

INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS DI KULIT

by Afif Nurul

Submission date: 31-Jan-2023 08:47AM (UTC+0800)

Submission ID: 2002915318

File name: APILLOMAVIRUS_DI_KULIT_BUKU_SERI_DERMATOLOGI_2_INFEKSI_VIRUS.pdf (1.09M)

Word count: 4990

Character count: 31451

BAB 2

INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS DI KULIT

Affif Nurul Hidayati

Departemen/Staf Medis Fungsional/Kelompok Staf Medis

1 Dermatologi dan Venereologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo/

Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

DEFINISI

Infeksi *Human papillomavirus* (HPV) merupakan infeksi yang sangat sering dijumpai di seluruh dunia, menginfeksi kulit dan mukosa, menginfeksi semua umur baik anak-anak maupun dewasa (terutama anak-anak dan dewasa muda) dan semua ras (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019), baik laki-laki dan perempuan (Cobo, 2012). Infeksi HPV menyebabkan lesi yang menetap dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun (Sterling, 2019). *Human papillomavirus* (HPV) menyebabkan kelainan berupa proliferasi jinak di kulit dan mukosa yang sering disebut *warts* atau veruka atau kutil sampai keganasan seperti kanker kulit, anogenital, dan serviks. Infeksi HPV tidak menyebabkan kelainan akut atau gejala sistemik melainkan menginduksi akumulasi keratinosit lokal dan terjadi secara perlahan. Infeksi kemungkinan menetap sebagai infeksi subklinis dalam waktu yang lama atau menjadi massa yang membesar secara fulminan dalam waktu beberapa bulan sampai beberapa tahun. Lesi persisten yang disebabkan oleh beberapa tipe HPV tertentu dapat mengalami transformasi neoplastik (Androphy & Kirnbauer, 2012). Infeksi HPV berhubungan dengan kanker anogenital (vulva, vagina, penis, anus), kanker kepala dan leher (orofaring dan laring), dan kanker serviks (Cobo, 2012). Terdapat beberapa jenis terapi untuk manifestasi klinis infeksi HPV dengan beberapa kelebihan

dan keterbatasannya. Karena infeksi HPV memberikan manifestasi klinis yang ¹ sangat luas baik di kulit maupun di mukosa, termasuk kulit dan mukosa genital, makalah ini lebih menitikberatkan infeksi HPV di kulit dan mukosa selain genital, sedangkan untuk infeksi HPV di genitalia dibahas di ¹ Buku Seri Dermatologi dan Venereologi berikutnya yang membahas tentang Infeksi Menular Seksual.

EPIDEMIOLOGI

² Infeksi HPV ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu lokasi lesi, jumlah virus, cara dan beratnya kontak, kondisi umum, dan status imunologis spesifik terhadap HPV dari individu yang terpajan. Peran imunitas dan genetik dalam kerentanan terhadap infeksi HPV masih belum dipahami dengan lengkap. Penurunan frekuensi *warts* seiring dengan peningkatan umur mengimplikasikan berkembangnya kekebalan seiring dengan waktu. Penelitian eksperimental terhadap hewan menunjukkan bahwa kerentanan terhadap virus berhubungan dengan keberadaan antibodi antikapsid. Immunoglobulin G (IgG) serum dari hewan yang kebal menunjukkan proteksi melalui transver pasif. Hal itu menunjukkan bahwa jumlah antibodi berhubungan dengan resistensi terhadap infeksi dan membatasi penyebaran infeksi. Meskipun imunitas humoral juga berkontribusi terhadap resistensi infeksi, imunitas selular pejamu memegang peran penting dalam regresi *wart*. Individu dengan penurunan imunitas seluler rentan terhadap infeksi HPV dan lebih resisten terhadap terapi. *Warts* sering didapatkan pada pasien transplantasi ginjal dan organ yang menerima terapi immunosupresif, yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko keganasan kulit (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Infeksi HPV terjadi di seluruh dunia dan mengenai semua umur. *Warts* kutan paling sering didapatkan pada anak-anak sampai umur 20 tahun, dengan 30-70% anak usia sekolah pernah menderita *warts* kutan (Sterling, 2019).

1 Sekitar 6,2 Juta orang terinfeksi HPV tiap tahun (Cobo, 2012). Individu dengan infeksi klinis maupun subklinis merupakan reservoir HPV, selain lingkungan. Insidensi *warts* nongenital terjadi pada anak dan dewasa muda sekitar 10%(Androphy & Kirnbauer, 2012).

Sebagian besar *respiratory (laryngeal) papillomatosis* (RP) terjadi pada bayi dan anak-anak. Tipe HPV yang diisolasi dari papiloma di saluran pernafasan seringkali sama dengan *warts* genital, terutama HPV-6 dan -11. *Respiratory (laryngeal) papillomatosis* pada anak-anak diduga didapatkan saat persalinan. Meskipun telah didapatkan hubungan epidemiologis dari kondiloma pada ibu dari bayi yang menderita RP, *warts* serviks dan genital sering terjadi pada wanita usia subur dan RP pada bayi jarang. Karena operasi sesar tidak sepenuhnya melindungi, sehingga tidak direkomendasikan secara rutin. Usaha terapi menurunkan infeksi HPV sebaiknya dilakukan sebelum persalinan. *Warts* oral dan saluran pernafasan pada dewasa biasanya merupakan konsekuensi dari kontak oral-genital dan merupakan faktor risiko perkembangan kanker orofaring yang berhubungan dengan HPV, terutama HPV-16 (Androphy & Kirnbauer, 2012).

