



UNIVERSITAS ANDALAS

**DETEKSI *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* TIPE 6 DAN 11 PADA
LESI DAN PERI LESI KONDILOMA AKUMINATUM
DENGAN *POLYMERASE CHAIN REACTION***

TESIS

**TAUFIK HIDAYAT
06228002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
2012**

DETEKSI HUMAN PAPILLOMA VIRUS TIPE 6 DAN 11 PADA LESI DAN PERI LESI KONDILOMA AKUMINATUM DENGAN METODE POLYMERASE CHAIN REACTION

Taufik Hidayat

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS dr M Djamil Padang

Abstrak

Latar belakang:

Kondiloma akuminatum adalah kutil anogenital yang disebabkan *Human papilloma virus* (HPV) tipe tertentu terutama HPV tipe 6 dan 11. Sering terjadi rekurensi kondiloma akuminatum sesudah terapi karena tidak adanya efek anti virus dari terapi yang diberikan dan diduga adanya HPV di sekitar lesi.

Tujuan penelitian

Untuk mengetahui kepositifan HPV tipe 6 dan 11 pada lesi dan peri lesi kondiloma akuminatum dengan *polymerase chain reaction* (PCR).

Subyek dan metode penelitian

Subyek penelitian adalah pasien kondiloma akuminatum yang datang ke poliklinik kulit dan kelamin RS dr M Djamil Padang. Diagnosis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, kemudian dilakukan biopsi kulit pada lesi dan perilesi kondiloma akuminatum untuk pemeriksaan histopatologi dan deteksi HPV tipe 6 dan 11 dengan PCR.

Hasil penelitian

Didapat 10 pasien kondiloma akuminatum, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 60%, usia rata-rata $27,7 \pm 8,55$ tahun, status perkawinan sudah menikah sebanyak 60%, dan 100% pasien dengan tingkat pendidikan menengah. Karakteristik klinis kondiloma akuminatum, riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya pada 16,67% pasien laki-laki dan 25% pasien perempuan, lama keluhan rata-rata $3,6 \pm 2,9$ bulan, tipe lesi terbanyak adalah tipe klasik kondilomata akuminata pada 100% pasien, lokasi paling sering pada laki-laki adalah batang penis sebanyak 66,67% pasien sedangkan pada perempuan di vulva pada 100% pasien. Pada lesi HPV tipe 6 ditemukan pada 90% sampel, dan multipel infeksi HPV tipe 6 dan 11 pada 10% sampel. Pada perilesi HPV tipe 6 ditemukan pada 60% sampel dan tidak ditemukan multipel infeksi oleh HPV tipe 6 dan 11. Tidak ditemukan infeksi oleh HPV tipe 11 saja pada sampel lesi atau perilesi.

Kata kunci: kondiloma akuminatum, HPV tipe 6, HPV tipe 11

DETECTION OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS TYPE 6 AND 11 IN LESIONS AND PERILESIONS OF CONDYLOMA ACUMINATUM BY POLYMERASE CHAIN REACTION

Taufik Hidayat

Department of Dermatology and Venereology

University of Andalas, Faculty of Medicine / dr M Djamil Hospital, Padang

Abstract

Background:

Condyloma acuminatum is anogenital warts caused by certain Human papilloma virus (HPV), especially HPV type 6 and 11. It often recurs after treated due to absence anti viral effect of therapy and possibility presence HPV in tissue around the lesion.

Objective:

To find positivity of HPV type 6 and 11 in the lesions and perilesions of condyloma acuminatum by polymerase chain reaction (PCR).

Subjects and methods:

Subjects were condyloma acuminatum's patients who came to Dermatology and Venereology clinic of dr M Djamil Hospital, Padang. Diagnosis is base on anamnesis and physical examination. Skin biopsy performed on the lesions and perilesions of condyloma acuminatum for histopathological examination and detection of HPV type 6 and 11 by PCR.

Results:

There are 10 patients condyloma acuminatum, predominantly male about 60%, average age are $27,7 \pm 8,5$ years, marital status predominantly are married about 60%, and 100% patients with secondary education level. Clinical characteristics of condyloma acuminatum with previous history of this disease found in 16,7% male patients and 25% female patients, average duration of condyloma acuminatum are $3,6 \pm 2,9$ months, type of the lesions predominantly classic type condylomata acuminata in 100% patient, site of the lesions frequently on the penile shaft in 66,7% male patients and on the vulva in 100% female patients. HPV type 6 was found in 90% lesions, and multiple infection by HPV type 6 and 11 in 10% of lesions. In the perilesions HPV type 6 found in 60% samples and there are no multiple infections by HPV type 6 and 11. There are no infections by only HPV type 11 in the lesions or perilesions.

Key words: condyloma acuminatum, HPV type 6, HPV type 11.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif untuk melihat adanya HPV tipe 6 dan 11 pada lesi dan peri lesi pasien kondiloma akuminatum di RS.dr M Djamil Padang.

4.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Sub Bagian IMS Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) RS dr M Djamil Padang. Pemeriksaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi (PA), Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Andalas (Unand), sedangkan analisis DNA HPV dengan pemeriksaan PCR dilakukan di Laboratorium Biomedik, FK Unand.

Waktu penelitian dilakukan dilakukan dari Mei 2011 sampai April 2012, sedangkan pengumpulan data dan pemeriksaan terhadap sampel penelitian dilakukan dari bulan Januari sampai April 2012.

4.3. Populasi, sampel dan besar sampel penelitian

1. Populasi.

Populasi adalah semua pasien dengan diagnosis klinis kondiloma akuminatum yang dikonsulkan ke Subbagian Infeksi Menular Seksual Poliklinik IKKK RS dr M Djamil Padang.

2. Sampel

Sampel untuk penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien kondiloma akuminatum yang didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan *acetowhite test* positif.
2. Lesi kondiloma akuminatum yang terdapat pada permukaan kulit ano-genital
3. Diameter lesi kondiloma > 6 mm.
4. Usia 18 – 59 tahun
5. Bersedia ikut penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi:

1. Lesi kondiloma akuminatum yang terletak di mukosa ano-genital.
2. Pasien kondiloma akuminatum yang hamil.
3. Pasien kondiloma akuminatum yang sudah diketahui dari rekam medik terinfeksi HIV.
4. Pasien kondiloma akuminatum yang sedang atau sudah di terapi apapun pada lesi kondiloma akuminatumnya dalam 3 bulan terakhir.
5. Pasien kondiloma akuminatum yang tidak menyetujui mengikuti penelitian.

