alergi penisilin
<ul style="list-style-type: none"> • Sifilis primer • Sifilis sekunder • Sifilis laten dini 	Benzatin benzilpenisilin 2,4 juta IU, IM, dosis tunggal [Ib;A]	<ul style="list-style-type: none"> • Prokain benzilpenisilin 0,6 juta IU/ hari, IM, selama 10-14 hari [Ib;B] • Seftriakson 1-2 gram/hari, IM/IV, selama 10 hari • Doksisisiklin 2x100 mg PO, selama 14 hari [III;B] • Azitromisin 2 gram, PO, dosis tunggal [I;B] 	<ul style="list-style-type: none"> • Doksisisiklin 2x100 mg PO, 30 hari, selama 14 hari [III;B] • Azitromisin 2 gram, PO, dosis tunggal [I;B]

Stadium	Terapi	Alternatif		
		Tidak Hamil	Alergi penisilin	Hamil dan alergi penisilin
<ul style="list-style-type: none"> • Neurosifilis • Sifilis okuler 	<p>Aqueous crystalline penicillin G 18-24 juta IU/hari, IV, selama 10-14 hari [III;B]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prokain penisilin G 2,4 juta IU, IM, satu kali sehari DITAMBAH probenecid 500 mg, PO, 4 kali sehari selama 10-14 hari [II;B] • Seftriakson 1-2 gr, IV atau IM, 1x/hari selama 10-14 hari [III;B] • Doksisisiklin 2x100 mg PO, 28 hari [II;B] 	<p>Desensitisasi</p>	<p>Desensitisasi</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Guma • Kardiovaskuler sifilis 	<p>Benzatin benzilpenisilin 2,4 juta IU, IM, 3 dosis, interval 1 minggu [III;B]</p>	<p>Doksisisiklin 2x100 mg PO, 21-28 hari</p>	<p>Desensitisasi</p>	<p>Desensitisasi</p>

Sumber: Katz (2012); Sparling et al. (2008); Romawi et al. (2018)

- Mendeteksi antibodi IgG dan IgM *T. pallidum*
- b. Treponemal
 - Mendeteksi antibodi *T. pallidum*

Penatalaksanaan

Terapi sifilis pada pasien HIV positif maupun HIV negatif tidak berbeda, seperti tampak pada Tabel 271.

Kesimpulan

Gejala sifilis yang tidak khas dan lebih berat seringkali didapatkan pada pasien HIV koinfeksi dengan sifilis. Semua pasien sifilis sebaiknya dilakukan tes HIV demikian juga sebaliknya semua pasien HIV perlu dilakukan tes untuk sifilis, dan perlu diulang setiap tahun atau lebih sering sesuai indikasi. Infeksi HIV juga dihubungkan dengan terjadinya reinfeksi sifilis. Infeksi HIV diduga meningkatkan risiko terjadinya neurosifilis. Infeksi HIV kadang menyebabkan pemeriksaan serologis yang tidak seharusnya seperti pasien sifilis tanpa koinfeksi dengan HIV. Terapi sifilis pada pasien HIV positif maupun HIV negatif tidak berbeda, tetapi pemantauan pasca terapi diperlukan yang lebih sering dan ketat pada pasien sifilis koinfeksi dengan HIV.

INFEKSI HERPES SIMPLEKS GENITALIS PADA PASIEN HIV/AIDS

Pendahuluan

Berbagai masalah sering ditemukan pada pasien yang mengalami infeksi herpes simpleks yang koinfeksi dengan HIV/AIDS, antara lain manifestasi klinis tidak khas, manifestasi klinis yang berat, durasi lesi yang berkepanjangan, dan rekurensi yang tinggi (Pertel & Spear, 2008). Pasien yang mengalami infeksi herpes simpleks dan HIV/AIDS umumnya memerlukan waktu pengobatan yang lebih lama dan dosis yang lebih tinggi; bahkan ada laporan pasien yang mendapatkan infeksi oleh virus

yang resisten terhadap obat antivirus standar (CDC, 2006; Freeman et al., 2006; Nilasari dan Lumintang, 2018).

Definisi

Herpes simpleks genitalis adalah penyakit menular seksual yang disebabkan virus *Herpes simpleks* (VHS) (Corey & Wald, 2008; Marques & Cohen, 2012). Sama seperti pada populasi normal, pada pasien HIV/AIDS, virus herpes simpleks tipe 1 (VHS-1) merupakan penyebab tersering herpes labialis, sedangkan ulkus genital dan perianal disebabkan oleh virus herpes simpleks tipe 2 (VHS-2) (Corey et al, 2004). Tetapi, herpes simpleks labialis bisa disertai infeksi VHS-2 dan sebaliknya herpes genital dan perianal juga bisa disertai infeksi VHS-1 (Corey et al., 1983; Bissessor et al., 2013).

Epidemiologi

Sebagian besar populasi orang dewasa seropositif untuk HSV-1, dan sebagian besar infeksi diperoleh di masa kecil. Sekitar seperempat orang dewasa terinfeksi HSV-2 di Amerika Serikat. Seroprevalensi VHS-2 di Amerika Serikat sekitar 22% pada usia 12 tahun dan dewasa. Infeksi HSV-2 berkorelasi dengan perilaku seksual (Marques & Cohen, 2012).

Infeksi virus herpes simpleks (VHS) sering terjadi di seluruh dunia. Manifestasi klinis utama adalah infeksi mukokutan, dengan VHS tipe 1 (VHS-1) yang sebagian besar terkait dengan infeksi orofasial, sedangkan VHS tipe 2 (HSV-2) biasanya berhubungan dengan infeksi genital dan perigenital (anogenital), tetapi keduanya baik VHS-1 dan VHS-2 bisa menyebabkan infeksi orofasial dan genital (Marques & Cohen, 2012). Frekuensi kekambuhan herpes simpleks sangat tinggi. Infeksi VHS-2 berkorelasi dengan perilaku seksual. Sudah terbukti bahwa infeksi VHS genital secara signifikan meningkatkan risiko untuk akuisisi dan transmisi *Human immunodeficiency virus* (HIV) (Marques & Cohen, 2012). Tidak mengherankan, frekuensi antibodi HSV-2 lebih tinggi diantara pasien di klinik IMS dan diantara lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki (LSL). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa pasien dengan VHS-2 seropositif mempunyai risiko terinfeksi HIV dua hingga tiga kali lipat dibandingkan

dengan orang dengan VHS-2 seronegatif. Dari penelitian juga dibuktikan bahwa pasien yang mempunyai lesi klinis herpes genital meningkatkan risiko penularan infeksi HIV (Corey & Wald, 2008; Pertel and Spear, 2008; Marques & Cohen, 2012;).

Penelitian tahun 2008-2010 menunjukkan pasien herpes simpleks genitalis sebanyak 102 pasien dalam kurun waktu 5 tahun, dan 15 pasien koinfeksi dengan HIV (Bonita dan Murtiastutik, 2017). Penelitian terhadap pasien HIV/AIDS di Unit Perawatan Insentif Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013-2014, menunjukkan bahwa dari 3.350 pasien HIV/AIDS yang dirawat, 148 pasien mengalami koinfeksi dengan IMS, dan herpes simpleks genitalis merupakan 5 IMS terbanyak yang ke-4 yang diderita pasien HIV, yaitu kondiloma akuminata 65 pasien (43,9%), ulkus genital non-spesifik 17 pasien (11,5%), sifilis 16 pasien (10,7%), herpes simpleks genitalis 15 pasien (10,1%), dan scabies 12 pasien (8,1%), dari 148 pasien HIV/AIDS yang menderita HIV koinfeksi dengan IMS (Harnanti et al., 2018).