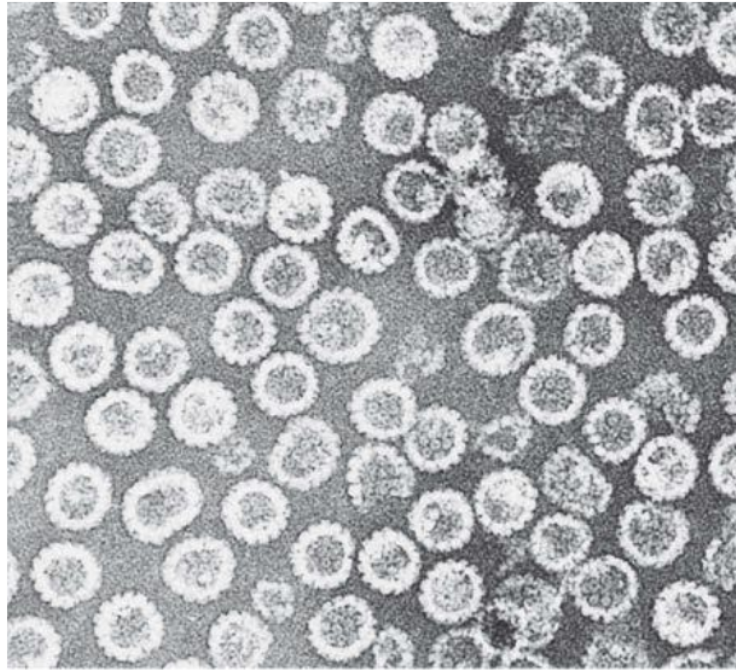
ETIOLOGI

1 *Papillomavirus* (PV) terdiri dari famili virus DNA yang menginfeksi manusia dan spesies lain. *Papillomavirus* (PV) sangat spesifik terhadap pejamu. *Human Papillomavirus* (HPV) hanya menginfeksi manusia (Egelkroun & Galloway, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).

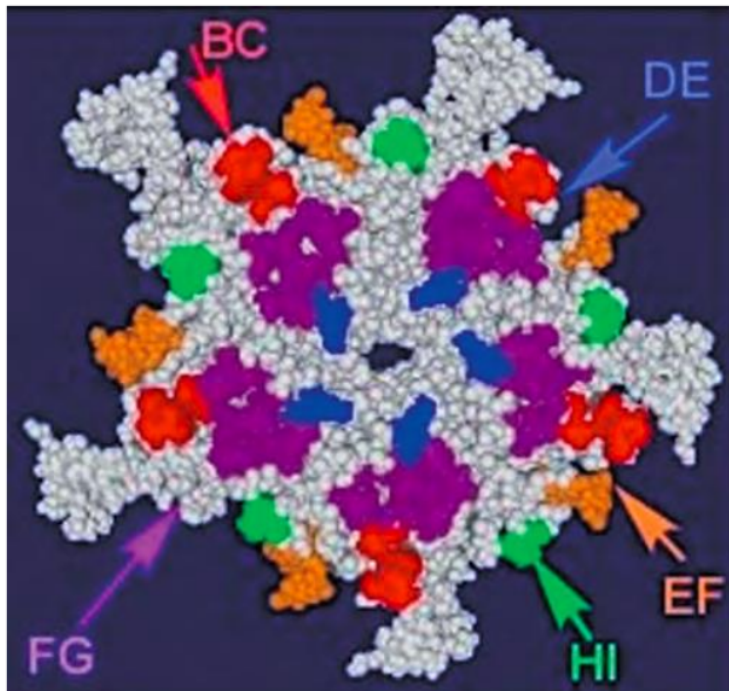
Genom PV berada dalam partikel virus sebagai *a single, covalently closed circle of double-stranded DNA*. Masing-masing genom tersusun oleh hampir 8.000 pasangan basa nukleotida. Gen PV mengkode 8-9 protein, yang disebut E (*early*) dan L (*late*). Protein E berperan untuk replikasi DNA virus. E6 mengeliminasi fungsi p53 terutama pada tipe

high risk (HR) dan mengubah transkripsi. E7 menginduksi proliferasi dengan menonaktifkan fungsi pRb dan CKI. E6 dan E7 pada tipe HR berperan pada imortalitas sel. Gen L1 dan L2 menkode protein struktural yang membentuk lapisan luar (kapsid) virion yang merupakan partikel virus yang infeksius. Ukuran virion sekitar 55 nm (Androphy & Kirnbauer, 2012; Cobo, 2012; Sterling, 2019).

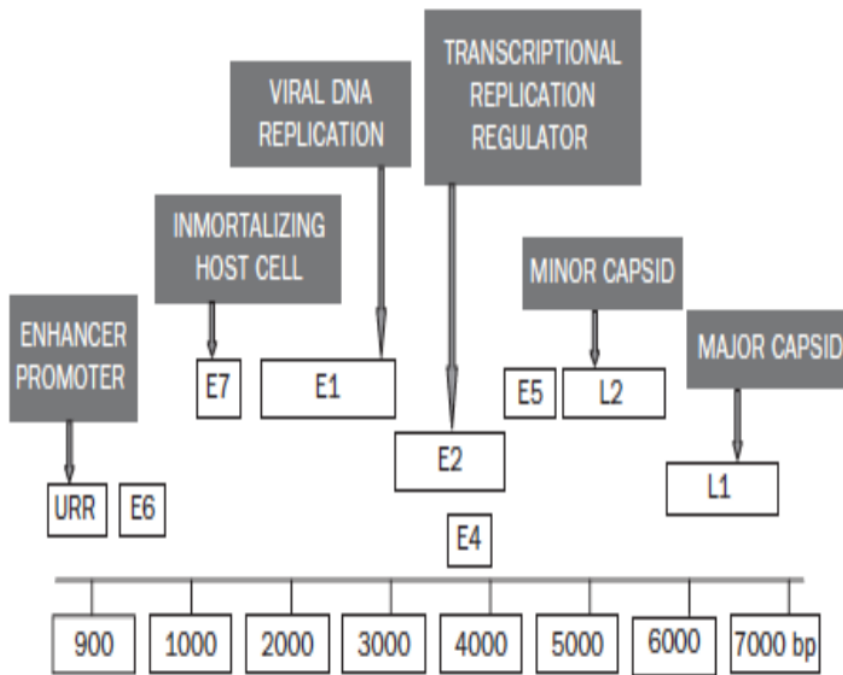
Terdapat lebih dari 150 genotipe HPV yang menginfeksi kuit dan mukosa, sekitar 40 tipe menginfeksi genitalia. Berdasarkan predileksi, histopatologis, dan biologis, HPV dikategorikan menjadi tipe kutaneus seperti HPV-1, -2, -3, dan -4, dan tipe mukosa dan genital seperti HPV-6, -11, -16, dan -18. HPV-5 dan -8 sering diisolasi dari *epidermodysplasia verruciformis* (EV) dan individu imunokompromais. PV juga diklasifikasikan menurut filogenetik berdasarkan hubungan sekuen DNA. Genus α meliputi tipe kutan dan mukosa genital dan genus β terutama pada EV. Pembagian yang penting lain adalah berdasarkan potensi keganasan. Tipe *high risk* (HR) mempunyai potensi menimbulkan keganasan, seperti HPV-5, -8, -16, -18, -31, -33, -45, -52, -58. Tipe *low-risk* (LR) mempunyai potensi yang rendah untuk menimbulkan keganasan, misalnya HPV -6, -11 (Winer & Koutskey, 2008; Jamet *et al.*, 2011; Androphy & Kirnbauer, 2012; Cobo, 2012; Sterling, 2019).



