

Kondiloma Akuminata di Daerah Anus yang Disebabkan oleh Infeksi Human Papilloma Virus Tipe 6, 11, dan 16 pada Seorang Laki Suka Laki dengan HIV Positif

Pati Aji Achdiat, Tony S. Djajakusumah, Rachmatdinata

Departemen/UPF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Human papilloma virus (HPV) merupakan salah satu penyebab infeksi menular seksual terbanyak di seluruh dunia. Kondiloma akuminata (KA) merupakan salah satu manifestasi klinis infeksi HPV yang paling sering ditemukan. Risiko terinfeksi virus HPV multipel lebih tinggi pada penderita HIV, sedangkan risiko terinfeksi tipe ganas lebih tinggi pada laki suka laki (LSL). Dilaporkan satu kasus KA di daerah anus yang disebabkan oleh infeksi HPV tipe 6, 11, dan 16 pada seorang LSL dengan HIV positif. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang karakteristik berupa papula dan plak verukosa berbentuk seperti bunga kol. Hasil pemeriksaan histopatologis menunjang diagnosis KA namun tidak menunjukkan tanda-tanda keganasan. Pasien diberikan terapi bedah listrik dan trikloroasetat (TCA) 80% topikal. Faktor risiko KA multipel pada pasien ini kemungkinan disebabkan jumlah pasangan seksual yang banyak, LSL, dan infeksi HIV dengan hitung CD4 sebesar 382 sel/uL. Hasil *serotyping* menunjukkan penyebab KA adalah HPV tipe 6, 11, dan 16. Pasien disarankan untuk melakukan skrining sitologi setiap tahun.

Kata kunci: HIV, infeksi HPV multipel, kondiloma akuminata, LSL

Condylomata Acuminata in the Anal Region Caused by Type 6, 11, and 16 Human Papilloma Virus Infection in HIV Positive Man who Have Sex with Man

Abstract

Human papilloma virus (HPV) is the most common cause of sexually transmitted infection worldwide. Condyloma acuminata is the most common form of HPV infection. In HIV patient, the risk to get multiple HPV infection is increased, while in man who have sex with man (MSM), the risk to develop into malignancy is even geater. A case of condyloma acuminata (CA) in the anal region caused by HPV type 6, 11, and 16 in MSM with HIV infection was reported. Diagnosis was established based on typical clinical feature presented as verrucous papules and plaques resembling cauliflower. Histopathological result supported the diagnosis of CA without sign of malignancy. Patient was treated with electro-surgery and topical 80% TCA solution. The risk factors for CA in this patient possibly were the high number of sexual partners, MSM status, and HIV infection with CD4 count of 382 cell/uL. Serotyping result revealed that CA in this patient was caused by HPV type 6,11, and 16. The patient was suggested to undergo cytologic screening analysis every year forwards.

Key words: Condyloma acuminata, HIV, MSM, multiple HPV infection

Pendahuluan

Human papilloma virus atau HPV merupakan salah satu penyebab infeksi menular seksual (IMS) terbanyak di seluruh dunia.¹⁻³ *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan sekitar 20 juta orang terinfeksi HPV dengan jumlah kasus baru 6,2 juta setiap tahunnya.¹

Kondiloma akuminata (KA) merupakan salah satu manifestasi klinis infeksi HPV yang paling sering ditemukan.⁴ Sekitar 75% orang dewasa yang aktif secara seksual selama kehidupannya pernah terinfeksi HPV tipe genital, namun sebagian besar tidak bermanifestasi,^{2,5,6} atau mengalami regresi spontan^{4,7} karena replikasinya ditekan oleh imunitas tubuh.² Penyebab KA di antaranya adalah HPV tipe 6 dan 11 yang bukan merupakan prekursor kanker, serta HPV tipe 16 dan 18 yang merupakan prekursor kanker,^{5,7} di antaranya kanker anus.¹