Etiologi

Virus herpes simplex (VHS) adalah virus DNA yang patogen pada manusia dan sering mengalami reaktivasi (rekurensi). Terdapat dua jenis VHS, yaitu VHS-1 dan VHS-2. VHS-1 dan VHS-2 merupakan anggota dari famili *Herpesviridae*, merupakan *double-stranded lipid-enveloped*. HSV-1 sebagian besar berkaitan dengan infeksi di area orofasial, sedangkan HSV-2 biasanya menyebabkan infeksi di area genital, tetapi keduanya dapat menginfeksi area oral dan genital dan menyebabkan infeksi akut dan berulang (Corey & Wald, 2008; Marques & Cohen, 2012; Pertel & Spear, 2008).

Patogenesis

Penularan infeksi VHS paling sering terjadi melalui hubungan seksual dari individu yang terinfeksi VHS. Infeksi terjadi di mukosa atau kulit yang mengalami abrasi. Infeksi VHS menyebabkan nekrosis fokal dan degenerasi *balloon* pada sel, produksi *multinucleated giant cell*, inklusi eosinofil intraselular (*Cowdry type-A bodies*) (Pertel & Spear, 2008).

Setelah replikasi di kulit atau mukosa, kemudian muncul lesi yang berupa vesikel yang multipel, kemudian menjadi pustul, erosi, akhirnya menjadi ulkus. Bersamaan dengan terjadinya infeksi awal atau sesudah lesi sembuh, virus menginfeksi ujung saraf lokal dan menuju ke ganglia tempat virus menjadi laten sampai kemudian mengalami reaktivasi (Corey & Wald, 2008; Marques & Cohen, 2012).

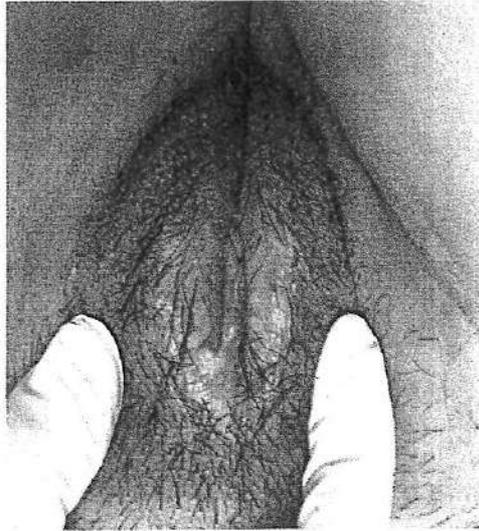
Manifestasi Klinis

Herpes genital adalah penyakit menular seksual yang sering didapatkan di seluruh dunia dan menyebabkan penyakit kelamin ulseratif, dan merupakan faktor risiko penting untuk akuisisi dan transmisi *Human immunodeficiency virus* (HIV) (Marques & Cohen, 2012).

Pembagian manifestasi klinis infeksi herpes simpleks pada pasien HIV/AIDS, sama dengan pembagian pada imunokompeten, infeksi VHS-1 dan VHS-2 digolongkan sebagai: episode pertama infeksi herpes genitalis (herpes genitalis primer), infeksi laten, dan infeksi rekuren (reaktivasi) (Corey & Wald, 2008).

Herpes genital merupakan presentasi klinis utama infeksi VHS-2, tetapi mungkin juga disebabkan VHS-1 dalam 10% -40% dari kasus, terutama setelah kontak oral-genital. Manifestasi klinis herpes genital berupa vesikel, pustula, dan ulkus eritematosa yang mungkin memerlukan 2-3 minggu untuk penyembuhan. Lokasi lesi pada laki-laki sering terjadi pada glans penis atau batang penis; pada wanita lesi dapat melibatkan vulva, vagina, perineum, bokong, vagina, atau leher rahim. Biasanya disertai nyeri, gatal, disuria, cairan vagina dan uretra, dan pembesaran kelenjar getah bening inguinal. Tanda-tanda dan gejala sistemik umum terjadi dan termasuk demam, sakit kepala, malaise, dan mialgia. *Herpetic sacral radiculomyelitis* dengan retensi urin, neuralgia, dan konstipasi, dapat terjadi. Servisititis VHS terjadi pada lebih dari 80% wanita dengan infeksi primer berupa keputihan purulent (Marques & Cohen, 2012; Nilasari dan Lumintang, 2018).

Tingkat kekambuhan infeksi HSV-2 genital sangat bervariasi, sekitar 16 kali lebih sering dari infeksi genital HSV-1, dan rata-rata 3-4 kali per tahun, tetapi dapat muncul lebih sering. Tanpa pengobatan, lesi biasanya sembuh dalam 6-10 hari (Marques & Cohen, 2012).



Gambar 27.5 Herpes simpleks genitalis pada wanita imunokompeten (Sumber foto: pasien pribadi penulis).



Gambar 27.6 Ulkus herpes simpleks genital pada pasien HIV. Beberapa ulkus bergabung menjadi ulkus yang lebar, luas, dan lebih berat dibandingkan ulkus herpes genital pada pasien non-HIV (Sumber: pasien UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya).



Gambar 27.7 Herpes simpleks genitalis pada pasien AIDS yang memerlukan terapi lebih lama (Sumber: foto pasien pribadi penulis).

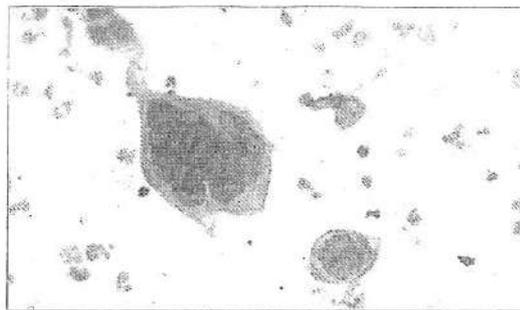
Herpes simpleks pada pasien HIV dengan CD4+ yang rendah, manifestasi klinis dapat terlihat tidak khas dan jarang didahului oleh gejala prodromal. Manifestasi lesi dapat bermacam-macam yaitu berupa manifestasi ulkus yang atipikal hingga ulkus yang besar dan dalam. Erupsi lesi yang persisten (lesi herpes simpleks yang lebih dari 1 bulan) juga dapat sebagai pertanda terdapat koinfeksi dengan infeksi HIV (Nilasari dan Lumintang, 2018).

VHS dapat menyebabkan infeksi pada mata, sistem saraf pusat, dan infeksi neonatal. Defek imunitas seluler merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi berat dan penyebaran sistemik (Marques & Cohen, 2012).

Diagnosis

Diagnosis herpes simpleks genital berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang yaitu PCR, kultur virus, atau serologi (Marques & Cohen, 2012). Metode pilihan untuk diagnosis infeksi HSV tergantung pada presentasi klinis. Jika klinis meragukan bisa dilakukan konfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium. Virus dapat diisolasi dari lesi pasien

untuk dilakukan pemeriksaan kultur sel. PCR lebih sensitif daripada isolasi virus dan telah menjadi metode yang lebih disukai untuk diagnosis. PCR memungkinkan untuk mendeteksi HSV-1 atau HSV-2. Pewarnaan antibodi fluoresen langsung dari apusan lesi dan tes deteksi antigen juga dapat digunakan tetapi sensitivitasnya lebih rendah daripada kultur virus. Apusan Tzanck dapat membantu diagnosis infeksi virus herpes dengan cepat, tetapi kurang sensitif dibandingkan kultur dan pewarnaan dengan fluorescent antibodi, dengan hasil positif sekitar 40% kasus. Apusan Tzanck dilakukan dengan menggores dasar vesikel yang baru saja pecah dan diwarnai dengan dengan Giemsa atau Wright (metode pewarnaan Papanicolaou juga dapat digunakan), menunjukkan *multinucleated giant cell*. Pemeriksaan serologis untuk mendeteksi antibodi terhadap HSV berfungsi untuk membedakan herpes simpleks primer atau rekuren. Tes serologis spesifik berdasarkan perbedaan antigen glikoprotein G antara HSV-1 dan HSV-2 sudah tersedia (Marques & Cohen, 2012). Pasien herpes simpleks dan HIV, diindikasikan pula untuk pemeriksaan Serologi Tes untuk Sifilis (STS) (Nilasari dan Lumintang, 2018).