Gambar 2.1. Transmisi mikroskop elektron *Papillomavirus virus-like particles* (Sterling, 2019).



Gambar 2.2. Gambaran protein *Human papillomavirus* (Cobo, 2012).



Gambar 2.3. Representasi skematik struktur DNA HPV (Cobo, 2012).

Tabel 2.1. Pengelompokan tipe HPV berdasarkan potensi menimbulkan kanker (Cobo, 2012).

HPV tipe <i>high risk</i>	HPV tipe <i>low risk</i>	HPV tipe <i>intermediate-risk</i> atau tipe <i>probable high risk</i>
16, 18, 31, 33, 43, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81, 89	26, 66

1 **PATOGENESIS**

Infeksi HPV terjadi melalui inokulasi virus ke dalam epidermis melalui pertahanan epidermis yang rusak (tidak utuh), misal maserasi atau karena kerusakan mekanis.

1
Perlekatan virion HPV terhadap *heparin sulfate proteoglycans* di membran basalis 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 (Egelkrout & Galloway, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012; Cobo, 2012; Sterling, 2019).

1
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).

Setelah inokulasi, veruka muncul dalam waktu 2-9 bulan. Hal itu menunjukkan bahwa periode infeksi subklinis relatif lama. Dari lesi awal bisa terjadi inokulasi ke sekitarnya dalam waktu beberapa minggu sampai beberapa bulan. Autoinokulasi bisa terjadi di jari dan mukosa. Lesi baru biasanya lebih banyak mengandung virus daripada lesi lama (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Kopi episom virus rendah dan protein kapsid L1 dan L2 tidak terekspresi di epitel bagian bawah dari *warts*, diferensiasi epitel yang terinfeksi memengaruhi transkripsi virus, inisiasi sinyal sintesis DNA virus dan *assembly* virion. Kapsid protein tidak terobservasi di sel malignan yang terinfeksi HPV. Jumlah HPV dalam kultur terbatas, sehingga kultur HPV merupakan suatu proses yang menyita waktu, teknik sulit, mahal, dan terbatas hanya pada laboratorium penelitian. Sehingga, kultur HPV bukan merupakan tes diagnostik praktis (Androphy & Kirnbauer, 2012; Cobo, 2012).

Penyebaran infeksi HPV bisa melalui kontak langsung, tetapi partikel virus, dilepaskan dari permukaan epitel seperti keratinosit, dapat menetap di lingkungan dalam waktu yang tidak diketahui berapa lama, yang di kemudian hari kemungkinan menginfeksi orang lain. Setelah infeksi terjadi, memerlukan beberapa bulan untuk menimbulkan kelainan yang bisa terlihat (Sterling, 2019).

Pencegahan terhadap infeksi baru bisa melalui netralisasi antibodi. Vaksin anti-HPV, yang diproduksi dari protein kapsid L1 yang diintegrasikan ke dalam *virus-like particle*, menyebabkan respon humoral melawan partikel virus (Sterling, 2019).

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis infeksi HPV sangat luas, baik di kulit maupun di mukosa baik di genital dan nongenital (Winer & Koutskey, 2008). Makalah ini hanya membahas manifestasi klinis infeksi HPV nongenital, sedangkan untuk manifestasi infeksi HPV genital dibahas dalam Buku Seri Dermatologi dan Venereologi berikutnya tentang Infeksi Menular Seksual. Berat dan lama manifestasi klinis akibat infeksi HPV ditentukan oleh genotipe virus, bagian tubuh yang terinfeksi, dan respons imun dari pejamu terhadap sel yang terinfeksi virus (Sterling, 2019).

Tabel 2.2 Kelainan yang disebabkan oleh HPV (Sterling, 2019)

Diseases Caused by or Associated with Human Papillomavirus Infection			
DISEASE	CLINICAL	MOST COMMONLY ASSOCIATED HPV TYPES ^a	PV GENUS
Cutaneous warts	Common warts, filiform warts, mosaic warts	2, 27, 57 (7) 4, (60) (48)	Alpha Mu Gamma Nu
	Palmar and plantar warts	1, (63)	
	Butchers' warts	2, 7	Alpha
	Plane warts	3, 10 (28)	Alpha
Anogenital warts	Vulval warts, vaginal warts, penile warts, perianal warts	6, 11 (and others)	Alpha
Oral warts		6, 11 (and others)	Alpha
EV and EV-like syndromes	Benign scaly or flaky lesions;	9, 12, 15, 19, 22-25, 36-38, 80	Beta
	Plane warts	3, 10	Alpha
	Skin SCC	5, 8, 14, 17, 20, 21, 47, 93, 96	Beta
Skin SCC	Peritongual SCC	16	Alpha
	Carcinoma cuniculatum or verrucous carcinoma	(11, 6)	Alpha
AGIN	VIN, VaIN, CIN, PIN, AIN	16, (18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 and others)	Alpha
Anogenital SCC	SCC of vulva, vagina, cervix, penis, anal area	16, 18, 31, 33, 35, 42 (and others)	Alpha
Oropharyngeal SCC	SCC of mouth, pharynx	16 (18, 31, 33, 35 and others)	Alpha

^aHuman papillomavirus (HPV) types in parentheses are found less commonly.

AGIN, anogenital intraepithelial neoplasia; AIN, anal and perianal intraepithelial neoplasia; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; EV, epidermodysplasia verruciformis; PIN, penile intraepithelial neoplasia; PV, papilloma virus; SCC, squamous cell carcinoma; VaIN, vaginal intraepithelial neoplasia; VIN, vulval intraepithelial neoplasia.

Warts Kutaneus (Veruka Vulgaris)

Warts (veruka/kutil) sering diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomis atau morfologi.

Common warts (veruka vulgaris) berupa papul atau nodul tunggal atau multipel, berskuama, permukaan kasar, bergerigi, biasanya pada tangan atau jari atau di tempat lain.