3. Besar sampel

Jumlah sampel pada penelitian deskriptif ini ditentukan dengan metode *quota sampling* yang ditetapkan berdasarkan jumlah. Jumlah sampel ditentukan berdasarkan jumlah kasus baru kondiloma akuminatum tahun sebelumnya di RS dr M Djamil Padang, maka ditetapkan jumlah sampel sebanyak 10 sampel.

4.4. Alat, bahan dan cara kerja penelitian.

4.4.1. Alat.

1. *Minor set* steril: Pisau *scapel* no 15, *scapel holder*, pinset surgis, gunting jaringan, klem jaringan, *needle holder*, *needle* dan benang *silk* 4.0.
2. *Microtom*
3. *Object glass*
4. *Deck glass*
5. Mikroskop cahaya (Nikon)
6. Mikropipet (10 μ L, 20 μ L, 100 μ L)
7. Tabung reaksi 1,5mL
8. *Freezer* suhu – 20⁰ C
9. PCR C1000 TouchTM Thermal Cycler (Bio Rad, AS)
10. PowerPac HV High-Voltage Power Supply (Bio Rad, AS)
11. UV transilluminator
12. Gel DocTM XR (Bio Rad, AS)

4.4.2. Bahan.

1. Sampel biopsi jaringan lesi sampai 3 mm peri lesi kondiloma akuminatum.

2. NaCl 0,9%
3. Formalin 10%
4. Alkohol 80%, 90%, 95% dan 100%.
5. Larutan xylol
6. Parafin
7. Larutan Hematoksin Mayer.
8. *Maxwell[®] 16 Tissue DNA Purification Kit (Promega, AS)*
9. *Go Tag Green Master Mix (Promega, AS)*
10. *PCR Buffer (Promega, AS)*
11. Primer HPV tipe 6 dan tipe 11
12. Gel agarose 1,5%
13. Ethidium bromide

4.4.3. Cara kerja penelitian

1. Biopsi sampel

Biopsi eksisi dilakukan setelah pasien menandatangani *informed consent* untuk persetujuan tindakan biopsi eksisi pada lokasi kondiloma akuminatum dengan mengambil lesi dan peri lesinya. Tindakan biopsi dilakukan dengan teknik eksisi elipsional dengan mengambil kulit sehat yang berdekatan dengan lesi sampai 3 mm dari pinggir lesi yang terlihat secara visual kemudian luka biopsi dijahit dan dijelaskan mengenai perawatan luka biopsi sampai jahitan bekas luka biopsi dibuka pada hari ketujuh. Jaringan sampel dibagi 4 bagian yaitu lesi dan peri lesi untuk pemeriksaan histopatologi yang dimasukkan ke dalam botol terpisah berisi

formalin 10% serta lesi dan peri lesi yang dimasukkan ke dalam botol terpisah berisi NaCl 0,9% untuk pemeriksaan PCR.

2. Pemeriksaan histopatologi

Sampel untuk pemeriksaan histopatologi dan dibawa ke Bagian Patologi Anatomi FK Unand untuk pembuatan preparat histopatologi. Preparat histopatologi yang diwarnai dengan HE untuk selanjutnya diperiksa oleh dokter Spesialis Patologi Anatomi yang sama.

3. Isolasi DNA dari jaringan sampel

Sampel untuk analisis DNA HPV dalam jangka waktu 2 jam harus sudah berada di Laboratorium Biomedik FK Unand untuk disimpan pada suhu -20° C sampai dilakukan isolasi DNA. Isolasi DNA dilakukan dengan menggunakan *Maxwell[®] 16 Tissue DNA Purification Kit (Promega, AS)* dan *Maxwell[®] 16 Instruments (Promega, AS)* sesuai dengan protokol isolasi DNA dari jaringan. Sehingga didapat *whole genom* dari sampel yang menjadi DNA *template* untuk proses amplifikasi dengan PCR. Untuk memastikan adanya DNA dalam hasil isolasi DNA sampel, dapat dilihat dengan elektroforesis terhadap isolat tersebut. Hasil isolasi DNA tersebut dapat disimpan pada suhu -20° C hingga digunakan untuk proses PCR.

4. Amplifikasi sampel dengan PCR

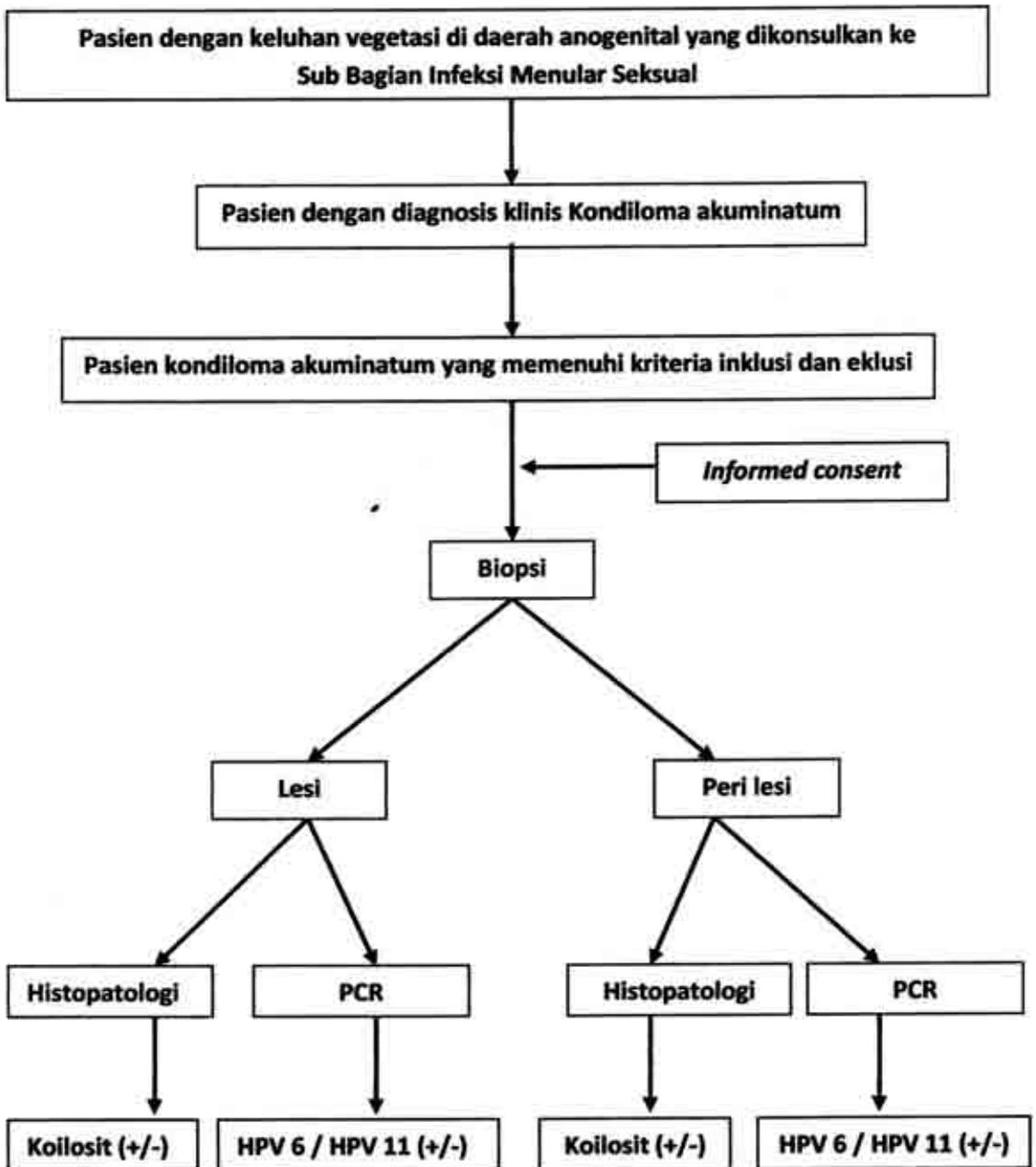
Hasil isolasi DNA menjadi *template* untuk amplifikasi dengan PCR *C1000 TouchTM Thermal Cycler (Bio Rad, AS)* menggunakan primer HPV tipe 6 dan 11. Primer HPV tipe 6 mengamplifikasi untaian DNA HPV pada region LCR akan menghasilkan produk amplifikasi sepanjang 258-361