Pada penderita yang telah terinfeksi *human immunodeficiency virus* terjadi peningkatan kejadian KA^{3,5} dan dapat menyebabkan infeksi ganda,^{5,8} terutama pada mereka yang telah mengalami immunosupresi.^{3,5} Infeksi HIV selain menyebabkan immunosupresi, diduga juga dapat memengaruhi transkripsi virus HPV tersebut secara langsung.⁸

Lesi KA dapat timbul pada daerah traktus anogenital seperti pada penis, meatus uretra, skrotum, vulva, vagina, perineum, dan anus,^{4,9} berupa lesi dengan gambaran seperti bunga kol, kutil papuler, kutil keratotik, papula dengan permukaan datar, Bowenoid papulosis, ataupun *Buschke-Lowenstein tumor*.⁴ Lesi KA di daerah anus umumnya timbul pada laki-laki (LSL)^{7,9,10} atau biseksual.^{7,9}

Kondiloma akuminata (KA) terutama ditemukan pada usia antara 20 tahun sampai 30 tahun dan kejadiannya menurun setelah usia tersebut,^{4-6,11} namun pada LSL terus meningkat.^{1,5,6} Angka kejadian KA di Rochester pada akhir tahun 1970 mencapai 1,06 per 1.000 orang, sedangkan di Boras, Swedia pada tahun 1990 diperkirakan mencapai 2,4 per 1.000 penduduk.⁴ Di Amerika Serikat pada tahun 1998 sampai 2001 angka kejadiannya berkisar 1,2 hingga 2,1 per 1.000 penduduk,⁴ dengan 1,3 juta kasus baru setiap tahunnya.¹²

Berdasarkan pengamatan oleh Yolanda dkk.¹³ didapatkan, pasien kondiloma akuminata yang berobat ke Divisi IMS UPF/Departemen Ilmu Kesehatan (IK) Kulit dan Kelamin RSUP Dr.

Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dari bulan Januari 2006 sampai dengan Desember 2008 berjumlah 137 orang, terutama pada rentang usia 25–44 tahun. Lokasi pada pria terutama pada batang penis (53,2%) dan pada 11 (8,8%) kasus didapatkan koinfeksi dengan HIV.

Kasus

Seorang laki-laki, LSL, usia 34 tahun, belum menikah, pendidikan terakhir S-1, tidak bekerja (sekitar 6 bulan sebelumnya bekerja di suatu *event organizer*), beragama Islam, suku Sunda, datang berobat ke Poliklinik Divisi IMS UPF/Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSHS Bandung pada tanggal 30 September 2011 dengan keluhan utama kutil di sekitar dubur yang kadang terasa gatal. Kutil ini pertama kali timbul sekitar 3 bulan sebelum berobat, berupa satu beruntus sewarna kulit seukuran kacang hijau pada sekitar anus sebelah kanan. Pasien kemudian berobat ke dokter umum, diberikan satu macam obat topikal, namun tidak ada perbaikan. Kelainan kulit semakin besar, bertambah banyak, menjadi berbenjol seperti bunga kol. Tes serologis HIV, VDRL, dan TPHA telah dilakukan tiga hari sebelum berobat dengan hasil HIV positif, sedangkan VDRL dan TPHA negatif.

Pada pemeriksaan fisis diagnosis didapatkan status generalis masih dalam batas normal, status venereologikus pada kulit sekitar anus dan mukosa anus menunjukkan lesi multipel, dengan ukuran terkecil 0,1x0,1x0,1 cm, terbesar 0,5x1x0,8 cm, berupa vegetasi sewarna dengan kulit dengan permukaan berbentuk verukosa. Pada anuskopi didapatkan lesi multipel, ukuran terkecil 0,1x0,1x0,1 cm, terbesar 0,3x0,2x0,3 cm, berupa papula sewarna mukosa. Hasil pemeriksaan khusus menunjukkan pemeriksaan *acetowhite* pada daerah anus hasilnya positif. Pasien lalu didiagnosis kondiloma akuminata pada daerah anus dan dilakukan pemeriksaan histopatologis dan juga pemeriksaan *serotyping* untuk mencari tanda-tanda kemungkinan bahwa penyakit berkembang ke arah keganasan.