Gambar 27.8 *Multinucleated giant cell* (Marques & Cohen, 2012).

Diagnosis Banding

Diagnosis banding ulkus herpes genital antara lain (Marques & Cohen, 2012):

1. Sifilis stadium 1 (ulkus durum)
2. *Chancroid* (ulkus mole)
3. Limfogranuloma venereum
4. Granuloma inguinale

Komplikasi

Semua manifestasi infeksi HSV pada pasien imunokompeten juga dapat tampak pada pasien immunokompromais seperti pasien HIV/AIDS, tetapi pada pasien immunokompromais biasanya manifestasi klinis lebih parah, lebih luas, dan sulit diobati, serta rekurensi lebih sering terjadi. Pasien dengan defek imunitas sel T seperti AIDS atau penerima transplantasi organ, memiliki risiko untuk terjadinya penyebaran mukokutan secara progresif dan infeksi viseral, tetapi tingkat diseminasi tergantung pada tingkat imunodefisiensi pasien. Lesi HSV ulseratif, rekuren, dan persisten salah satu infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pasien AIDS (Marques & Cohen, 2012).

Penatalaksanaan

Beberapa infeksi HSV tidak memerlukan perawatan khusus, hanya perlu menjaga lesi supaya tetap bersih dan kering dan akhirnya menyembuh. Perawatan perlu dibenarkan untuk infeksi yang cenderung berkepanjangan, sangat luas, atau sangat parah (Marques & Cohen, 2012).

Terapi herpes simpleks genital dengan acyclovir, valacyclovir, atau famciclovir. Rejimen dan dosis bervariasi dengan pengaturan klinis (Marques & Cohen, 2012). Asiklovir, yang merupakan analog guanosisin asiklik, memiliki indeks terapeutik yang sangat baik yang bekerja dengan menghambat polimerase DNA virus. Valacyclovir, L-valyl ester dari acyclovir, merupakan prodrug oral acyclovir yang bioavailabilitas mencapai tiga hingga lima kali lipat lebih tinggi dan dapat digunakan dengan lebih nyaman karena diberikan tidak sesering acyclovir. Famciclovir adalah guanosisin analog penciclovir bentuk oral yang diserap dengan baik. Mirip dengan acyclovir, famciclovir diubah melalui fosforilasi menjadi metabolit penciclovir trifosfat aktif. Profil efikasi dan efek samping famciclovir sebanding dengan asiklovir. Krim penciclovir 1% disetujui FDA untuk pengobatan herpes simplex labialis. Krim Docosanol 10% yang merupakan produk *over-the-counter* disetujui FDA untuk pengobatan herpes labialis berulang. Docosanol adalah alkohol rantai panjang jenuh

Tabel 27.2 Rekomendasi terapi herpes simpleks genital (Marques & Cohen, 2012).

ACCEPTABLE REGIMEN ALTERNATIVES*				
Disease	Adults	Pediatric ^b	Duration	Comments
Primary infection	Acyclovir, 200 mg orally five times a day. ³¹	Acyclovir, 40-80 mg/kg/ day orally divided in three to four doses (maximum 1 g/d). ³¹	7-10 days or clinical resolution occurs.	
	Acyclovir, 400 mg orally three times a day. ³²			
	Valacyclovir, 1,000 mg orally twice a day. ³²			
	Famciclovir, 250 mg orally three times a day.			
Recurrent infection	Acyclovir, 400 mg orally three times a day.	For children ≥12 years of age: acyclovir, 200 mg orally five times a day. ³³ Acyclovir 800 mg orally twice a day. ³¹ Acyclovir 800 mg orally twice a day. ³¹ Acyclovir 800 mg three times a day for 2 days. ³¹	5-10 days or until clinical resolution occurs.	
	Acyclovir, 200 mg orally five times a day. ³¹			
	Acyclovir, 800 mg orally twice a day. ³⁵			
	Valacyclovir, 500 mg orally twice a day. ^{35,37,38,39}			
	Valacyclovir, 1,000 mg orally once a day. ³⁸			
	Valacyclovir, 1,000 mg orally twice a day. ^{37,40,41}			
	Famciclovir, 500- 250, 125 mg orally twice a day. ^{42,43,44}			
	Famciclovir, 1,000 mg orally twice a day for 1 day (patient initiated). ^{42,43,44}			
	Famciclovir, 500 mg, then 250 mg twice daily for 2 days. ⁴²			
	Suppression of recurrences			
Acyclovir, 800 mg orally once a day. ⁴⁶				
Valacyclovir, 500, 1,000 orally once a day. ^{47,48,49}				
Valacyclovir, 250 mg orally twice a day. ^{48,49}				
Valacyclovir, 500 mg twice a day or 1,000 mg orally once a day. ^{50,51,52,53}				
Famciclovir, 250 orally twice a day. ^{51,52,54}				
Suppression of recurrences in pregnant women	Famciclovir, 125 mg, 250 mg orally three times a day. ⁵⁵			
	Acyclovir, 400 mg orally three times a day from 36 weeks of gestation until delivery. ^{75,76}			
Reduction of transmission	Valacyclovir 500 mg twice a day from 36 weeks of gestation until delivery. ^{77,78}			
	Valacyclovir, 500 mg orally once a day. ¹⁵			Safer sex practices should continue to be used.

*The doses are for patients with normal renal function.
^bOral dosage of acyclovir in children should not exceed 80 mg/kg/day. Children 40 kg and above should receive the adult dose.
^cHuman immunodeficiency virus patients.
^dThe high once-a-day and twice-daily doses of valacyclovir are more effective in patients who present with more than 10 recurrences per year.
 Note: Neither valacyclovir nor famciclovir is approved by the US Food and Drug Administration for use in children.

yang menghambat masuknya virus (yang mempunyai *velope* lipid) ke dalam sel (Marques & Cohen, 2012).

Rekomendasi saat ini untuk pengobatan antiviral bergantung pada kondisi klinis dan status kekebalan tubuh pejamu. Untuk infeksi herpes yang diseminata atau parah, atau yang mengancam jiwa, pengobatan pilihan adalah acyclovir intravena 5–10 mg/kg setiap 8 jam (Marques & Cohen, 2012).

Pencegahan

Strategi untuk mencegah infeksi HSV terbukti tidak adekuat. Infeksi HSV dapat dicegah secara total dengan anstinensia dalam berhubungan seksual, tetapi hal tersebut sangat sulit kecuali pada populasi tertentu. Pemakaian kondom mengurangi tingkat penularan jika digunakan secara rutin. Sirkumsisi mengurangi tingkat infeksi HSV-2 pada pria yaitu dari 10% pada kelompok kontrol menjadi 7,8% pada kelompok yang disirkumsisi. Selain dari pendekatan kesehatan masyarakat tersebut, sebagian besar upaya dilakukan melalui terapi antivirus dan vaksin (Marques & Cohen, 2012).

Vaksinasi

Strategi terbaik untuk mengurangi infeksi dan morbiditas yang terkait dengan infeksi HSV dilakukan melalui pengembangan vaksin yang efektif. Namun, belum ada vaksin yang terbukti efektif dapat melindungi terhadap infeksi HSV (profilaksis) atau untuk mengurangi jumlah episode berulang (terapeutik), meskipun ada perkembangan harapan ke arah ini. Vaksin glikoprotein rekombinan yang mengandung protein HSV imunogenik telah dikembangkan dan diuji oleh beberapa perusahaan farmasi dan bioteknologi. Dalam studi pendahuluan, vaksin rekombinan HSV-2 glikoprotein D dalam adjuvant menurunkan frekuensi gejala pada pasien dengan herpes genital. Bentuk modifikasi dari vaksin (dengan tambahan glikoprotein B dan adjuvant emulsi lipid yang dikenal sebagai MF59) tidak menurunkan jumlah kekambuhan, tetapi mengurangi durasi dan tingkat keparahan herpes genital. Vaksin gD2 rekombinan yang menggunakan monophosphoryl lipid-A sebagai adjuvan melindungi

terhadap penyakit HSV-2 pada wanita seronegatif HSV-1 dan HSV-2 tetapi tidak pada pria atau wanita seropositif HSV-1 (Marques & Cohen, 2012).