pairs base. Primer HPV tipe 11 mengamplifikasi untaian DNA HPV pada region L1 akan menghasilkan produk amplifikasi sepanjang 356 *pairs base*. Amplifikasi menggunakan primer HPV tipe 6 dan 11 dilakukan dalam proses reaksi yang berbeda. Amplifikasi menggunakan primer HPV tipe 6 dimulai dengan denaturasi pada suhu 94⁰C selama 1 menit, dilanjutkan dengan 30 siklus denaturasi pada suhu 90⁰C selama 30 detik, *annealing* pada suhu 56⁰C selama 2 menit, dan *extension* pada suhu 72⁰C selama 1 menit, dan *final extension* pada suhu 72⁰C selama 10 menit sehingga didapat hasil PCR yang telah dilabel primer HPV tipe 6. Amplifikasi menggunakan primer HPV tipe 11 dimulai dengan denaturasi pada suhu 94⁰C selama 1 menit, dilanjutkan dengan 30 siklus denaturasi pada suhu 90⁰C selama 30 detik, *annealing* pada suhu 61⁰C selama 2 menit, dan *extension* pada suhu 72⁰C selama 1 menit, dan *final extension* pada suhu 72⁰C selama 10 menit sehingga didapat hasil PCR yang telah dilabel primer HPV tipe 11.⁵⁹

5. Elektroforesis DNA hasil amplifikasi

Hasil produk PCR yang telah dilabel dengan primer HPV tipe 6 dan 11 dilihat menggunakan elektroforesis *PowerPac HV High-Voltage Power Supply (Bio Rad, AS)* pada gel agarose 1,5%. Untuk melihat fragmen-fragmen DNA HPV yang terbentuk pada gel agarose maka gel yang telah dielektroforesis diletakan di atas UV transluminator kemudian difoto menggunakan *Gel DocTM XR (Bio Rad, AS)* dan divisualisasikan dengan *System with Image LabTM Software (Bio Rad, AS)*.

4.5. Alur penelitian



Keterangan alur penelitian

Sampel penelitian didapat dari pasien yang datang ke poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) RS. Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan vegetasi di daerah anogenital. Pasien dikonsulkan ke Sub Bagian IMS, dan setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, status venereologikus dan *acetowhite test*, pasien di diagnosis secara klinis sebagai kondiloma akuminatum. Jika pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, pasien diberi penjelasan mengenai tujuan, manfaat, dan cara penelitian serta mengisi *informed consent* dan status penelitian kemudian dilakukan tindakan biopsi. Jaringan biopsi dibagi menjadi 4 bagian yaitu: 1 bagian lesi untuk pemeriksaan histopatologi, 1 bagian peri lesi untuk pemeriksaan histopatologi, 1 bagian lesi untuk pemeriksaan PCR dan 1 bagian peri lesi untuk pemeriksaan PCR. Jaringan untuk pemeriksaan histopatologi dimasukkan ke dalam botol berisi larutan formalin 10%, kemudian dibawa ke Bagian Patologi Anatomi FK Unand untuk dilakukan pembuatan blok parafin dan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE). Jaringan untuk pemeriksaan PCR dimasukkan ke dalam botol berisi larutan NaCl 0,9% kemudian bahan dalam 2 jam harus sudah berada di Laboratorium Biomedik FK Unand untuk dilakukan isolasi DNA, amplifikasi DNA dengan PCR dan analisis hasil PCR.

4.6. Analisis data

Penyajian dan analisis data ditampilkan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan narasi.

4.7. Etika penelitian

Penelitian dilakukan pada pasien pasien dengan diagnosis klinis kondiloma akuminatum yang dikonsulkan ke Sub Bagian IMS poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS dr M Djamil Padang dan dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik RS Dr M Jamil Padang.

4.8. Variabel penelitian

1. Variabel bebas :
 - a. HPV tipe 6
 - b. HPV tipe 11
2. Variabel tergantung :
 - a. Kulit lesi kondiloma akuminatum
 - b. Kulit perilesi kondiloma akuminatum
3. Variabel luar yang diamati :
 - a. Jenis kelamin
 - b. Umur
 - c. Status perkawinan
 - d. Pendidikan
 - e. Riwayat kondiloma akuminatum
 - f. Lama keluhan
 - g. Tipe lesi
 - h. Lokasi lesi
 - i. Koilosit

4.9. Definisi variabel penelitian

- HPV tipe 6
 - a. Definisi: *Human papilloma virus* kelompok *low risk* tipe 6.
 - b. Alat ukur: teknik PCR
 - c. Hasil ukur: positif dan negatif.
 - d. Skala ukur: nominal.