Hasil pemeriksaan histopatologis didapat keping-keping jaringan polipoid yang dilapisi epidermis hiperplastik, juga disertai dengan gambaran berupa akantotik dan papilomatosa dengan tangkai fibrovaskular yang diinfiltrasi sel radang bulat. Pada lapisan spinosum atas sampai dengan lapisan granulosum terlihat sel-sel epitel yang berukuran besar, berinti



Gambar 1 Foto Kasus Sebelum Diberikan Terapi: Tampak Vegetasi Multipel Sewarna Kulit dengan Permukaan Verukosa di Daerah Perianal



Gambar 2 Foto Kasus yang Menunjukkan Seluruh Lesi Telah Hilang Setelah Diberikan Kombinasi Terapi Bedah Listrik dan Tutul TCA 80%

displastik dengan vakuola besar perinuklear. Gambaran ini mendukung diagnosis kondiloma akuminata namun tidak menunjukkan tanda-tanda keganasan. Hasil pemeriksaan *serotyping* HPV didapatkan serotipe positif untuk HPV 6, 11, dan 16, sedangkan untuk HPV 18 hasilnya negatif. Hasil dari pemeriksaan sitologi tidak menunjukkan tanda-tanda keganasan.

Penderita diterapi dengan kombinasi bedah listrik satu kali dan tutul TCA 80% seminggu sekali. Pada hari ke-35 dari terapi inisial seluruh lesi menghilang dan tidak timbul lesi baru. Penderita kemudian disarankan untuk kontrol setiap tahun atau apabila timbul lesi baru.

Pembahasan

Diagnosis KA umumnya ditegakkan berdasarkan gambaran klinis^{1,4,9,10} yang tipikal dari lesi eksofitik.⁹ Secara umum, manifestasi klinis KA dapat berupa: (1) gambaran seperti bunga kol, (2) kutil papuler, (3) kutil keratotik, (4) papula dengan permukaan datar, (5) Bowenoid papulosis, dan (6) *giant condyloma* atau disebut juga *Buschke-Lowenstein tumor*.⁴ Lesi di daerah anus berjumlah tunggal atau banyak,^{1,7} simetris,¹ umumnya berupa lesi seperti bunga kol, membentuk vegetasi berwarna merah muda pada anus serta kulit perianal. Lesi besar kadang-kadang bergabung^{1,7} membentuk massa polipoid bertangkai dan kemudian menjadi hipertrofik serta dengan keratinisasi pada permukaannya.⁷ Penderita KA jarang disertai gejala subjektif.⁴

Apabila terdapat keluhan, penderita KA di daerah anus biasanya mengeluh pruritus^{4,6,7,9} ani,^{6,7,9} bengkak,⁷ perdarahan^{4,6,7,9} terutama saat buang air besar,^{6,7} nyeri,^{4,6} atau lecet yang sulit sembuh di sekitar anus.⁶ Diagnosis KA pada kasus ini ditegakkan berdasarkan gambaran klinis berupa vegetasi multipel sewarna kulit dengan permukaan verukosa pada daerah kulit sekitar anus berbentuk seperti bunga kol, serta papula multipel sewarna mukosa pada mukosa anus yang disertai rasa gatal.

Diagnosis KA dapat ditunjang dengan tes *acetowhite* menggunakan aplikasi larutan asam asetat 5%^{1,9,10} dan pemeriksaan histopatologis.^{1,4} Tes *acetowhite* meningkatkan sensitivitas diagnosis KA,^{1,9,10} sedangkan biopsi umumnya tidak diperlukan,^{1,4,10,13} namun pada lk. sekitar 10% kasus diagnosis klinisnya dapat meleset setelah dibandingkan dengan diagnosis secara histopatologis.⁹ Secara histopatologis tersebut, KA akan memberikan gambaran mikroskopis berupa penebalan stratum korneum minimal,¹⁴ papilomatosis dan akantosis, serta gambaran yang karakteristik yaitu terdapat sel epitel yang menunjukkan vakuolisasi perinuklear.^{7,14} Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan penunjang menggunakan asam asetat 5% dengan hasil yang positif dan pemeriksaan secara histopatologis yang menunjukkan gambaran akantotik dan papilomatosa dengan tangkai fibrovaskular diinfiltrasi sel radang bulat, serta pada lapisan spinosum atas sampai lapisan granulosum tampak sel-sel epitel yang berukuran besar,