Prognosis

Prognosis bergantung pada derajat penyakit, kepatuhan pengobatan, dan pengendalian faktor risiko (Marques & Cohen, 2012).

KONDILOMA AKUMINATA PADA PASIEN HIV/AIDS

Pendahuluan

Infeksi *Human papilloma virus* (HPV) merupakan infeksi yang sangat sering dijumpai pada kulit dan mukosa, anak-anak maupun dewasa (Androphy & Kirnbauer, 2012), laki-laki dan perempuan (Cobo, 2012), bahkan merupakan salah satu dari penyebab tersering infeksi menular seksual (IMS) yaitu kondiloma akuminata (Cobo, 2012).

Definisi

Kondiloma akuminata merupakan IMS yang berupa pertumbuhan genital, biasanya jinak, disebabkan oleh infeksi HPV, terutama HPV tipe-6 dan -11 (Egelkroun & Galloway, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012).

Epidemiologi

Sekitar 6,2 juta orang terinfeksi HPV tiap tahun (Cobo, 2012). Individu dengan infeksi klinis maupun subklinis merupakan reservoir HPV, selain lingkungan (Androphy & Kirnbauer, 2012). Deteksi infeksi HPV menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) pada wanita dengan *Pap smear* normal berkisar 1,5% sampai 44% (Winer RL, Koutskey LA. 2008). Kondisi immunosupresi meningkatkan risiko kejadian tumor anogenital jinak ataupun ganas yang disebabkan oleh HPV (Sanclemente et al., 2007; Wieland et al., 2014). Pada pasien dengan infeksi HIV (*Human immunodeficiency virus*), kemungkinan besar akan mengalami infeksi HPV yang persisten, disertai gambaran klinis kondiloma akuminata yang luas (Palefsky, 2007; Sanclemente et al., 2007). Kondisi immunosupresi, terutama

HIV, dapat meningkatkan kerentanan 10 kali lebih menderita kondiloma akuminata (Chirgwin et al., 1995).

Prevalensi infeksi HPV sangat tinggi pada orang dengan infeksi HIV. Pada kelompok laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL), terjadi peningkatan kasus kondiloma akuminata bersamaan dengan infeksi HIV (Palefsky et al., 2005). Faktor utama infeksi HPV pada laki-laki adalah jumlah pasangan seksual, menderita IMS yang lain, etnik, status sirkumsisi. Prevalensi infeksi HPV pada LSL non-HIV di Amerika sekitar 57%, terbanyak adalah HPV -16 yang merupakan tipe *high-risk* untuk kanker anus (Anic et al., 2012; Cobo, 2012). Laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) paling berisiko lebih tinggi terkena kondiloma akuminata anus. Laki-laki yang terinfeksi HIV disertai lesi kondiloma akuminata anus berisiko tinggi menderita lesi intraepitel skuamosa dan terinfeksi HPV berbagai tipe, termasuk tipe risiko tinggi dibandingkan dengan laki-laki yang terinfeksi HIV namun tanpa kelainan kondiloma akuminata anus (Darwich et al., 2012). Sekitar 5% LSL menderita infeksi HPV-16 yang persisten di anus (Nytiray et al., 2011).

Prevalensi wanita dengan infeksi HIV lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tanpa infeksi HIV bahkan 10 kali lebih banyak dibandingkan tanpa infeksi HIV (Chirgwin et al. 1995). Wanita dengan HIV lebih mudah terinfeksi oleh beberapa tipe HPV (Palefsky et al., 2005).

Penelitian terhadap pasien HIV/AIDS di Unit Perawatan Insentif Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013-2014, menunjukkan bahwa dari 3.350 pasien HIV/AIDS yang dirawat, 148 pasien mengalami koinfeksi dengan IMS, dan kondiloma akuminata merupakan IMS terbanyak yang diderita pasien HIV, yaitu sebanyak 65 pasien (43,9%) dari 148 pasien HIV/AIDS yang menderita IMS (Harnanti et al., 2018).

Etiologi

Papilloma virus (PV) terdiri dari famili virus DNA yang menginfeksi manusia dan spesies lain. PV sangat spesifik terhadap pejamu. *Human papilloma virus* (HPV) hanya menginfeksi manusia (Egelkroust & Galloway, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012). HPV tidak mempunyai *envelope* lipoprotein. *Envelope* virus rentan terhadap pembekuan, pemanasan, dehidrasi karena alkohol. Virion HPV resisten terhadap desikasi dan

deterjen *nonoxynol-9*, tetapi formalin, deterjen kuat seperti *sodium dodecyl sulfate* atau temperatur tinggi yang lama, menurunkan infektifitas virus. PV tetap infeksius selama beberapa tahun jika disimpan dalam gliserol pada suhu ruangan atau dalam nitrogen liquid (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Mayoritas kondiloma akuminata disebabkan oleh HPV tipe -6 dan -11. Seperti individu imunokompeten, kondiloma akuminata pada orang yang terinfeksi HIV juga sering disebabkan oleh infeksi HPV-6 dan HPV-11. Meskipun kondiloma akuminata umumnya merupakan lesi jinak, pada orang yang terinfeksi HIV mungkin disebabkan infeksi beberapa jenis HPV, termasuk HPV jenis risiko tinggi onkogenik yaitu tipe -16, -18, -31, -51, -53, -56, dan -58, dan tipe risiko rendah yaitu tipe -6 dan -11. Sebuah penelitian menemukan bahwa mayoritas kondiloma akuminata pada individu terinfeksi HIV menunjukkan koinfeksi oleh kedua jenis HPV risiko rendah dan risiko tinggi (Uihlein LC et al, 2012).

Patogenesis

Infeksi HPV terjadi melalui inokulasi virus ke dalam epidermis atau mukosa melalui pertahanan epidermis atau mukosa yang rusak (tidak utuh), misal maserasi akibat hubungan seksual, kerusakan mekanis karena *nonoxynol-9*, dan penyebab lain. Perlekatan virion HPV terhadap *heparin sulfate proteoglycans* pada membran basal diperlukan untuk mengawali infeksi. *Furin protease* memecah L2, menginduksi perubahan konformasi sehingga terjadi pengikatan pada reseptor sel basal. Untuk infeksi yang persisten, virus memasuki sel punca atau mengubah sel yang terinfeksi menjadi sel yang menyerupai sel punca. Setelah masuk, kopi genom virus dipertahankan sebagai plasmid ekstrakomososom atau episom dalam nukleus sel basal yang terinfeksi. Ketika sel membelah, genom virus juga bereplikasi dan menjadi sel *progeny* yang memindahkan infeksi virus ke lapisan epitel yang mengalami diferensiasi. Ekspresi RNA virus (transkripsi) sangat rendah sampai lapisan Malpighi, tempat sintesis DNA dan amplifikasi genom menghasilkan ratusan sampai ribuan kopi tiap sel. Protein kapsid virus L1 dan L2 disintesis di lapisan epitel lebih atas dan menggabung menjadi kapsid yang sangat kompak dan stabil. DNA virus baru terbungkus kapsid, dan virion yang matur terakumulasi di

nukleus dari lapisan yang lebih atas. Protein E1-E4 menginduksi filamen keratin sitoplasma yang mengelilingi nukleus yang mengandung virus menjadi kolaps. Hal itu diduga akan memfasilitasi pengeluaran virion dari keratinosit/korneosit sehingga virus dapat berinokulasi ke sisi sebelahnya atau ke lingkungan (Egelkrount & Galloway, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012; Cobo, 2012).