- HPV tipe 11
 - a. Definisi: *Human papilloma virus* kelompok *low risk* tipe 11.
 - b. Alat ukur: teknik PCR
 - c. Hasil ukur: positif dan negatif.
 - d. Skala ukur: nominal

- Kondiloma akuminatum.
 - a. Definisi: kutil pada genitalia yang dapat berupa papul atau plak eksofitik, warna seperti kemerahan sampai keabu abuan di daerah anogenital. Diagnosis kondiloma akuminatum berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.
 - b. Alat ukur: anamnesis dan pemeriksaan fisik.
 - c. Hasil ukur: kondiloma akuminatum atau non kondiloma akuminatum.
 - d. Skala ukur: nominal.

- Lesi :
 - a. Definisi: Kulit dengan gambaran klinis kondiloma akuminatum (sesuai dengan definisi operasional)
 - b. Alat ukur: pemeriksaan klinis

- c. Hasil ukur: lesi atau non lesi
 - d. Skala ukur: nominal.
- Perilesi :
 - a. Definisi: Kulit di sekitar lesi yang secara klinis tidak ada gambaran klinis kondiloma akuminatum (sesuai dengan definisi operasional). Batas dalam peri lesi adalah pinggir lesi kondiloma akuminatum, sedangkan batas luar peri lesi adalah 3 mm dari pinggir lesi kondiloma akuminatum yang tampak secara visual.
 - b. Alat ukur: pemeriksaan klinis
 - c. Hasil ukur: peri lesi atau non peri lesi
 - d. Skala ukur: nominal.
- Jenis Kelamin :
 - a. Definisi: Jenis kelamin seseorang ditentukan berdasarkan fisik.
 - b. Alat ukur: wawancara dan pemeriksaan fisik
 - c. Hasil ukur: Pria dan perempuan.
 - d. Skala ukur: nominal.
- Umur :
 - a. Definisi: Umur seseorang yang ditentukan mulai dari tahun lahir.
 - b. Alat ukur: wawancara
 - c. Hasil ukur: dalam tahun
 - d. Skala ukur: rasio
- Status perkawinan:
 - a. Definisi: Status perkawinan yang sah secara hukum
 - b. Alat ukur: wawancara

- c. Hasil ukur: menikah, belum menikah dan bercerai (janda/duda)
 - d. Skala ukur: nominal
- Pendidikan
 - a. Definisi: pendidikan terakhir yang diselesaikan
 - b. Alat ukur: wawancara
 - c. Hasil ukur: Pendidikan dasar (SD, SMP), menengah (SMA), dan tinggi (strata 1, strata 2 dan strata 3)
 - d. Skala ukur: nominal
 - Riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya :
 - a. Definisi: pernah menderita kondiloma akuminatum yang telah dinyatakan sembuh sebelumnya.
 - b. Alat ukur: anamnesis, atau catatan rekam medis.
 - c. Hasil ukur: ada atau tidak
 - d. Skala ukur: nominal
 - Lama keluhan :
 - a. Definisi: sejak kapan mengetahui menderita kutil kelamin.
 - b. Alat ukur: anamnesis.
 - c. Hasil ukur: dalam bulan
 - d. Skala ukur: rasio
 - Tipe lesi
 - a. Definisi: tipe lesi kondiloma akuminatum
 - b. Alat ukur: pemeriksaan klinis
 - c. Hasil ukur: kondilomata akuminata, *dome shaped papul, keratotic wart, flat wart*

d. Skala ukur: nominal

- Lokasi lesi:

a. Definisi: lokasi munculnya lesi kondiloma akuminatum berdasarkan pemeriksaan fisik.

b. Alat ukur: pemeriksaan klinis.

c. Hasil ukur: pubis, genitalia eksterna, genitalia interna, anus

d. Skala ukur: nominal

- Koilosit:

a. Definisi: sel epitel skuamosa yang mengalami perubahan struktur berupa inti sel membesar, membrane inti ireguler, hiperkromatik dengan peri nuclear halo yang disebabkan oleh infeksi HPV

b. Alat ukur: pemeriksaan histopatologi

c. Hasil ukur: ada atau tidak

d. Skala ukur: nominal

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapat 10 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan analisis DNA HPV dengan PCR. Pada anamnesis didapatkan data jenis kelamin, umur, status perkawinan, tingkat pendidikan, lama keluhan dan riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya. Tipe dan lokasi lesi kondiloma akuminatum ditentukan dari pemeriksaan fisik. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan pewarnan HE, sedangkan pemeriksaan analisis DNA HPV dengan PCR memakai primer HPV tipe 6 dan 11.

5.1. Karakteristik demografi pasien kondiloma akuminatum

Karakteristik demografi pasien kondiloma akuminatum berdasarkan jenis kelamin, usia, status perkawinan dan tingkat pendidikan dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Karakteristik demografi subyek penelitian

Variabel	n	%
Jenis kelamin :		
Perempuan	4	40
Laki-laki	6	60
Usia rata-rata :		
< 27,7±8,6 tahun	6	60
> 27,7±8,6 tahun	4	40
Status perkawinan :		
Menikah	6	60
Belum menikah	3	30
Bercerai (Janda/Duda)	1	10
Tingkat pendidikan :		
Dasar (SD & SMP)	-	-
Menengah (SMA)	10	100
Tinggi (Universitas)	-	-

5.1.1. Jenis kelamin

Pada penelitian ini didapatkan pasien kondiloma akuminatum dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 6 orang (60%) dan perempuan sebanyak 4 orang (40%).