berinti displastik dengan vakuola perinuklear yang besar. Kedua hasil tersebut mendukung diagnosis KA pada kasus ini.

Faktor risiko KA antara lain *coitarche* pada usia muda,¹¹ pasangan seksual multipel, LSL,^{4,6,11} ras,¹¹ faktor hormonal,^{4,11} kehamilan, infeksi,¹¹ HIV, dan keadaan immunosupresi lainnya.^{4,7,11} DNA pada HPV berdasarkan suatu penelitian, ditemukan pada 93% LSL yang terinfeksi HIV, sedangkan pada yang tidak terinfeksi HIV hanya 61%.¹⁵ Peningkatan kejadian KA pada penderita yang terinfeksi HIV kemungkinan berhubungan dengan perjalanan infeksi HPV yang cenderung menetap, terutama terjadi pada penderita yang mengalami immunosupresi.^{3,5,16} Penelitian Piper dkk.¹⁷ telah menunjukkan peningkatan kejadian infeksi HPV pada pekerja seks komersial dengan nilai hitung CD4 ≤ 500 sel/uL. Pada penderita ini kemungkinan yang menjadi faktor risiko timbulnya KA adalah jumlah pasangan seksual yang banyak, LSL, serta infeksi HIV dengan CD4 < 500 sel/uL yaitu 382 sel/uL.

Hasil Cohen dkk. dan Frasier yang dikutip oleh Kieghley dan Williams⁷ sekitar 80% KA disebabkan oleh HPV tipe 6 dan 11, sedangkan yang disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18 hanya sekitar 2%. Hasil penelitian McCance yang dikutip dari Talbot¹⁸ menunjukkan bahwa persentase kejadian lesi KA di daerah anus yang disebabkan HPV 16 mencapai 8%. Dua penelitian lainnya menunjukkan tipe 16 merupakan galur yang paling sering ditemukan pada LSL.¹ Infeksi multipel HPV jarang ditemukan dan apabila timbul umumnya terjadi pada penderita HIV yang immunokompromais.^{5,8} Penelitian Arany dan Tying⁹ menunjukkan pada penderita dengan CD4 ≤ 300 sel/uL infeksi ganda yang melibatkan HPV tipe 16 dan 18 lebih cenderung terjadi. Pada kasus ini hasil *serotyping* menunjukkan bahwa terjadi infeksi multipel HPV 6, 11, dan 16. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena terdapat faktor risiko LSL dan HIV meskipun CD4 pada pasien ini masih > 300 sel/uL.

Kondiloma akuminata terutama didapatkan pada orang yang aktif secara seksual^{4-6,11} dan pada LSL kejadiannya terus meningkat setelah usia 30 tahun.^{1,5,6} KA pada anus lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita, dengan angka perbandingan yang bervariasi antara 9:1 hingga 3:1.⁷ Seks oral, hubungan seksual reseptif melalui anus, baik mempergunakan kondom maupun tidak, dan kontak seksual noninsertif yang dianggap "aman" pada LSL dapat menjadi

sumbernya penularan HPV,¹ meskipun 80% di antaranya tetap disebabkan oleh hubungan anogenital.¹⁸ Lesi KA di daerah anus umumnya timbul pada LSL atau biseksual,^{7,9} meskipun dapat pula timbul pada pria heteroseksual dan pada wanita.^{7,9,18} Penelitian Oriol¹⁹ menunjukkan, dari 80 penderita KA di daerah anus, 72 orang di antaranya adalah pria dengan 95% di antaranya merupakan LSL.