Kondiloma akuminata ditularkan melalui hubungan seksual. Lesi pada penis sering didapatkan pada pria yang melakukan hubungan seksual dengan wanita yang menderita *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Kondiloma akuminata pada anak kemungkinan akibat kekerasan seksual. Kondiloma akuminata pada bayi dan anak juga bisa karena inokulasi virus saat kelahiran atau penularan dari veruka vulgaris (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Infeksi HIV dapat meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi HPV dan mengubah perjalanan penyakitnya sehingga tidak seperti pasien tanpa infeksi HIV (Shiels et al., 2011). Kondiloma akuminata juga lebih sulit diobati dan akan lebih sering mengalami kekambuhan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa dari 241 pasien yang terinfeksi HIV, sebanyak 69 mengalami rekurensi kondiloma akuminata dibandingkan dengan hanya 14 dari 1.095 pasien kondiloma akuminata tanpa infeksi HIV (De Panfilis et al., 2002). Selain itu, pada imunokompromais, perjalanan penyakit kondiloma akuminata lebih lama (Silverberg et al., 2002). Keadaan tersebut terjadi akibat disfungsi imun yang akan mengganggu proses musnahnya infeksi HPV pada tubuh seseorang dengan infeksi HIV (Nyitray et al., 2010).

Penularan seksual

Infeksi HPV genital ditularkan terutama melalui kontak seksual. Lesi baru lebih infeksius daripada lesi lama. Insidensi HPV meningkat seiring dengan jumlah pasangan seksual. Abrasi permukaan epitel memudahkan infeksi HPV pada epitel skuamosa bertatah. Belum jelas abrasi juga memudahkan infeksi HPV pada epitel metaplastik dalam *cervical transformasion zone* yang merupakan lokasi hampir semua kanker serviks muncul (Winer & Koutskey, 2008).

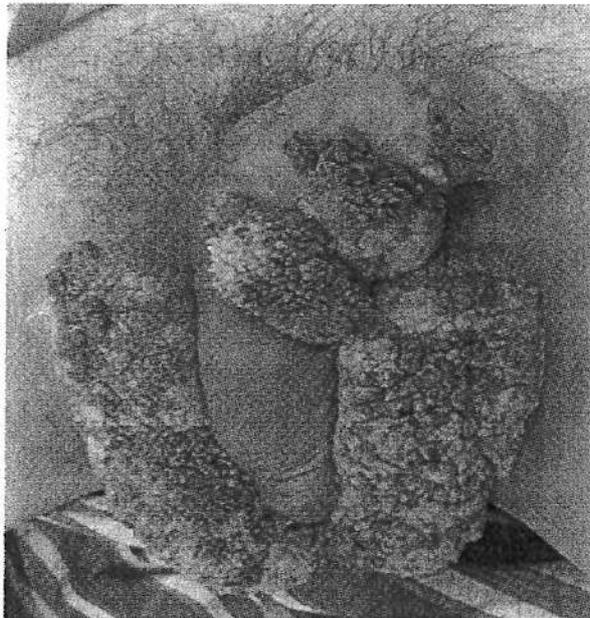
Penularan nonseksual

Meskipun jarang, transmisi perinatal bisa terjadi. Sebagian bayi yang lahir dari wanita dengan *kondiloma akuminata* yang diderita selama kehamilan menderita *laryngeal papillomatosis*. Transmisi perinatal juga memegang peran pada kondilomata akuminata pada bayi minggu pertama kehidupan (Winer & Koutskey, 2008).

Manifestasi Klinis

Kondilomata akuminata berupa papul atau nodul epidermis dan dermis di daerah traumatik akibat hubungan seksual, yaitu perineum, genitalia, lipatan kruris, dan anus. Ukuran dan bentuk bervariasi, dari 1-5 mm sampai berupa massa besar, eksofitik, *cauliflower-like*, terutama pada daerah yang lembap. Kondiloma akuminata bisa meluas ke vagina, uretra, dan perirektal. Kondiloma akuminata bisa menyatu membentuk plak besar dan luas terutama pada penderita imunokompromais (misal HIV/AIDS) dan diabetes melitus (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012). Kondiloma akuminata merupakan lesi proliferasif jinak disebabkan oleh HPV -6 dan -11 yang ditemukan pada >5% lesi, tetapi sering koinfeksi dengan HPV tipe *high-risk* yaitu HPV -16. Penelitian di Surabaya menunjukkan bahwa 28% kondiloma akuminata disertai HPV-16 (Hidayati et al., 2009). Kondilomata akuminata ditularkan melalui hubungan seksual, dengan *transmission rate* sekitar 60% (Lacey et al., 2013). Kebanyakan pasien kondiloma akuminata hanya mengeluh adanya lesi tanpa gejala lain, tetapi dapat disertai gatal, perdarahan, fisur, atau dispareuni. Kondilomata akuminata sering memengaruhi kehidupan seksual karena ada lesi yang membuat tidak nyaman pasien, apalagi jika diketahui pasangannya. Hal tersebut menyebabkan kecemasan, perasaan bersalah, kemarahan, dan kehilangan kepercayaan diri, ketakutan terhadap infertilitas dan risiko keganasan (Lacey et al., 2013). Lesi premaligna misalnya neoplasia intraepitelial pada vulva (VIN), anal (AIN), dan penis (PIN) atau lesi invasif (kanker vulva, anal, dan penis) bisa terdapat bersamaan dengan kondilomata akuminata, atau bisa misdiagnosis sebagai kondilomata akuminata (Lacey et al., 2013).

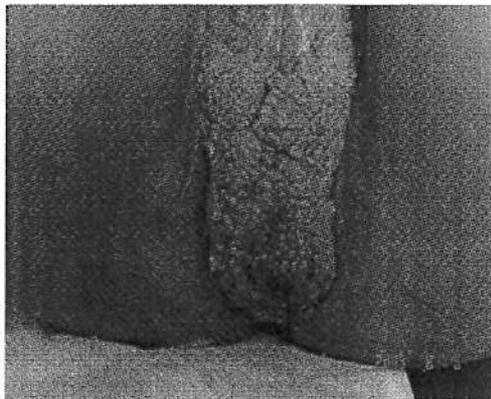
Secara klinis, kondiloma akuminata pada pasien HIV/AIDS tampak mirip dengan yang terlihat pada individu imunokompeten; namun, kondiloma pada pasien HIV/AIDS mungkin lebih banyak dan/atau lebih luas (Uihlein LC et al., 2012). Kondiloma akuminata seringkali berkembang cepat dan mengenai daerah yang luas. Selain itu terdapat hubungan antara kekerapan rekurensi dengan derajat gangguan imunitas (Minkoff et al. 1999; Nyitray et al., 2011). Kondiloma akuminata pada individu dengan infeksi HIV umumnya lebih sukar sembuh, sebagai akibat infeksi HPV yang cenderung persisten (De Panfilis et al., 2002). Rekurensi sesudah terapi sering terjadi baik pada tipe risiko rendah maupun pada risiko tinggi (Orlando et al., 2000), kemungkinan akibat defek imunitas serta infeksi subklinis asimtomatik yang tidak diobati sehingga dapat menjadi sumber infeksi tersembunyi (Jiamton et al., 2014).



Gambar 27.9 Giant kondiloma akuminata pada pasien HIV. Lesi kondiloma akuminata besar, berwarna merah muda, seperti kulit, dan hiperpigmentasi. Lesi refrakter terhadap terapi dan sering mengalami kekambuhan. Tipe HPV dari pemeriksaan PCR menunjukkan HPV tipe-11 (Sumber: foto pasien di UPIPI RSUD Dr. Soetomo, Surabaya).



Gambar 27.10 Kondiloma akuminata anus pada LSL dengan HIV. (Sumber: foto pasien di UPIPI RSUD Dr. Soetomo, Surabaya).