Veruka mungkin berbentuk filiformis dan menyerupai tanduk. *Flat warts* (veruka plana)

berupa papul yang puncaknya *flat*, berukuran 1-4 mm, agak meninggi, skuama minimal, biasanya pada wajah, tangan, dan tungkai bawah. *Plantar warts* dan *palmar warts* berupa papul tebal, endofitik, dan hiperkeratotik, biasanya sakit pada penekanan. *Punctate black dots* (“seeds”) yang merupakan trombosis kapiler tampak jika dilakukan pemotongan permukaan luar keratin. *Mosaic warts* merupakan hasil penggabungan *plantar* atau *palmar warts* yang membentuk plak besar. *Butcher’s warts* merupakan papul verukosa, biasanya multipel, pada dorsum tangan, *palmar*, atau periungual dan jari-jari pada pemotong daging, biasanya akibat infeksi HPV -7 (James *et al.*, 2011; Androphy & Kirnbauer, 2012).



Gambar 2.4. *Warts kutaneus* (A) di jari tangan tampak sebagai papul-papul multipel, berskuama, permukaan kasar, bergerigi (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).



Gambar 2.5. *Palmar warts* (B) dan *plantar warts* (C) berupa papul, endofitik, dan hiperkeratotik, biasanya sakit pada penekanan (Cobo, 2012).



Gambar 2.6. *Warts* kutaneous di ibu jari kaki berupa papul dengan permukaan verukosa
(Sumber: pasien pribadi Dr. Afif Nurul Hidayati, SpKK, FINS-DV, FAADV).



Gambar 2.7. Plantar *warts* berupa papul endofitik, permukaan verukosa, biasanya nyeri jika terkena penekanan saat berjalan (Sumber: pasien pribadi Dr. Afif Nurul Hidayati, dr.,¹ SpKK, FINS-DV, FAADV).



Gambar 2.8. Warts kutaneous di wajah anak-anak berupa papul multipel dengan permukaan verukosa (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).



Gambar 2.9. Warts multipel di tungkai berupa papul dan nodul multipel dengan permukaan verukosa (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).



Gambar 2.10. *Warts* multipel di regio kubiti berupa papul dan nodul multipel permukaan verukosa (Sumber: pasien RSUD Dr. Soetomo Surabaya).



Gambar 2.11. *Warts* multipel dan luas di tungkai seorang petani (Sumber: pasien RSUD Dr. Soetomo. Surabaya).



Gambar 2.12. *Mosaic warts* di telapak kaki (Sterling, 2019).



Gambar 2.13 Veruka plana berupa papul-papul dengan permukaan flat (Androphy & Kimbauer, 2012; Sterling, 2019).

Epidermodysplasia Verruciformis (EV)

Epidermodysplasia verruciformis (EV) merupakan kelainan yang jarang, bisa diturunkan, biasanya terjadi pada pasien dengan imunokompromais ringan (Sterling, 2019). *Epidermodysplasia verruciformis* biasanya muncul pada anak-anak atau pubertas, tetapi jika tidak ada riwayat keluarga, kelainan biasanya terdiagnosis pada umur yang lebih tua yaitu antara dekade pertama atau kedua. Manifestasi EV biasanya menetap dan sering menyebar. Biasanya berupa *flat warts* atau makula merah kecoklatan yang mirip pitiriasis versikolor, sering terdapat pada wajah, tangan, lengan, badan, dan daerah yang terpajan matahari. Sering terjadi eritema, hipopigmentasi, atau hipopigmentasi (jarang), yang bisa menyerupai pitiriasis versikolor atau *verruca plana*. Kegagalan untuk menghilangkan lesi meskipun telah dilakukan terapi adekuat merupakan indikasi adanya EV. EV hampir selalu kambuh setelah terapi, mengindikasikan sistem imun yang tidak efektif. Individu imunokompromais, seperti infeksi *Human immunodeficiency virus* (HIV), bisa menderita *warts* multipel yang mengandung EV dan tipe β -HPV dan sulit untuk dieradikasi. Pada dewasa muda, aktinik keratosis, *Bowen disease*, dan karsinoma sel skuamosa dapat berkembang di bagian tubuh yang terkena EV (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).

EV bisa diturunkan, biasanya bersifat resesif autosomal. Gen yang berperan adalah EVER-1 dan EVER-2, yang memproduksi *transmembrane, zinc-containing proteins* TMC6 dan TMC8 (Sterling, 2019). Sejumlah HPV berkaitan dengan lesi EV, termasuk HPV-3 dan HPV-10 (Sterling, 2019).

Beberapa kelainan yang kemungkinan bisa disertai EV adalah penerima transplantasi organ, infeksi HIV, beberapa kondisi imunodefisiensi, defisiensi *coronin-1-A*, *graft-versus host diseases*, defisiensi IgM, lepra, limfoma, miastenia gravis (Sterling, 2019).



Gambar 2.14 *Epidermodysplasia verruciformis* (EV) berupa *flat warts* dan makula merah kecoklatan di lengan dan tangan (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Karsinoma Sel Skuamosa (KSS)

Biasanya kutil pada individu imunokompeten bukan merupakan cikal bakal terjadinya kanker kulit. Namun, ada sangat sedikit laporan, pada individu dengan imunokompromais, kutil periungual yang berlangsung lama bisa berkembang menjadi *Bowen disease* atau karsinoma sel skuamosa (KSS) invasif. Dalam kasus seperti itu, biasanya terdapat HPV *high risk* yaitu HPV-16. Dalam waktu lama dan perlahan kutil di telapak kaki, jari, atau daerah anogenital membesar dan menjadi gambaran karsinoma *cuniculatum* atau karsinoma verukosa (*Buschke-Löwenstein tumor*), biasanya HPV-6 atau -11 kadang-kadang terdeteksi. **Karsinoma sel skuamosa (KSS) di kulit yang terpajan sinar**

matahari juga ditemukan sejumlah tipe HPV beta yang berhubungan dengan EV, terutama pada individu dengan penurunan kekebalan (Sterling, 2019).

Infeksi Ekstrakutan (Mukosa)

Warts Oral

Warts oral biasanya berupa papul kecil, agak meninggi, lunak, berwarna merah muda atau putih, pada bukal, gingiva, bibir, lidah, palatum durum. Papiloma verukosa dan bertanduk bisa terjadi pada palatum dapat berubah menjadi keganasan. *Warts* oral dapat berasal dari kontak genital. Bisa terdapat di uretra bahkan kandung kemih. Pada RP, *warts* multipel biasanya mengenai laring dan meluas ke orofaring dan epitel bronkopulmonal. Gejala yang muncul biasanya suara serak dan stridor. Lesi bisa membuntu saluran nafas (Androphy & Kirnbauer, 2012; Sterling, 2019).