Terapi khusus KA mencakup terapi nonbedah dan bedah.^{7,19} Meskipun terdapat banyak jenis terapi KA, namun tidak ada yang 100% efektif menyembuhkan.¹ Terapi nonbedah yang dapat dilakukan di antaranya aplikasi tingtura podofilin 10–20%, emulsi podofilotoksin 0,25–0,5%, solusio TCA 80–90%,^{7,9,10,13} krim imikuiomod,^{4,10,13} krim 5-flourourasil, dan interferon intralesi. Terapi bedah yang dapat dilakukan di antaranya bedah beku, bedah listrik, laser, dan eksisi.^{7,9,10,13} CDC pada tahun 2010 merekomendasikan bedah beku dengan nitrogen cair, TCA 80–90%, atau bedah listrik sebagai pilihan terapi KA pada anus.¹⁰ Kieghley dan Williams⁷ menyarankan podofilin untuk digunakan sebagai terapi lini pertama pada KA di anus dengan lesi kecil, dan terapi bedah untuk lesi perianal yang luas. TCA 80–90% merupakan bahan kaustik^{7,10,13} yang menyebabkan nekrosis seluler.¹³ Terapi ini diindikasikan untuk lesi kondiloma bentuk papula atau akuminata kecil,^{7,14} dan pemberian dapat diulang setiap minggu selama 6 minggu.⁴ Penelitian Gabriel dan Thin yang dikutip dari Kieghley dan Williams⁷ menunjukkan angka rekurensi KA setelah aplikasi TCA 80% hampir sama dengan setelah aplikasi podofilin 10%. Batasan yang jelas mengenai kapan dilakukannya terapi bedah tidak ada. Pemilihan terapi bedah didasarkan pada distribusi kutil, kemampuan klinis, serta pengalaman operator. Terapi ini dapat menjadi pilihan pertama, dengan *end point* berupa terlihatnya daerah papila dermis.¹⁴ Berbagai penelitian yang membandingkan penggunaan terapi bedah dan podofilin untuk KA menunjukkan bahwa pada pasien yang mengalami terapi bedah angka rekurensinya lebih rendah.⁷ Pada terapi bedah menggunakan bedah listrik, operator dapat mengendalikan kedalaman tindakan sehingga tidak terbentuk ulkus atau sikatriks.¹⁰ Kontraindikasi terapi bedah listrik di antaranya adalah lesi di daerah proksimal dari *anal verge* atau pasien yang menggunakan alat pacu jantung.⁴ Terapi yang dipilih pada kasus ini adalah bedah listrik untuk

lesi di daerah kulit serta TCA 80% seminggu sekali untuk lesi di mukosa anus. Podofilin tidak dipilih sebagai terapi inisial karena tidak tersedia.

Infeksi HPV 16 dan 18 berhubungan dengan timbulnya kanker anus.¹ Penelitian Johnson dkk.²⁰ menunjukkan angka mortalitas dalam 5 tahun penderita kanker anus sekitar 40%. Risiko untuk terjadinya kanker anus 17 kali lipat lebih tinggi pada LSL atau laki-laki biseksual dibandingkan dengan laki-laki heteroseksual.¹ Di Amerika Serikat, angka kejadian kanker anus pada LSL lebih tinggi dibandingkan dengan angka kejadian kanker serviks pada wanita.²⁰ Lebih dari 85% kanker anus berhubungan dengan riwayat infeksi HPV.¹ Penelitian Chin-Hong dkk.²¹ menunjukkan dari seluruh LSL yang terinfeksi HPV, 15% di antaranya mengalami *squamous intraepithelial lesion* (SIL) derajat rendah. Sekitar 27% LSL dengan HIV negatif yang menderita KA, penyebabnya adalah HPV galur *high risk*.¹