Gambar 27.11 Kondiloma akuminata (*giant anogenital warts*) pada perempuan 17 tahun, hamil dengan AIDS, belum mendapat ARV (Dokumentasi Dep. IK Kulit dan Kelamin FKUI-RSCM, Jakarta, tahun 2003; dikutip sesuai aslinya dari: Indriatmi W, Daili SF. 2018. Kutil anogenital pada infeksi HIV/AIDS. Dalam: Hidayati NH, Daili SF, Niode NJ, et al. Manifestasi Kelainan Kulit dan Kelamin pada Pasien HIV/AIDS. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. h. 66-73).

Pemeriksaan Penunjang

HPV tidak bisa dikultur di laboratorium dari sampel klinis. *Immunologic assay* tidak adekuat untuk mendeteksi infeksi HPV. Yang terpercaya untuk diagnosis adalah metode molekular untuk mendeteksi asam nukleat dari spesimen klinis. Ada beberapa metode yaitu *hybridization*, *hybrid capture*, *dot blot*, dan PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Alat diagnosis primer adalah sitologi dan histologi. Metode molekular tunggal ataupun dikombinasikan dengan sitologi serviks lebih sensitif daripada hanya sitologi serviks untuk mendeteksi *high- or low-grade* histopatologis serviks (Cobo, 2012).

Diagnosis kondiloma akuminata ditegakkan berdasarkan gambaran klinis. Kadang-kadang perlu dilakukan biopsi bila secara klinis meragukan, misal pada pasien imununokompromais, kondiloma akuminata yang hasil terapi kurang memuaskan, kondiloma akuminata berpigmen, mengalami ulserasi, juga pada kasus yang mencurigakan ke arah keganasan. Infeksi HPV dipastikan dengan menemukan DNA HPV. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan (PCR) atau tes *hybrid capture*. Aplikasi asam asetat 3-5% tidak dianjurkan lagi karena sering menghasilkan positif palsu. Diagnosis banding yang harus dipertimbangkan antara lain kondilomata lata, keratosis seboroik, liken nitidus, dan kanker kulit (Golusin, 2009; Cobo, 2012).

Pemeriksaan Histopatologis

Karakteristik epitel yang terinfeksi HPV berupa *hyperplastic prickle layer* (akantosis), dengan stratum korneum mengandung satu atau dua lapis sel parakeratosis. Papila dermis memanjang, tepi dermis menjadi tajam. *Koilocytes*, yang merupakan sel skuamosa matur dengan daerah perinuklear terang dan besar, bisa tersebar di lapisan luar. Nukleus membesar dan hiperkromatis, sering terlihat nukleus dobel. Pemeriksaan ultrastruktur menunjukkan virus tampak di dalam nukleus (Egelkroun & Galloway, 2008).

HPV tidak mempunyai *envelope* lipoprotein. *Envelope* virus rentan terhadap pembekuan, pemanasan, dehidrasi karena alkohol. Virion HPV resisten terhadap desikasi dan deterjen *nonoxynol-9*, tetapi formalin,

deterjen kuat seperti *sodium dodecyl sulfate* atau temperature tinggi yang lama, menurunkan infektifitas virus. PV tetap infeksius selama beberapa tahun jika disimpan dalam gliserol pada suhu ruangan atau dalam nitrogen liquid (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Bukti histologis menemukan bahwa sekitar 50% dari kondiloma akuminata anus yang tampak jinak pada pasien HIV/AIDS ditemukan *low grade* neoplasia intraepithelial. Manajemen infeksi HPV anogenital eksterna pada orang yang terinfeksi HIV diarahkan untuk mengidentifikasi displasia derajat tinggi sebelum berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa invasif (KSS). Semua individu yang terinfeksi HIV harus diperiksa setiap tahun untuk membuktikan kemungkinan terinfeksi HPV, khususnya mereka yang memiliki riwayat infeksi HPV. Aplikasi asam asetat 5% dapat membantu untuk mengevaluasi lesi displasia subklinis. Berdasarkan prinsip-prinsip sitologi serviks, pemeriksaan sitologi anal secara periodik setiap 1-2 tahun (melalui *Papanicolaou smear*) telah direkomendasikan sebagai alat deteksi dini kanker anus. Sensitivitas sitologi anal telah dilaporkan berkisar antara 69-93%, sementara spesifisitas berkisar dari 32% hingga 59%. Namun, baik sensitivitas dan spesifisitas dilaporkan lebih tinggi untuk identifikasi penyakit dalam saluran anal dibandingkan dengan daerah anogenitalia eksterna. Resolusi tinggi anoskopi/koloposkopi dengan biopsi sebaiknya dilakukan pada semua pasien dengan sitologi abnormal. Individu dengan displasia anogenitalia eksterna harus diikuti secara periodik dan dilakukan pemeriksaan setiap 4-6 bulan, dengan biopsi dari lesi baru di daerah tersebut (Uihlein LC et al., 2012).

Diagnosis

Diagnosis infeksi HPV perlu langkah-langkah sebagai berikut (Lacey et al., 2013):

- Periksa dengan cahaya yang terang, jika perlu memakai lensa atau kolposkopi untuk lesi kecil
- Pada laki-laki, selalu periksa meatus dan daerah perianal. Gunakan proktoskopi untuk memeriksa kanal anus. Pada wanita, selalu periksa daerah perianal dan memakai spekulum untuk memastikan lesi vagina atau serviks. Gunakan proktoskopi untuk memeriksa

kanal anus. Proktoskopi aman digunakan untuk pasien kondiloma akuminata perianal.

- Biopsi tidak perlu dilakukan untuk kondiloma akuminata anogenital yang khas; biopsi harus dilakukan jika ada kecurigaan prekanker atau kanker, dan bermanfaat untuk diagnosis banding.
- Tidak semua lesi papular disebabkan oleh HPV. Selalu perhatikan adanya variasi normal seperti *perly penile papule* (PPP) dan *Fordyce spots* dan diagnosis bandingnya yaitu moluskum kontagiosum, keratosis seboroik, dan lain-lain.
- *Typing* HPV untuk *kondiloma akuminata* tidak menambah informasi klinis, dan tidak direkomendasikan.
- Beberapa praktisi menggunakan tes asam asetat untuk mendiagnosis lesi HPV subklinis. Hal itu masih kontroversial dalam diagnosis dan manajemen HPV dan sudah tidak direkomendasikan.

Tatalaksana

Terapi kondiloma akuminata masih sering merupakan masalah dalam praktek klinik (Lacey et al., 2013). Hanya terapi bedah yang mempunyai *clearance rate* (CR) mendekati 100%. Rekurensi, termasuk lesi baru pada lokasi yang sudah diterapi ataupun di lokasi yang baru, terjadi setelah terapi, rata-rata *recurrence rate* (RR) 20-30% atau lebih. Semua terapi berhubungan dengan iritasi lokal, rasa terbakar, erosi, dan nyeri. Evaluasi sebaiknya dilakukan setiap 4 minggu. Pergantian modalitas terapi bisa dilakukan jika perlu. Pasien dianjurkan untuk skrining IMS lainnya. Penatalaksanaan juga ditujukan kepada pasangan seksual dan promosi kesehatan (Lacey et al., 2013).

Rekomendasi terapi adalah sebagai berikut (Lacey et al., 2013):

Terapi di rumah:

- *Podophyllotoxin* (0.15% *cream* atau 0.5% *solution*)
- *Imiquimod* (5% *cream*)
- *Sinecatechin* (10% *ointment*)

Terapi di klinik

- *Cryotherapy*
- *Trichloroacetic acid*
- *Electrosurgery/scissor excision/curretage/laser*

Terapi yang tidak sering direkomendasikan

Penggunaan rutin *podophylin* atau *interferon* tidak direkomendasikan. *Podophylin* 20-25% murah tetapi efikasinya sedang. Konsentrasi sampai 10% atau lebih mempunyai kandungan mutagenik *quercetin* dan *kaempferol*, dan bisa menyebabkan toksisitas sistemik termasuk kematian, kematian intrauterin, teratogenik, dan komplikasi neurologis.