Penelitian Dai dkk. di China pada tahun 2008 melaporkan kondiloma akuminatum pada laki-laki (58,9%) lebih banyak dari pada perempuan (41,1%).¹⁹ Kyriakis dkk. di Yunani pada tahun 2005 melaporkan jumlah pasien kondiloma akuminatum pada laki-laki (84,8%) dan perempuan (15,2%).⁷ Lin dkk. di Hong Kong pada tahun 2010 melaporkan kondiloma akuminatum pada pasien laki-laki sebanyak 79,4% dan perempuan 20,6%.⁹

Penelitian Silitonga di Medan pada tahun 2009 melaporkan kondiloma akuminatum pada laki-laki lebih sedikit (40%) dari pada perempuan (60%).⁶⁰ Castellsague dkk. di Spanyol pada tahun 2008 melaporkan kondiloma akuminatum pada laki-laki (45,5%) lebih sedikit dari pada perempuan (54,4%).⁵ Pirota dkk. di Australia pada tahun 2009 melaporkan kondiloma akuminatum pada laki-laki (45,8%) dan perempuan (54,1%).⁸ Kusuma dkk. di Semarang pada tahun 2010 melaporkan kondiloma akuminatum pada laki-laki (48,7%) lebih sedikit dari pada perempuan (51,3%).¹³

Pada penelitian ini didapatkan kondiloma akuminatum lebih banyak pada pasien laki-laki. Tingginya kondiloma akuminatum pada pasien laki-laki diduga karena tingginya perilaku berisiko pada populasi laki-laki.^{9,61} Beberapa kepustakaan melaporkan prevalensi kondiloma akuminatum yang lebih banyak pada perempuan.^{5,8,13,60} Tingginya angka kondiloma akuminatum pada perempuan

kemungkinan karena anatomi genitalia perempuan yang lebih mudah mengalami trauma selama *coitus*. Perempuan juga lebih sering mendatangi tenaga kesehatan untuk melakukan dan kontrol penggunaan kontrasepsi sehingga lebih cepat terdiagnosis adanya kondiloma akuminatum.⁶²

5.1.2. Umur

Umur rata-rata pasien kondiloma akuminatum pada penelitian ini adalah $27,7 \pm 8,6$ tahun dengan sebaran dari umur 18-46 tahun. Kelompok umur terbanyak ditemukannya kondiloma akuminatum pada kelompok umur kurang dari usia rata-rata sebanyak 60%, usia diatas usia rata-rata sebanyak 40% pasien.

Kusuma dkk. di Semarang pada tahun 2010 melaporkan jumlah pasien kondiloma akuminatum terbanyak adalah pada kelompok umur 18-34 tahun sebanyak 79,6% dengan umur termuda 18 tahun dan tertua 68 tahun.¹³ Silitonga di Medan pada tahun 2009 melaporkan kondiloma akuminatum terbanyak (30%) pada kelompok umur 20-24 tahun.⁶⁰ Nasiri dkk. di Iran pada tahun 2008 melaporkan umur rata-rata pasien kondiloma akuminatum adalah 29,5 tahun, dengan usia termuda 16 tahun dan tertua 46 tahun.⁶³

Pada penelitian ini dilaporkan angka kondiloma akuminatum yang lebih sering pada usia muda. Seringnya terjadi kondiloma akuminatum pada usia muda karena tingginya angka perilaku seksual berisiko pada kelompok usia muda. Lau dkk. di Hong Kong pada tahun 2003 yang melaporkan bahwa 40,8% laki-laki dengan perilaku seksual berisiko tinggi berada pada kelompok usia 18-30 tahun, lebih sering menderita IMS termasuk kondiloma akuminatum.⁶¹ Usia muda merupakan faktor risiko terjadinya kondiloma akuminatum.⁶⁴ Semakin tua usia

prevalensi kondiloma akuminatum makin berkurang secara progresif, hal ini disebabkan karena aktivitas seksual yang lebih rendah pada usia tua dibandingkan usia muda.⁶²

5.1.3. Status perkawinan

Pada penelitian ini status perkawinan dibedakan menjadi menikah, belum menikah dan bercerai (janda atau duda). Pasien kondiloma akuminatum yang sudah menikah sebanyak 6 orang (60%), belum menikah sebanyak 3 orang (30%) dan sudah bercerai (duda) sebanyak 1 orang (10%).

Silitonga di Medan pada tahun 2009 melaporkan pasien kondiloma akuminatum yang sudah menikah sebanyak 65% pasien.⁶⁰ Nasiri dkk. di Iran pada tahun 2008 melaporkan pasien kondiloma akuminatum yang sudah menikah sebanyak 78,1% pasien, 15,6% belum menikah, dan 6,2 % sudah bercerai.⁶³

Giuliano dkk. pada tahun 2008 yang melakukan penelitian di Brazil, Meksiko dan Amerika Serikat melaporkan pasien kondiloma akuminatum yang sudah menikah sebanyak 33,6 %, hidup bersama sebanyak 11,5%, belum menikah 46,9% dan bercerai sebanyak 8,0%.⁶⁵ Wen dkk. di Australia pada tahun 1999 melaporkan pasien kondiloma akuminatum yang sudah menikah sebanyak 11,5%, belum menikah 78,6% dan bercerai sebanyak 9,9%.⁶⁴

Adanya perbedaan prevalensi kondiloma akuminatum berdasarkan status perkawinan dengan penelitian Giuliano dan Wen kemungkinan disebabkan adanya perbedaan budaya dan gaya hidup, dimana hubungan seks pranikah lebih umum dilakukan oleh populasi yang menjadi sampel penelitian tersebut. Finer di Amerika Serikat pada tahun 2007 melaporkan bahwa hampir semua usia seksual

aktif di AS melakukan hubungan seksual pranikah yang mengakibatkan meningkatnya kehamilan yang tidak diharapkan dan meningkatnya risiko terkena penyakit infeksi menular seksual.⁶⁶

5.1.4. Tingkat pendidikan

Pada penelitian ini tingkat pendidikan dibedakan menjadi pendidikan dasar, menengah dan tinggi. Semua (100%) pasien kondiloma akuminatum berada dalam kelompok tingkat pendidikan menengah. Tidak ada pasien kondiloma akuminatum dengan tingkat pendidikan tinggi.

Silitonga di Medan pada tahun 2009 melaporkan pasien kondiloma akuminatum dengan tingkat pendidikan menengah sebanyak 85% pasien.⁶⁶ Penelitian Goodman dkk. di Hawaii pada tahun 2008 melaporkan pasien perempuan dengan kondiloma akuminatum sebanyak 23% dengan tingkat pendidikan menengah dan lebih rendah.⁶⁷ Stefanaki dkk. di Yunani pada tahun 2009 melaporkan pasien laki-laki dengan kondiloma akuminatum sebanyak 22,4% dengan tingkat pendidikan dasar, 53,5% dengan tingkat pendidikan menengah dan 24,1% dengan tingkat pendidikan tinggi.⁶⁸