Penderita LSL dengan HIV positif berisiko terkena kanker anus akan meningkat hingga 40 kali lipat.⁶ Infeksi HPV bersifat lokal, sehingga imunitas yang paling berperan pada infeksi ini adalah imunitas lokal.⁸ Namun, HPV dapat menyebabkan kegagalan imunitas lokal seperti penurunan jumlah sel Langerhans dan sitokin-sitokin yang berperan.⁸ Pada sebagian besar orang sehat, imunitas tubuh akan mengatasi infeksi HPV tipe onkogenik sebelum berkembang menjadi keganasan.³ Pada suatu penelitian didapatkan, bahwa selain berhubungan dengan ditemukannya HPV 16 dan 18, progresivitas *squamous intraepithelial lesion* (SIL) juga dipengaruhi oleh menurunnya jumlah limfosit T CD4.^{21,22} Pertahanan terhadap infeksi HPV 16 tersebut berhubungan dengan respons sel T CD4 dan CD8 terhadap antigen virus awal, sedangkan pada infeksi HIV terjadi penurunan jumlah sel T CD4 sehingga infeksi tidak teratasi.³ Selain menyebabkan imunosupresi, infeksi HIV juga kemungkinan secara langsung memengaruhi transkripsi virus HPV. Berdasarkan penelitian Arany dan Tyring⁹ didapatkan bahwa pada lesi HPV penderita HIV positif mRNA awal E7 lebih dominan, sedangkan pada penderita imunokompeten L1 yang lebih dominan. L1 merupakan protein mayor dari kapsid virus yang berfungsi dalam perlekatan virus pada sel, sedangkan E7 bersama E6 merupakan 2 protein yang berperan dalam berkembangnya

keganasan dengan cara sbb.: (1) merangsang proliferasi, (2) menyebabkan *genetic instability*, dan (3) mencegah kematian sel epitel dengan menghambat apoptosis.²³

Deteksi suatu keganasan pada anus dapat dilakukan dengan cara yang sama dengan pada serviks, yaitu melalui pemeriksaan secara sitologi atau disebut juga *Pap smear*.^{1,5,21,22} Sensitivitas pemeriksaan sitologi anus ini berkisar dari 42% sampai 98%, sedangkan spesifisitasnya berkisar 65% sampai 96%.²² Sejumlah peneliti menyarankan untuk dapat melakukan skrining infeksi HPV di daerah anus terhadap pria dan wanita yang terinfeksi HIV setiap tahunnya,^{5,21} sedangkan Margolies dan Goeren⁶ menyarankan pada LSL yang terinfeksi HIV dengan CD4 lebih dari 500 sel/uL perlu dilakukan pemeriksaan sitologi setiap 2 tahun, pada mereka dengan CD4 kurang dari 500 sel/uL setiap tahun, dan pada LSL yang tidak terinfeksi HIV setiap 3 tahun. Saat skrining, klinisi perlu menanyakan keluhan gatal, atau nyeri di daerah anus, serta diare. Setelah itu dilakukan inspeksi daerah anus dan pemeriksaan *digital rectal examination*,^{5,21} dan dilakukan pemeriksaan sitologi anus.^{5,21,22} Pada kasus ini kemungkinan perkembangan ke arah keganasan cukup tinggi karena KA yang timbul disebabkan oleh HPV 16 pada seorang LSL dengan HIV, meskipun hasil pemeriksaan sitologi tidak memperlihatkan tanda keganasan. Atas dasar itu maka prognosis *quo ad vitam dubia ad bonam* dan pada penderita disarankan untuk dilakukan pemeriksaan sitologi setiap tahun.

Efek samping yang mungkin dapat timbul akibat tindakan bedah dapat berupa sikatriks dan fibrosis,⁴ sedangkan efek samping TCA 80–90% adalah rasa sangat nyeri dan timbulnya ulkus yang dalam.¹⁴ Pada kasus ini setelah dilakukan tindakan bedah dan tutul TCA tidak timbul ulkus, sikatriks, atau fibrosis, sehingga prognosinya *quo ad functionam ad bonam*.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lesi HPV pada pasien imunokompeten maupun HIV yang disebabkan oleh infeksi HPV tipe *high risk* lebih cenderung menetap dibandingkan dengan tipe *low risk*.⁸ Lesi yang terinfeksi HPV 16 diketahui bertahan lebih lama dibandingkan dengan lesi akibat HPV tipe lain.⁴ Rekurensi pada lesi yang diterapi dengan TCA 80–90% mencapai 36%, sedangkan pada penderita yang diterapi bedah sekitar 20–30%.¹³ Berdasarkan hal tersebut maka prognosis *quo ad sanationam*

pada pasien ini adalah *dubia ad bonam*.