α - dan β -*interferon* kadangkala digunakan sebagai pendukung terapi bedah, *systematic reviews* terbaru mendukung penggunaan *interferon* topikal atau intralesi. Kombinasi terapi sering digunakan dan evaluasi perlu dilakukan (Lacey et al., 2013).

Terapi pada wanita hamil

Kondiloma akuminata pada wanita hamil kemungkinan bisa besar dan banyak. Kondiloma akuminata saat persalinan berhubungan dengan risiko 1 dari 400 bayi menderita *juvenile laryngeal papillomatosis*. Belum ada terapi yang terbukti menghilangkan risiko tersebut, meskipun penurunan jumlah virus baik untuk dilakukan. Sebaiknya dikomunikasi dengan spesialis kandungan dan kebidanan. Regresi spontan sering terjadi pada masa nifas (Lacey et al., 2013).

Terapi pada pasien imunokompromais

Meskipun secara klinis, kondiloma akuminata pada pasien HIV/AIDS tampak mirip dengan yang terlihat pada individu imunokompeten; namun, kondiloma pada pasien HIV/AIDS mempunyai kecenderungan lebih banyak dan/atau lebih luas dan sering kurang responsif terhadap terapi (Uihlein LC et al., 2012).

Infeksi HIV dan imunosupresi iatrogenik berhubungan dengan peningkatan prevalensi kondiloma akuminata. Respons terhadap terapi

rendah pada pasien HIV, dan rekurensi sering terjadi. Studi terbaru membuktikan penggunaan *imiquimod* pada pasien yang mendapatkan *high active antiretroviral therapy* (HAART) menunjukkan CR 31-32% sedangkan sebuah *randomized controled trial* (RCT) membuktikan pembedahan dikombinasi dengan *imiquimod* menunjukkan *clearance* 100% (Lacey et al., 2013).

Prosedur terapi kondiloma akuminata pada pasien HIV/AIDS sama dengan kondiloma akuminata tanpa infeksi HIV. Kekambuhan sesudah terapi sering terjadi pada pasien HIV (Lacey et al., 2013).

Perhatian pada pasangan (Lacey et al., 2013)

- Pasangan terakhir dan jika mungkin, pasangan lain dalam 6 bulan terakhir, sebaiknya dievaluasi apakah ada lesi dan untuk edukasi dan konseling tentang IMS dan pencegahannya.
- Kondom menunjukkan proteksi terhadap kondiloma akuminata. Selain itu penggunaan kondom meningkatkan resolusi pada pasangan *type-concordant* HPV *infection*. Kondom direkomendasikan untuk tetap digunakan ketika pasien mempunyai kondiloma akuminata sampai terjadi resolusi lesi.

Follow up (Lacey et al., 2013)

- Evaluasi dilakukan minimal setiap 4 minggu. Jika respons terapi sebelumnya tidak adekuat bisa diganti dengan terapi yang lain seperti algoritma.

Edukasi

Informasi, penjelasan dan nasehat kepada pasien seharusnya dilakukan kepada semua pasien kondiloma akuminata apalagi jika disertai koinfeksi HIV. Pasien sebaiknya diberikan penjelasan rinci tentang kondisinya (Lacey et al., 2013).

Pencegahan

Hubungan seksual terutama multipartner merupakan faktor risiko kondiloma akuminata. Risiko infeksi HPV di genital lebih rendah pada lelaki yang telah sirkumsisi, demikian juga pada pasangan seksualnya.

Secara umum, "ABC" (*abstinentia, be faithful, use condoms*) bisa mencegah penularan infeksi HPV seperti IMS lainnya. *Pap smear* yang telah dilaksanakan dengan luas di Amerika Serikat maupun di beberapa negara berkembang menurunkan insidensi kanker serviks invasif (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012).

Pencegahan/promosi kesehatan meliputi hal-hal berikut (Lacey et al., 2013):

- Kondiloma akuminata lebih sering pada perokok, dan merokok berhubungan dengan perilaku seksual, peningkatan pasangan seksual, dan efek samping reproduksi yang merugikan. Meskipun saat ini belum ada bukti bahwa penghentian merokok meningkatkan hasil terapi, penghentian merokok sering disarankan (IV;C).
- Pasien yang pertama kali menderita kondiloma akuminata dianjurkan untuk skrining IMS yang lain (III, IV; C).
- Pasien wanita sebaiknya diberi informasi tentang skrining sitologi serviks.

Profilaksis Vaksin HPV

Profilaksis vaksin HPV merupakan pendekatan terbaru pencegahan infeksi HPV genital. Vaksin yang noninfeksius, berdasarkan *self-assembly* protein L1 yang menjadi *virus-like particle* (VLP) yang secara morfologik dan antigenik menyerupai kapsid HPV. Imunisasi VLP menginduksi titer antibodi spesifik yang tinggi. Dibuktikan dengan *clinical trial* pada manusia, VLP L1 yang diberikan secara intramuskuler menginduksi serokonversi >90%, peningkatan titer antibodi ≥ 40 kali, memberikan proteksi hampir 100% terhadap infeksi HPV di serviks oleh tipe HPV seperti yang ada di vaksin. Vaksin *quadrivalent* (Gardasil) terdiri dari VLP L1 dari HPV-6, -11, -16, dan -18, direkomendasikan oleh US FDA (*Food and Drug Administration*) untuk wanita dan pria berusia 9-26 tahun (di Eropa untuk pria 9-15 tahun). Vaksin *bivalent* (Cervarix) yang mengandung HPV-16 dan -18 juga dipasarkan untuk mencegah kanker serviks. Kedua vaksin tersebut diberikan sebanyak tiga kali secara intramuskuler selama 6 bulan. Efek samping yang biasa terjadi adalah nyeri kepala, demam, nyeri, gatal, kemerahan, bengkak, dan memar pada tempat penyuntikan.

Karena vaksin *quadrovalent* mengandung HPV-6 dan -11, vaksin tersebut bisa menurunkan insidensi kondiloma akuminata. Meskipun efikasi vaksin hampir 100% dalam mencegah infeksi HPV, tetapi vaksin ini tidak mempunyai aktivitas terapi terhadap infeksi HPV yang telah terjadi. Keterbatasan yang lain adalah proteksi yang terjadi lebih spesifik terhadap tipe HPV yang dikandung dalam vaksin, proteksi terbatas terhadap tipe HPV yang sangat mirip secara genetik, sehingga tidak bisa mencegah infeksi yang disebabkan oleh HPV tipe lain. Tetapi, HPV-16 dan -18 merupakan tipe HPV berperan pada hampir 70% kanker serviks di dunia, sehingga profilaksis dengan vaksin VLP bisa mencegah mayoritas infeksi HPV penyebab kanker serviks (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012).

Sebuah *randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study* pada pria usia 9-15 tahun dan 16-26 tahun menunjukkan vaksin HPV kuadrivalen lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menurunkan insidensi lesi genitalia eksterna karena HPV -6, -11, -16, -18 (Garnock-Jones KP, Giuliano AR. 2011).

Studi terbatas membuktikan bahwa vaksin HPV *quadrivalent* telah dibuktikan bersifat imunogenik dan aman diantara pasien HIV, tetapi studi tentang efikasi vaksin HPV di antara para pasien HIV masih banyak diperlukan. Cakupan vaksinasi HPV suboptimal dalam populasi umum dan masih sedikit penelitian tentang cakupan vaksinasi HPV diantara pasien HIV (Konopnicki D et al., 2013).