Recurrent Respiratory (Laryngeal) Papillomatosis (Rp)

Papilomatosis karena HPV dapat terjadi melalui saluran pernafasan, dari hidung ke paru. RP mempunyai distribusi bimodal, yaitu pada anak-anak dibawah usia 5 tahun dan diatas usia 15 tahun. Anak yang terkena RP lahir dari ibu yang menderita *warts* genital (kondiloma akuminata) dan memberikan gejala suara parau. Tipe HPV yang menyebabkan RP biasanya adalah HPV-6 dan HPV-11, tipe yang sering menyebabkan kondiloma akuminata. Karsinoma yang fatal berkembang sekitar 14% dari pasien RP. Insidensi karsinoma lebih tinggi pada pasien yang diterapi dengan radiasi. Pasien sering mengalami rekurensi dan memerlukan pembedahan beberapa kali, biasanya dengan laser CO₂. Sering terjadi skar akibat ablasi yang menyebabkan kesulitan bicara dan bernafas. Cidofovir dikombinasi dengan bedah ablatif menurunkan rekurensi. Vaksinasi HPV kombinasi dengan laser menunjukkan penurunan rekurensi. Imunisasi HVP-6/-11 pada wanita muda

menurunkan prevalensi kondiloma akuminata akibat HPV-6/-11 sehingga menurunkan kejadian RP (James *et al.*, 2011).

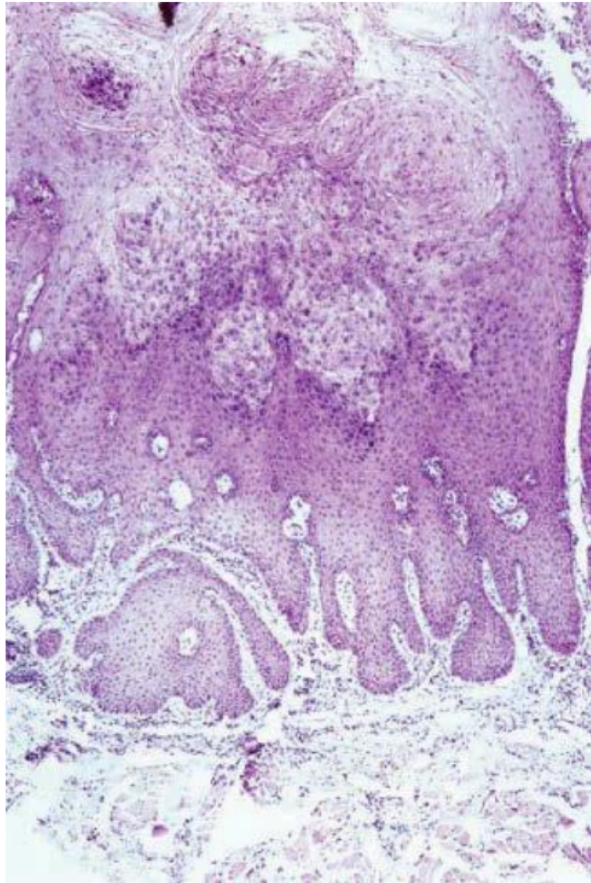
Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) Oral dan Orofaringeal

Infeksi HPV tipe *high risk* yang tersembunyi dalam mulut atau tenggorok di kemudian hari dapat menjadi KSS di orofaringeal. Kelainan HPV di mukosa genital tidak dibahas dalam Bab ini karena akan dibahas di Buku Seri Dermatologi berikutnya tentang Infeksi Menular Seksual.

DIAGNOSIS

Warts biasanya bisa didiagnosis melalui gambaran klinis tanpa konfirmasi pemeriksaan histologis atau pemeriksaan penunjang yang lain. Jika secara klinis meragukan bisa dilakukan pemeriksaan penunjang histopatologis atau pemeriksaan penunjang yang lain (Sterling, 2019).

Pemeriksaan histologis *warts* menunjukkan akantosis, hipergranulosis, dan hiperkeratosis epidermis. Keratinosit dari lapisan granular atas dapat menunjukkan koilositosis dengan sitoplasma yang jelas dan inti *twisted* dan padat (Gambar 2.16).



Gambar 2.16 Gambaran histopatologis veruka vulgaris menunjukkan akantosis, hipergranulosis, hiperkeratosis epidermis, dan koilositosis (Sterling, 2019).

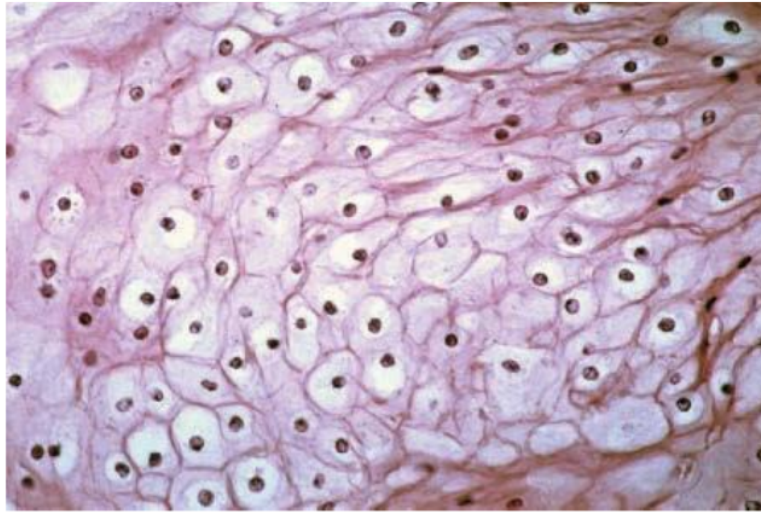
Deteksi DNA HPV oleh PCR atau in situ hibridisasi akan mengkonfirmasi diagnosis tetapi tidak digunakan untuk perawatan klinis standar. HPV tidak bisa dikultur di laboratorium dari sampel klinis. *Immunologic assay* tidak adekuat untuk mendeteksi infeksi HPV. Yang terpercaya untuk diagnosis adalah metode molekular untuk mendeteksi asam nukleat dari spesimen klinis. Ada beberapa metode yaitu *hybridization*, *hybrid capture*, *dot blot*, dan PCR (Cobo, 2012).

Tabel 2.3. Metode diagnosis HPV (Cobo, 2012).