Daftar Pustaka

1. Dietz CA, Nyberg CR. Genital, oral, and anal human papillomavirus infection in men who have sex with men. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111:S19–25.
2. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected person. *Top HIV Med*. 2007;15:130–3.
3. Van der Burg SH, Palefsky J. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus-why HPV induced lesion do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med*. 2009;7:1–8.
4. Winer RL, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, penyunting. *Sexually transmitted diseases*. Edisi ke-4. New York: McGraw Hill; 2008. hlm. 489–501.
5. Bratcher J, Palefsky J. Anogenital human papillomavirus coinfection and associated neoplasia in HIV-positive men and women. Dalam: Braun JF, Henderson MG, penyunting. *The PRN notebook*. Edisi ke-3. New York: Physicians Research Network; 2008. hlm. 1–8.
6. Margolies L, Goeren B. Anal cancer, HIV, and gay/bisexual men. *GMHC*. 2009:1–5.
7. Keighley BR, Williams NS. *Surgery of the Anus and colon*. Edisi ke-3. Philadelphia. WB Saunders; 2008.
8. Egelkroun EM, Galloway DA. The biology of genital human papillomaviruses. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, penyunting. *Sexually transmitted diseases*. Edisi ke-4. New York: McGraw Hill; 2008. hlm. 463–77.
9. Arany I, Tyring SK. Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. *Int J STD & AIDS*. 1998;9:268–71.
10. Reichmann RC, Strike DG. Pathogenesis and treatment of human genital papillomavirus infections: a review. *Antiviral Research*. 1989;109–18.
11. Department of Health and Human Services Center Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2010. *MMWR*. 2010;59:69–78.
12. Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection. *Genitourin Med*. 1993;69:165–73.
13. Yolanda F, Instasaputri K, Rowawi R, Rachmatdinata, Djajakusumah TS. Genital wart in STD clinic of dermatovenereology department Dr. Hasan Sadikin hospital Bandung: 2006–2008. 16th International Union Against Sexually Transmitted Infections. 2010:PP04.
14. Von Krogh G, Lacey JN, Gross G, Barrasso R. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD & AIDS*. 2001;12:40–7.
15. Xu X, Erickson LA, Elder DE. Diseases caused by viruses. Dalam: Elder DE, Johnson B, Elenitsas R, penyunting. *Lever's histopathology of the skin*. Edisi ke-9. Philadelphia: Lippincott-Williams; 2005. hlm. 667–70.
16. Tider DS, Parson JT, Bimbi DS. Knowledge of human papillomavirus and effects on sexual behaviour of gay/bisexual men: a brief report. *Int J STD & AIDS*. 2005;16:707–8.
17. Piper MA, Severin ST, Wiktor SZ, Unger ER, Ghys PD, Miller DL. Association of human papillomavirus with HIV and CD4 count in women with high or low number of sex partners. *Sex Transm Inf*. 1999;75:253–7.
18. Talbot RW. Changing nature of anal cancer. *BMJ*. 1988;297:239.
19. Oriel JD. Human papillomaviruses and anal cancer. *Genitourin Med*. 1989;65:213–5.
20. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM. Anal cancer incidence and survival: the surveillance epidemiology, and end result experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004;101:281–8.
21. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G. Age-related prevalence of anal cancer precursor in homosexual men: the explore study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:896–905.
22. Clark R, Hagensee M. Human papilloma virus infections and disease in HIV. *HIV Clinician*. 2009;21:3–5.
23. Bean SM, Chieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol*. 2010;38:538–46.