Pada penelitian ini didapatkan tingkat pendidikan menengah paling banyak menderita kondiloma akuminatum. Tingkat pendidikan berpengaruh terhadap pengetahuan, sikap dan perilaku seksual seseorang sehingga sangat berasosiasi kuat dengan kejadian KA. Makin rendah tingkat pendidikan makin besar risiko menderita kondiloma akuminatum.⁶⁹ Tingkat pendidikan yang rendah merupakan faktor risiko untuk menderita kondiloma akuminatum.⁷⁰

5.2. Karakteristik klinis pasien kondiloma akuminatum

Karakteristik klinis pasien kondiloma akuminatum berdasarkan riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya, lama keluhan, tipe lesi dan lokasi lesi dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Karakteristik klinis subyek penelitian

Variabel	n		%	
	L	P	L	P
Riwayat kondiloma sebelumnya	1	1	16,7	25
Lama keluhan rata-rata				
< 3,6±2,9 bulan	5	4	83,3	100
> 3,6±2,9 bulan	1	0	16,7	0
Tipe lesi :				
Kondilomata akuminata (tipe klasik)	6	4	100	100
<i>Domeshaped papul</i>	2	1	33,3	25
<i>Keratotic wart</i>	-	-	-	-
<i>Flat wart</i>	-	-	-	-
Lokasi lesi :				
Pubis	3	-	50	-
Genitalia eksterna				
Batang penis	4	-	66,7	-
Vulva	-	4	-	100
Genitalia interna				
Uretra	-	-	-	-
Vagina	-	-	-	-
Serviks	-	-	-	-
Perianal	1	1	16,7	25

5.2.1. Riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya

Hasil penelitian ini sebanyak 1 orang (16,7%) pasien laki-laki mempunyai riwayat kondiloma akuminatum, dan 1 orang (25%) pasien perempuan dengan riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya.

Kusuma dkk. di Semarang pada tahun 2010 melaporkan pasien dengan riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya sebanyak 11,5% pasien.¹³ Layegh dkk. di Iran pada tahun 2008 melaporkan pasien perempuan dengan riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya sebanyak 15,2% pasien.²⁶

Pada penelitian ini didapatkan riwayat kondiloma akuminatum pada pasien laki-laki sesuai dengan kepustakaan. Riwayat kondiloma akuminatum pada pasien perempuan pada penelitian ini sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Layegh dkk. di Iran pada tahun 2008. Hal ini disebabkan karena jumlah sampel pasien perempuan yang sangat sedikit pada penelitian ini.

5.2.2. Lama keluhan

Hasil penelitian ini didapatkan lama keluhan rata-rata adalah $3,6 \pm 2,9$ bulan. Sebanyak 5 (83,3%) pasien laki-laki dengan lama keluhan kurang dari $3,6 \pm 2,9$ bulan, dan 1 (16,7%) pasien laki-laki dengan lama keluhan lebih dari $3,6 \pm 2,9$ bulan. Seluruh pasien perempuan dengan lama keluhan kurang dari $3,6 \pm 2,9$ bulan.

Stefanaki dkk. di Yunani pada tahun 2009 melaporkan pada pasien laki-laki dengan kondiloma akuminatum lama keluhan 0 – 6 bulan sebanyak 60,5% pasien, lama keluhan 7 – 12 bulan sebanyak 16% dan lama keluhan lebih dari 12 bulan sebanyak 23,5% pasien.⁶⁸ Eassa dkk. di Iran pada tahun 2011 melaporkan bahwa seluruh pasien perempuan dengan kondiloma akuminatum lama keluahannya kurang dari 6 bulan.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan pasien laki-laki dengan lama keluhan kurang dari 6 bulan lebih banyak dibanding penelitian Stefanaki dkk. di Yunani

pada tahun 2009. Sedangkan pada pasien perempuan dengan lama keluhan kurang dari 6 bulan sesuai dengan kepustakaan.

5.2.3. Tipe lesi

Hasil penelitian ini, berdasarkan tipe morfologi lesi, pada laki-laki dan perempuan tipe kondilomata akuminata ditemukan pada 100% pasien, tipe *dome shaped papul* ditemukan pada 33,3% pasien laki-laki dan 25% pasien perempuan, sedangkan tipe *keratotic wart* dan *flat wart* tidak ditemukan pada penelitian ini. Pada 2 (33,3%) pasien laki-laki dan 1 (25%) pasien perempuan ditemukan 2 tipe yaitu tipe kondilomata akuminata dan tipe *dome shaped papul*.

Nasiri dkk. di Iran pada tahun 2008 melaporkan sebanyak 62,5% termasuk tipe kondilomata akuminata, dan 37,5% tipe *flat wart*.⁶³ Lowhagen dkk. di Swedia pada tahun 1993 melaporkan sebanyak 40,9 % pasien termasuk tipe kondilomata akuminata, sebanyak 38,6% tipe papular.¹⁶

Pada penelitian ini tipe klasik kondilomata akuminata merupakan tipe morfologi yang paling banyak ditemukan, dan lebih tinggi dibanding laporan Nasiri dan Lowhagen. Hal ini kemungkinan disebabkan jumlah sampel yang terlalu sedikit sehingga tidak menggambarkan variasi tipe morfologi kondiloma akuminatum.

5.2.4. Lokasi lesi

Lokasi lesi kondiloma akuminatum pada penelitian ini, pada pasien laki-laki di pubis ditemukan pada 50% pasien, batang penis pada 66,7% pasien dan perianal pada 16,7% pasien. Sedangkan lokasi lesi pada perempuan pada vulva ditemukan pada 100% pasien dan perianal pada 25% pasien. Dari total 6 pasien

batang penis, 2 pasien dengan lesi di batang penis saja dan 1 pasien dengan lesi di perianal. Dari total 4 pasien perempuan, 1 pasien ditemukan lesi di vulva dan perianal dan 3 pasien dengan lesi di vulva saja.