Group of tests	Test	Sensitivity/specificity
Based on cell morphology	Pap smear Colposcopy Histopathology	Not applicable
HPV proteins detection	Immunocytohistochemistry Western blot	Low/high Low/high
Direct HPV genome detection	Southern blot In situ hybridization Dot blot	Moderate/high Moderate/moderate Low/high
Signal amplification of HPV genome	Hybrid capture* Cervista HPV high risk and Cervista HPV 16/18*	High/high High/high
Target amplification of HPV genome	PCR and real-time PCR	High/high
Antibodies anti-HPV	ELISA VLP Fused E6/E7	Low/low Moderate/high High/moderate

* FDA-approved methods

Diagnosis EV dapat dibuat berdasarkan gambaran klinis dan riwayat keluarga. Biopsi kulit menunjukkan akantosis ringan dan hiperkeratosis. Pada beberapa lesi, di lapisan spinosum atas mungkin ditemukan keratinosit dengan sitoplasma pucat dan jernih, yang disebut *ballooning*, dengan inti padat kecil (Gambar 2.17) (Sterling, 2019).



Gambar 2.17 Gambaran histologis EV. Lapisan spinosum menunjukkan terdapat keratinosit dengan sitoplasma pucat dan jernih, yang disebut *ballooning*, dengan inti padat kecil (Sterling, 2019).

TERAPI

Managemen *warts* ditentukan oleh derajat ketidaknyamanan fisik dan emosional, luas dan lamanya lesi, status imunologis pasien, keinginan pasien terhadap terapi, usia, lokasi lesi, jumlah lesi, dan risiko penularan ke orang lain. Walaupun sudah diterapi, rekurensi sering terjadi (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012). *Warts* kecil dan baru (kurang dari 1 tahun) berespons baik terhadap terapi dibandingkan *warts* yang besar dan sudah berlangsung lama. *Clearance rate* (CR) setelah terapi berkisar 23% sampai 94% (Winer & Koutskey, 2008).

Tabel 2.4 Jenis terapi lesi infeksi HPV (Cobo, 2012).

Therapy agent	Indications	Observations
Cytotoxic agents		
5-Fluorouracil	For treatment of extensive VIN or VAIN	Applied as 5% cream
Podophyllin	Genital warts	Applied weekly at 10%–25%
Podofilox	Genital warts	Applied twice a day for 3 days at 0.5%
Trichloroacetic acid	Genital warts	Applied directly at 80%–90%
Laser ablation	For treatment of multifocal or extensive VIN or VAIN	Carbon dioxide laser uses focal heat to destroy tissue
Immunomodulators		
Interferon (IFN)	Genital warts	Intralesional injections, topical and systemic application
Imiquimod	Genital warts, VAIN, anal dysplasia	Applied as 5% cream overnight
Excision methods		
Surgical excision	For exophytic condylomas or confluent VIN or VAIN	With re-approximation and closure
Loop electrode excision	CIN, genital warts, VIN or VAIN	Minimal thermal artefact

Terapi dibedakan menjadi terapi yang dilakukan pasien (*home therapy*) atau dilakukan oleh tenaga kesehatan (*office therapy*) (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

Terapi oleh pasien (*home therapy*)

Syarat terapi oleh pasien sendiri yaitu pasien harus bisa melihat jelas dan menjangkau lesinya dan bisa mengaplikasikan terapi dengan baik.

(i) *Podophyllotoxin* (0.15% krim atau 0.5% solusio) (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008)

Podophyllotoxin merupakan agen kemoterapi yang merupakan antimitotik dan sitotoksik menyebabkan nekrosis *warts*. Meskipun *podophyllin resin* topikal telah digunakan secara luas untuk *warts* anogenital, potensinya bervariasi. *Podophyllin* tidak boleh diberikan pada wanita hamil. *Bathing purified podophyllotoxin (Condylox)* digunakan untuk *warts*

perianal. *Podofilox* 0,5% solusio atau gel diaplikasikan 2 kali sehari selama 3 hari diikuti istirahat 4 hari, bisa diberikan selama 4 minggu. Tidak perlu pencucian setelah aplikasi. *Clearance rate* (CR) 45-83%, *recurrence rate* (RR) 6-100% (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(ii) *Imiquimod* 5%

Imiquimod, merupakan stimulator poten interferon, mengaktivasi *Toll-like receptors* 7 dan 8, dan merupakan modifier respons imun selular telah diusulkan untuk terapi *warts* genital, tetapi beberapa laporan mengatakan *cure rate* rendah daripada modalitas terapi fisik, walaupun ada studi yang mengatakan resolusi lebih dari 90%. *Imiquimod* kurang efektif untuk *warts* kutaneus. *Imiquimod* 5% krim diaplikasikan pada lesi 3 kali perminggu (tiap dua malam sekali) selama 16 minggu. Pencucian perlu dilakukan setelah 6-10 jam. Efek samping berupa eritema, iritasi, ulserasi, nyeri, inflamasi. CR 35-68%, RR 6-26%. *Imiquimod* dan *podofilox* sebaiknya tidak digunakan untuk *warts* perianal, rektal, uretral, vaginal, servikal, dan kehamilan (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(iii) 5-fluorouracil (5-FU)

5-fluorouracil merupakan antimetabolit, antineoplastik, dan imunostimulator. 5-FU topikal digunakan untuk *warts* kutaneus dan genital, dan sangat efektif untuk *plantar warts* jika dilakukan secara oklusi. Tetapi tidak lagi direkomendasikan untuk penggunaan rutin (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(iv) *Sinecatechins*

Sinecatechins ointment 10% (di Eropa) dan 15% *ointment* (di Amerika) mengandung preparat teh hijau *catechins* (*sinecatechins*). Mekanisme kerja melalui antiproliferatif. Diaplikasikan 3 kali sehari sampai terjadi *clearance* komplit atau sampai 4 bulan. Tidak bisa digunakan sistemik atau selama kehamilan. CR 47-59% setelah terapi 12-16 minggu. RR 7-11% setelah diikuti 12 bulan. Efek samping lokal berupa eritema, rasa terbakar,

gatal, dan nyeri pada tempat aplikasi (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

Terapi oleh tenaga medis (*office therapy*)