Kesimpulan

Infeksi HIV dapat meningkatkan kerentanan pasien terhadap infeksi HPV dan mengubah perjalanan penyakitnya sehingga tidak seperti pasien tanpa infeksi HIV Manifestasi infeksi HPV sangat luas baik di kulit, mukosa genitalia, dan mukosa nongenitalia, menyebabkan kelainan jinak yang biasanya disebabkan oleh HPV tipe risiko rendah sampai keganasan yang disebabkan oleh HPV tipe risiko tinggi. Kondiloma akuminata pada pasien HIV lebih sulit diobati dan akan lebih sering mengalami kekambuhan. Selain itu, pada imunokompromais, perjalanan penyakit kondiloma akuminata lebih lama. Profilaksis dengan vaksin HPV merupakan pendekatan terbaru untuk mencegah infeksi HPV tetapi

perlu dipertimbangkan dengan cermat pada pasien dengan infeksi HIV. Belum ada pengobatan yang mengeradikasi virus HPV, yang ada hanya menghilangkan gejala. Pilihan terapi sebaiknya berdasarkan kondisi lesi, kondisi pasien, ketersediaan sarana, kemampuan pemberi terapi, dan berdasarkan bukti klinis terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

- Androphy EJ, Kimbauer R. 2012. Human papilloma virus infections. In: *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 8th ed.* Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. New York: Mc Graw Hill.
- Anic GM, Lee JH, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, José C Silva R, et al. 2012. Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: the HIM study. *J Infect Dis.*, 205(5):789-93.
- Aynaoud O, Piron D, Barrasso R, et al. 1998. Poveda J-D. Comparison of clinical, histological, and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. *Sex Transm Inf.*, 74:32-4.
- Bissessor M, Fairley CK, Read T, et al. 2013. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis.*, 40(10):768-770.
- Bonita L, Murtiastutik D. 2017. Penelitian retrospektif: Gambaran klinis herpes simpleks genitalis. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin/Periodical of Dermatology and Venereology*, 29(1):30-35.
- CDC. 2006. *Center for HIV Information*. University of California: San Fransisco.
- Chirgwin K, Feldman J, Augenbraun M, Landesman S, Minkoff H. 1995. Incidence of venereal warts in HIV-infected and uninfected women. *J Infect Dis.*, 172:235-8.
- Cobo F. 2012. *Human Papillomavirus infections. From the laboratory to clinical practice*. Oxford: Woodhead Publishing Limited.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al. 1983. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med.*, 98(6):958-972.
- Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. 2004. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 35(5):435-445.

- Corey L, Wald A. Genital Herpes. 2008. In: *Sexually Transmitted Diseases*. 4th Ed. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, editors. New York: McGrawHill Medical.
- Darwich L, Cañadas MP, Videla S, et al. 2012. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV Medicine*, 13:549-57.
- De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. 2002. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Trans Dis*, 29:121-5.
- Egelkroun EM, Galloway DA. 2008. The Biology of genital human papillomaviruses. In: *Sexually Transmitted Diseases*. 4^{ed}. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. New York: Mc Graw Hill Medical.
- Eticha BT, Sisay Z, Alemayehu, et al. 2013. Seroprevalence of syphilis among HIV-infected individuals in Addis Ababa, Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *BMJ Open*, 3:1-6.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al. 2006. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*, 20:73.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al. 2006. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*, 20:73.
- Garnock-Jones KP, Giuliano AR. 2011. Quadrivalent Human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine. For the prevention of genital warts in males. *Drugs*, 71(5):591-602.
- Golusin Z. 2009. Genital warts: New approaches to the treatment. *Serb J Dermatol Venereol*, 3:107-14.
- Griemberg G, Bautista CT, Pizzimenti MC, et al. 2006. High prevalence of syphilis-HIV co-infection at four hospitals of the city of Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 38:134-6.
- Harnanti DV, Hidayati AN, Miftahussurur. 2018. Concomitant sexually transmitted diseases in patients with diagnosed HIV/AIDS: A Retrospective Study. *Afr., J. Infect. Dis.*, 12(S):83-89.
- Harnanti DV, Hidayati AN, Miftahussurur. 2018. Concomitant sexually transmitted diseases in patients with diagnosed HIV/AIDS: A Retrospective Study. *Afr., J. Infect. Dis.*, 12(S):83-89.

- Hidayati AN, Ervianti E, Lumintang H. 2009. *Human Papillomavirus (HPV) tipe 16 pada lesi genital wanita penderita kondilomata akuminata*. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin/Periodical of Dermatology and Venereology; 21(1): 25-30.
- Indriatmi W, Daili SF. 2018. Kutil anogenital pada infeksi HIV/AIDS. Dalam: *Manifestasi Kelainan Kulit dan Kelamin pada Pasien HIV/AIDS*. Hidayati NH, Daili SF, Niode NJ, et al. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Jiamton S, Leeyaphan C, Maneeprasopchoke P, et al. 2014. Omcharoen V. Prevalence and clinical manifestations of male patients with anogenital warts attending a sexually transmitted disease clinic prior HPV vaccine recommendation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 45:1337-43.
- Katz KA. 2012. Syphilis. In: *Fitzpatrick' dermatology in general medicines*. 8th ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, editors. New York: McGrawHill.
- Konopnicki D, De Wit S, Clumeck N. 2013. HPV and HIV Coinfection. *Future Virology*, 8(9):903-915.
- Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2013. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEADV*, 27:e263-70.
- Marques AR, Cohen JI. 2012. Herpes simplex. In: *Fitzpatrick' dermatology in general medicines*. 8th ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, editors. New York: McGrawHill.
- Minkoff HL, Eisenberger-Matityahu D, Feldman J, et al. 1999. Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 180:824-36.
- Nilasari H dan Lumintang H. 2018. Infeksi Herpes simples pada pasien HIV/AIDS. Dalam: *Manifestasi dan tata laksana kelainan kulit dan kelamin pada pasien HIV/AIDS*. Hidayati AN, Daili SJ, Niode NJ, et al., editors. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. 2011. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: The HPV in men study. *J Infect Dis.*, 204: 1711-22.
- Nyitray AG, Smith D, Villa L, et al. 2010. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *J Infect Dis.*, 201:1498-508.
- Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, et al. 2000. Cargnel A. Diagnosis and management of genital warts in HIV disease. *AIDS Read*, 10.

- Palefsky J. 2007. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*, 15:130-3.
- Palefsky JM, Holly EA, Efrdc JT, et al. 2005. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 19:1407-14.
- Pertel PE and Spear PG. 2008. In: *Sexually Transmitted Diseases. 4th Ed.* Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, editors. New York: McGrawHill Medical.
- Phipps W, Kent CK, Kohn R, et al. 2009. Risk factor for repeated syphilis in men who have sex with men, San Fransisco. *Sex Transm Dis.*, 36(6):331-5.
- Rahadiyanti DD dan Damayanti. 2018. Sifilis Sekunder pada Pasien HIV: Laporan Kasus. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 30(2):178-184.
- Romawi R, Djayakusumah TS, Achdiat PA. 2018. Sifilis pada Pasien HIV/AIDS. Dalam: *Manifestasi dan Tatalaksana Kelainan Kulit dan Kelamin pada Pasien HIV/AIDS.* Hidayati AN, Daili SF, Niode NJ, et al., editors. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, et al. 2007. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *JEADV*, 21:1054-60.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. 2011. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.*, 103:753-62.
- Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. 2002. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis.*, 29:427-35.
- Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, et al. 2008. Clinical manifestations of Syphilis. In: *Sexually Transmitted Diseases. 4th Ed.* Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al, editors. New York: McGrawHill Medical.
- Kementerian Kesehatan. 2008. *Surveilans Terpadu Biologis dan Perilaku (STBP) Dalam Pemantauan Prevalensi HIV.* Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Uihlein LC, Saavedra AP, Johnson RA. 2012. Cutaneous manifestations oh Human Immunodeficiency Virus Diseases. In: *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 8th ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. New York: Mc Graw Hill.
- Wieland U, Kreuter A, Pfister H. 2014. Human papillomavirus and immunosuppression. *Curr Probl Dermatol*, 45:154-65.

Winer RL, Koutskey LA. 2008. Genital Human papillomavirus infection. In: *Sexually Transmitted Diseases. 4th Ed.* Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, *et al*, editors. New York: Mc Graw Hill Medical.