Stefanaki dkk. di Yunani pada tahun 2009 melaporkan pasien laki-laki dengan lokasi kondiloma akuminatum di pubis sebanyak 45,7%, di batang penis 53,5% dan di anal 18,1%.⁶⁸ Aynaud dkk. di Perancis pada tahun 2008 melaporkan pasien laki-laki dengan lokasi kondiloma akuminatum di pubis sebanyak 14%, di batang penis sebanyak 62% dan di anal sebanyak 17,5%.²³

Pada pasien perempuan lokasi kondiloma akuminatum di vulva sebanyak 91% dan di anal sebanyak 28%.²³ Roongpisuthipong dkk. di Thailand pada tahun 2010 melaporkan pada pasien perempuan lokasi kondiloma akuminatum di vulva sebanyak 61,2% dan di anal sebanyak 9,1%.⁷¹

Pada penelitian ini didapatkan lokasi kondiloma akuminatum yang sesuai dengan kepustakaan dimana pada laki-laki lokasi terbanyak adalah di batang penis, sedangkan pada perempuan paling banyak di vulva. Meskipun vulva merupakan lokasi paling sering ditemukan kondiloma akuminatum, di perianal dapat juga ditemukan kondiloma akuminatum hingga pada 25% pasien dengan kondiloma akuminatum di vulva.³⁷ Sebagian besar perempuan dengan kondiloma akuminatum di perianal tanpa adanya riwayat hubungan seksual melalui anal.^{37,67} Terjadinya kondiloma akuminatum di perianal tersebut karena adanya sekret vagina yang mengandung HPV yang sampai ke daerah anal saat coitus.³⁷

laki-laki, 1 pasien ditemukan hanya lesi di pubis, 2 pasien dengan lesi di pubis dan batang penis, 2 pasien dengan lesi di batang penis saja dan 1 pasien dengan lesi di perianal. Dari total 4 pasien perempuan, 1 pasien ditemukan lesi di vulva dan perianal dan 3 pasien dengan lesi di vulva saja.

Stefanaki dkk. di Yunani pada tahun 2009 melaporkan pasien laki-laki dengan lokasi kondiloma akuminatum di pubis sebanyak 45,7%, di batang penis 53,5% dan di anal 18,1%.⁶⁸ Aynaud dkk. di Perancis pada tahun 2008 melaporkan pasien laki-laki dengan lokasi kondiloma akuminatum di pubis sebanyak 14%, di batang penis sebanyak 62% dan di anal sebanyak 17,5%.²³

Pada pasien perempuan lokasi kondiloma akuminatum di vulva sebanyak 91% dan di anal sebanyak 28%.²³ Roongpisuthipong dkk. di Thailand pada tahun 2010 melaporkan pada pasien perempuan lokasi kondiloma akuminatum di vulva sebanyak 61,2% dan di anal sebanyak 9,1%.⁷¹

Pada penelitian ini didapatkan lokasi kondiloma akuminatum yang sesuai dengan kepustakaan dimana pada laki-laki lokasi terbanyak adalah di batang penis, sedangkan pada perempuan paling banyak di vulva. Meskipun vulva merupakan lokasi paling sering ditemukan kondiloma akuminatum, di perianal dapat juga ditemukan kondiloma akuminatum hingga pada 25% pasien dengan kondiloma akuminatum di vulva.³⁷ Sebagian besar perempuan dengan kondiloma akuminatum di perianal tanpa adanya riwayat hubungan seksual melalui anal.^{37,67} Terjadinya kondiloma akuminatum di perianal tersebut karena adanya sekret vagina yang mengandung HPV yang sampai ke daerah anal saat coitus.³⁷

5.3. Koilosit pada lesi dan peri lesi kondiloma akuminatum

Distribusi koilosit pada lesi dan peri lesi kondiloma akuminatum dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3. Distribusi koilosit pada lesi dan peri lesi kondiloma akuminatum

Variabel	Koilosit			
	Positif		Negatif	
	N	%	n	%
Lesi	10	100	0	0
Peri lesi	5	50	5	50

Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk melihat adanya koilosit yang merupakan patognomonik infeksi HPV. Pada sampel lesi dan peri lesi kondiloma akuminatum, ditemukan pada 10 (100 %) sampel lesi, dan pada 5 (50%) sampel peri lesi.

Nasiri dkk. di Iran pada tahun 2008 melaporkan bahwa koilosit ditemukan pada seluruh sampel lesi kondiloma akuminatum.⁶³ Handley dkk. di Irlandia pada tahun 1992 melaporkan adanya indikator non spesifik infeksi HPV pada peri lesi pasien kondiloma akuminatum berupa akantosis pada 96,7% sampel, infiltrat sel monosit di epidermis pada 40% sampel dan hiperkeratosis pada 23,3% sampel. Adanya indikator spesifik infeksi HPV berupa koilosit hanya ditemukan pada 3,3% sampel.⁷²

Pada penelitian ini adanya koilosit yang ditemukan pada semua lesi kondiloma akuminatum sesuai dengan penelitian Nasiri dkk. di Iran pada tahun

2008. Ditemukannya koilosit di peri lesi kondiloma akuminatum pada penelitian ini lebih banyak dibanding penelitian Handley dkk. di Irlandia pada tahun 1992. Hal ini disebabkan pada penelitian tersebut peri lesi yang dinilai sampai sejauh 10 mm dari lesi kondiloma akuminatum, sedangkan pada penelitian ini hanya sejauh 3 mm dari lesi kondiloma akuminatum.

5.4. HPV tipe 6 dan 11 pada lesi kondiloma akuminatum

Distribusi HPV tipe 6 dan 11 pada lesi kondiloma akuminatum dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5.4. Distribusi HPV tipe 6 dan 11 pada lesi kondiloma akuminatum

Variabel	n	%
HPV 6	9	90%
HPV 11	0	0%
HPV 6 dan 11	1	10%

Pada penelitian ini HPV tipe 6 ditemukan pada 9 (90%) sampel lesi, pada 1 (10%) sampel ditemukan multipel infeksi HPV tipe 6 dan 11. Pada penelitian ini tidak ditemukan infeksi yang hanya disebabkan oleh HPV tipe 11 saja.

Penelitian Labropoulou dkk. di Yunani pada tahun 1997 mendapatkan HPV tipe 6 positif pada 77% pasien dengan kondiloma akuminatum.⁷³ Rubin dkk. di Amerika Serikat pada tahun 2001 melaporkan sebanyak 75% pasien dengan HPV tipe 6 dan 16,7% pasien dengan HPV tipe 11. Secara keseluruhan HPV tipe 6 dan 11 ditemukan pada 91,7% pasien kondiloma akuminatum.⁷⁴ Potocnik. dkk. di Slovenia pada tahun 2007 melaporkan sebanyak 76,7% pasien dengan HPV

tipe 6 dan 18,6% adalah HPV tipe 11 dan secara keseluruhan HPV tipe 6 atau 11 ditemukan pada 96,4% pasien.¹⁷