Terapi oleh tenaga medis meliputi terapi topikal yaitu *cryotherapy*, *podophyllin resin*, *trichloroacetic acid* (TCA), *bochloroacetic acid* (BCA); terapi eksisi yaitu *curettage*, *electrosurgery*, *scissors excision*, *shave excision*, *laser vaporization*; atau terapi injeksi yaitu *interferon*, *5-fluorouracil/ephinephrine* gel implan (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(i) *Trichloroacetic acid* (TCA),

Kaustik dari asam seperti asam salisilat, asam laktat, *trichloroacetic acid* (TCA), menghancurkan dan mengelupas kulit yang terinfeksi. TCA atau *bichloroacetic acid* (BCA) 80-90% solusio digunakan pada pada *warts* kecil. Terapi bisa diulang tiap minggu sampai 6 minggu. Cairan mempunyai viskositas rendah dan iritatif sehingga perlu melindungi jaringan sekitar yang normal. CR 56–81%; RR 36%. TCA bisa digunakan untuk wanita hamil (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(ii) *Podophyllin resin*

Podophyllin resin 10-25% solusio dalam etanol atau *tincture* dalam *benzoin*, pemberian dilakukan sebanyak 0,5 ml atau 10 cm² sekali terapi untuk mencegah efek sistemik seperti penekanan sumsum tulang. Terapi dilakukan tiap 1-2 minggu selama 6 minggu (Léonard *et al.*, 2014; Winer & Koutskey, 2008).

(iii) *Cryotherapy*

Cryotherapy nitrogen cair menggunakan *cotton tip* atau *spray* selama 10-20 detik merupakan standar terapi dan efektif bagi kebanyakan *warts*. Harus perhatian terhadap matriks kuku jika digunakan pada *warts* periungual. *Cryotherapy* agresif dapat menyebabkan kerusakan pada saraf. Terapi *warts* pada lengan dan lutut anak-anak dapat

menimbulkan skar. Terapi dilakukan seminggu sekali sampai 4-6 minggu. Bisa menimbulkan nyeri, sehingga bisa digunakan anestesi lokal sebelumnya. CR 44-75%; RR 21-42% (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012).

(iv) Pembedahan

Terapi pembedahan mempunyai CR primer tertinggi yaitu 60-90%, bahkan ada yang membuktikan CR sebesar 94-100%, dan RR rendah yaitu 19-29%. Bedah eksisi atau kuretase bisa dilakukan terutama pada *warts* anogenital yang besar yang tidak berespons terhadap terapi standar. Eksisi sering digunakan untuk wanita hamil. Elektrodesikasi efektif untuk terapi kondilomata akuminata walaupun memerlukan anestesi lokal, tidak boleh digunakan untuk pasien dengan *pacemaker* jantung atau lokasi *warts* di proksimal anus. Terapi laser, termasuk *photodynamic therapies* (PDT), bermanfaat untuk menghancurkan *warts* yang resisten terhadap terapi atau memerlukan pengontrolan yang hati-hati terhadap luas dan kedalaman *warts*, misalnya pada periungual. Penggunaan masker wajib dilakukan karena PV yang infeksius bisa menularkan. Bedah mikro Mohs digunakan untuk terapi karsinoma verukosa. Radiasi sinar X terhadap veruka merupakan kontraindikasi karena berhubungan dengan perkembangan keganasan pada *respiratory papillomatois* dan EV (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012).

Terapi lain

Sebuah *double-blind study* yang terbatas menunjukkan bahwa *zinc sulphate* memiliki *response rate* 78% untuk *warts* kutaneus setelah diberikan selama 6 bulan (Androphy & Kirnbauer, 2012). Studi lain menunjukkan *zinc sulphate* dosis 5mg/kg selama 6 minggu menunjukkan respons komplet 60,97% dibandingkan pada plasebo yang menunjukkan respons *partial* 6,45% (Hassan *et al.*, 2013). *Zinc sulphate* lebih efektif dibandingkan SA dan asam laktat (Salman *et al.*, 2014).

KOH 5% menginduksi regresi warts genital pada pria. Tetapi ada laporan juga bahwa injeksi ekstrak *candida* intralesi juga menginduksi regresi warts (Androphy & Kirnbauer, 2012). *Bleomycin* intralesi dapat menghilangkan veruka tetapi harus hati-hati karena mempunyai potensi menyebabkan nekrosis jaringan yang luas (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012). Cidofovir efektif untuk warts tetapi mempunyai efek samping nyeri dan ulserasi yang signifikan (Winer & Koutskey, 2008; Androphy & Kirnbauer, 2012). *Retinoic acid* topikal untuk *flat warts* kemungkinan mempunyai mekanisme serupa. Isotretinoin oral bisa untuk terapi warts kutaneus tetapi harus menjadi perhatian khusus seperti untuk terapi akne (Winer & Koutskey, 2008). *Cantharidin* dapat menyebabkan bula dan destruksi fokal pada epidermis (Androphy & Kirnbauer, 2012). Imunoterapi telah dicoba untuk terapi infeksi HPV. *Diphenylcyclopropenone* atau *squaric acid dibutylester* menginduksi dermatitis kontak alergi yang menyebabkan lokalisasi peradangan warts, diduga karena menstimulasi imunitas lokal (Winer & Koutskey, 2008). Simetidin berhubungan dengan resolusi warts kutaneus terutama pada anak-anak, meskipun regimen tersebut telah diusulkan tetapi sebuah *double-blinded controlled study* gagal untuk mengkonfirmasi keluaran yang bermanfaat. Interferon efektif pada studi jangka pendek, mereduksi warts pada papilomatosis laring dan EV, tetapi lesi muncul lagi ketika terapi dihentikan. Injeksi interferon rekombinan intralesi telah digunakan untuk warts yang refrakter (Winer & Koutskey, 2008).

Bukti Klinis Terapi Warts Kutan (Veruka)

Terapi tersering untuk veruka adalah destruksi sel yang terinfeksi. Modalitas terapi yang berbagai macam menunjukkan tidak ada yang paling efektif atau secara langsung sebagai antivirus. Studi tentang terapi terapi HPV juga terbatas. Pilihan terapi ditentukan oleh lokasi, ukuran, jumlah dan tipe warts, usia, dan tingkat kooperatif pasien. Perlu

dipertimbangkan tentang rasa nyeri, ketidaknyamanan, risiko jaringan parut, dan manfaat bagi pasien. Anak-anak yang menderita *warts* mungkin tidak perlu terapi karena sering terjadi regresi spontan. Tetapi, bisa terbentuk lesi baru dan virus bisa menyebar ke area lain atau kepada individu yang rentan (Androphy & Kirnbauer, 2012).