Pada penelitian ini, dimana sampel merupakan pasien kondiloma akuminatum yang imunokompeten, multipel infeksi HPV hanya ditemukan pada 1 (10%) sampel. Beberapa kepustakaan melaporkan bahwa multipel infeksi HPV ditemukan pada 19% – 100% pasien, tergantung kepada status imunitas pasien dan metode analisis DNA yang digunakan.¹⁷ Penelitian ini dengan jumlah sampel yang sedikit dan metode PCR yang digunakan hanya untuk mendeteksi 2 tipe HPV yaitu HPV tipe 6 dan 11, sehingga memberikan hasil multipel infeksi HPV yang lebih rendah dibandingkan dengan penelitian lain. Dai dkk. di China pada tahun 2008 melaporkan multipel infeksi yang lebih tinggi oleh HPV tipe 6 dan 11 yaitu pada 37% pasien kondiloma akuminatum diduga karena lokasi penelitian di kota Shenzhen yang merupakan kota besar di China dengan aktivitas seksual diluar nikah yang tinggi.¹⁹

5.5. HPV tipe 6 dan 11 pada peri lesi kondiloma akuminatum

Distribusi HPV tipe 6 dan 11 pada peri lesi kondiloma akuminatum dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Distribusi HPV tipe 6 dan 11 pada peri lesi kondiloma akuminatum

Variabel	n	%
HPV 6	6	60%
HPV 11	0	0%
HPV 6 dan 11	0	0%

Pada penelitian ini HPV tipe 6 saja ditemukan pada 6 (60%) sampel peri lesi, tidak ditemukan sampel peri lesi yang terinfeksi oleh HPV tipe 11 saja, sedangkan multipel infeksi oleh HPV tipe 6 dan 11 tidak ditemukan pada sampel peri lesi kondiloma akuminatum.

Stefanaki dkk. di Yunani pada tahun 2003 melaporkan sebanyak 75% sampel peri lesi pasien kondiloma akuminatum dideteksi adanya HPV yang sama dengan HPV yang ditemukan pada lesi kondiloma akuminatum.³¹ Colgan dkk. di Kanada pada tahun 1989 melaporkan ditemukannya HPV pada 3-5 mm epitel perilesi yang terlihat normal pada 27,78% pasien dengan kondiloma akuminatum.³² Adanya HPV pada peri lesi ini merupakan salah satu faktor yang menyebabkan sering terjadi rekurensi dan persistensi pada kondiloma akuminatum.²⁸

BAB VI

IKHTISAR, KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Ikhtisar

Kondiloma akuminatum adalah kutil di daerah anogenital yang disebabkan oleh infeksi HPV tipe tertentu. Insiden infeksi HPV saat ini terus meningkat. Kondiloma akuminatum paling sering disebabkan oleh HPV tipe *low risk*, yaitu HPV tipe 6 dan 11.

Sering terjadi rekurensi kondiloma akuminatum setelah terapi, karena terapi hanya menghancurkan Jesi, tetapi tidak dapat menghilangkan HPV. Epitel di sekitar lesi yang tampak normal secara visual diduga menjadi sumber rekurensi. Tingginya angka rekurensi kondiloma akuminatum secara molekuler dibuktikan dengan adanya DNA HPV pada lesi paska terapi.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk melihat adanya HPV tipe 6 dan 11 pada lesi dan peri lesi pasien kondiloma akuminatum dengan teknik PCR di RS.dr M Djamil Padang. Penelitian dilakukan di Subbagian IMS Poliklinik IK Kulit dan Kelamin RS dr M Djamil Padang. Pemeriksaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, FK Unand, sedangkan pemeriksaan PCR dilakukan di Laboratorium Biomedik, FK Unand.

Dari penelitian ini didapatkan hasil sebagai berikut:

Karakteristik demografi kondiloma akuminatum, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 6 orang (60%), usia rata-rata $27,7 \pm 8,5$ tahun, status

perkawinan yang sudah menikah sebanyak 6 orang (60%), dan 100% pasien dengan tingkat pendidikan menengah.

Karakteristik klinis kondiloma akuminatum, riwayat kondiloma akuminatum sebelumnya pada 16,7% pasien laki-laki dan 25% pasien perempuan, lama keluhan rata-rata adalah $3,6 \pm 2,9$ bulan. Berdasarkan tipe lesi, tipe kondilomata akuminata ditemukan pada 100% pasien, tipe *dome shaped papul* ditemukan pada 33,3% pasien laki-laki dan 25% pasien perempuan, berdasarkan lokasi lesi kondiloma akuminatum, di pubis ditemukan pada 50% pasien, batang penis pada 66,7% pasien dan perianal pada 16,7% pasien laki-laki. Sedangkan di vulva ditemukan pada 100% pasien dan perianal pada 25% pasien perempuan.

Pada penelitian ini pada lesi kondiloma akuminatum, HPV tipe 6 ditemukan pada 90% sampel, dan multipel infeksi oleh HPV tipe 6 dan 11 pada 10% sampel. Pada peri lesi HPV tipe 6 ditemukan pada 60% sampel dan tidak ditemukan multipel infeksi oleh HPV tipe 6 dan 11. Tidak ditemukan infeksi oleh HPV tipe 11 saja pada sampel lesi dan peri lesi.

6.2. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan

1. HPV tipe 6 pada lesi pasien kondiloma akuminatum ditemukan pada 100% pasien
2. HPV tipe 11 pada lesi pasien kondiloma akuminatum ditemukan pada 10% pasien
3. HPV tipe 6 pada peri-lesi pasien kondiloma akuminatum ditemukan pada 60% pasien.

4. Tidak ditemukan HPV tipe 11 pada peri-lesi pasien kondiloma akuminatum

6.3. Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat kepositifan HPV tipe 6 dan 11 pada pasien kondiloma akuminatum.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan lebih banyak jumlah tipe HPV yang diperiksa.
3. Disarankan untuk mempertimbangkan luas area tapi ersampai 3 mm peri lesi yang akan diterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Egelkroun EM, Galloway DA. The biology of genital human papillomaviruses. Dalam: Holmes K, Sparling P, Stamp W, Piot P, Wasserheit J, Corey L, ed. Sexually transmitted disease. New York: McGraw-Hill; 2008.h.463-88.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A): 3-8.
3. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital Human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106: S2-8.
4. Fenton K, Lowndes C, Network TESOStIE. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 255-63.
5. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health* 2008; 19(1): 106-10.
6. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 360-7.
7. Kyriakis KP, Hadjivassiliou M, Pappazios VA, Riga P, Katsamba A. Determinants of genital wart case detection rates among STD clinic attendees in Athens, Greece. *Int J Dermatol* 2005; 44: 650-3.