Dari 85 penelitian yang melibatkan 8815 subjek menunjukkan bahwa terdapat variasi yang luas antara terapi dan desain klinis yang berbeda. *Salicylic acid* (SA) menunjukkan *clearance* yang signifikan dibandingkan plasebo untuk *warts* kutan di semua lokasi (RR 1,56; 95% CI 1,20 – 2,03). Sebuah meta analisis *cryotherapy* untuk *warts* di semua lokasi lebih disukai daripada plasebo atau kontrol (RR 1,45; 95% CI 0,65 – 3,23). Satu *trial* menunjukkan bahwa *cryotherapy* lebih baik daripada plasebo dan SA, tetapi hanya untuk *warts* di tangan. Tidak ada perbedaan bermakna CR antara *cryotherapy* dengan jarak 2, 3, dan 4 minggu. *Cryotherapy* agresif lebih efektif (RR 1,90; 95% CI 1,15 – 3,15), tetapi efek risiko samping meningkat. Meta-analisis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna efektifitas *cryotherapy* dan SA pada semua lokasi (RR 1,23; 95% CI 0,88 – 1,71). Dua *trials* dengan 328 subjek menunjukkan bahwa kombinasi SA dan *cryotherapy* lebih efektif daripada SA saja (RR 1,24; 95% CI 1,07 – 1,43). Keuntungan *bleomycin* intralesi masih belum jelas sebagai bukti dan hasilnya tidak konsisten. *Trial* terhadap 31 subjek menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dalam CR antara *bleomycin* dan injeksi saline (RR 1,28; 95% CI 0,92-1,78). *Dinitrochlorobenzene* dua kali lebih efektif dibandingkan placebo pada 2 *trials* dengan 80 subjek (RR 2,12; 95% CI 1,38 – 3,26). Dua *trials clear duct tape* dengan 193 partisipan menunjukkan tidak terdapat keuntungan dibandingkan placebo (RR 1,43; 95% CI 0,51 – 4,05). Tidak ada data tentang dilakukannya kombinasi *5-fluorouracil* intralesi, *zinc* topikal, *silver nitrate* (yang menunjukkan kemungkinan mempunyai efek yang bermanfaat), *5-fluorouracil* topikal, *pulsed dye laser*, *photodynamic therapy*, 80% *phenol*, 5% *imiquimod cream*, antigen

intralesi, and *alpha-lactalbumin-oleic acid* topikal (yang menunjukkan tidak ada keuntungan dibandingkan plasebo). Tidak diidentifikasi beberapa RCT yang mengevaluasi pembedahan (kuret, eksisi), ⁶ *formaldehyde, podophyllotoxin, cantharidin, diphencyprone*, atau *squaric acid dibutylester* (Kwok *et al.*, 2012).

Sebuah *Randomized Control Trial* (RCT) menunjukkan bahwa tidak terbukti terdapat perbedaan bermakna *clearance* veruka antara *cryotherapy* SA (12 minggu dan 6 bulan), jumlah veruka dalam 12 minggu, dan waktu *clearance*. *Cryotherapy* lebih mahal daripada SA (Cockayne *et al.*, 2011). RCT tentang *plantar warts* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara SA dan *cryotherapy* dalam *complete clearance plantar warts* pada 12 minggu dan 6 bulan, jumlah veruka dalam 12 minggu, dan waktu *clearance*. Efektifitas SA dan *cryotherapy* dalam *clearance plantar warts* adalah sama (Cockayne *et al.* 2011).

Systemic review terhadap 749 artikel dan 37 artikel memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa *cantharidin* efektif dan aman untuk terapi *warts* dan *molluscum contagiosum* (Tobeck *et al.*, ⁵ 2014).

Pulsed dye laser (PDL) and *bleomycin* intralesi digunakan pada *warts* kulit yang rekalsitran, setelah diikuti rata-rata 24 bulan menunjukkan ⁵ *complete response 60%, partial response 15%, no response 25%*. Keluaran membaik dengan anestesi lokal, tetapi perlu dilakukan beberapa kali terapi (Dobson & Harland, 2014).

Terapi *Epidermodysplasia Verruciformis* (EV)

Pengobatan EV biasanya hanya membuat sedikit berkurangnya lesi, tetapi perbaikan kosmetik jangka pendek dapat diperoleh dengan sejumlah pendekatan yang menghilangkan hiperkeratosis. Krioterapi (bedah beku), asam salisilat topikal, 5-fluorouracil, dan imiquimod telah digunakan dengan hasil yang beragam. Terapi

fotodinamik (PDT) atau suatu retinoid oral, seperti acitretin, dapat menghasilkan perbaikan yang bermakna. Untuk mengurangi risiko kanker kulit, perlindungan sinar matahari penting dilakukan. Evaluasi rutin barangkali terjadi karsinoma sel skuamosa dan pengobatan segera terhadap lesi yang mencurigakan ke arah keganasan dapat mencegah proses metastasis (Sterling, 2019). Interferon efektif pada studi jangka pendek, mereduksi *warts* pada papilomatosis laring dan EV, tetapi lesi muncul lagi ketika terapi dihentikan (Winer & Koutskey, 2008).

KOMPLIKASI

Infeksi HPV tipe *high-risk* menginduksi transformasi keganasan (Cobo, 2012).



Gambar 2.15 Nodul di jari kaki seorang wanita 28 tahun yang resisten terhadap terapi. Pemeriksaan histopatologis awal menunjukkan veruka vulgaris dengan keradangan kronis dan belum didapatkan tanda-tanda keganasan. Pemeriksaan PCR menunjukkan terinfeksi HPV-18. Pasien seperti ini perlu dievaluasi kemungkinan berubah menjadi keganasan apalagi ditemukan HPV-18 di lesi (Sumber: pasien RSUD Dr. Soetomo, Surabaya).

DAFTAR PUSTAKA

James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhanus IM. 2011. Papavorirus group. In: Andrews' Diseases of the skin. Clinical Dermatology, 12 ed. Philadelphia: Elsevier. 399-411.

- Androphy EJ, Kirnbauer R. 2012. Human papilloma virus infections. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 8ed. New York: Mc Graw Hill.p.2421-2433.
- Cobo F. 2012. Human Papillomavirus infections. From the laboratory to clinical practice. Woodhead publishing series in biomedicine. Oxford: Woodhead Publishing Limited: 2012.
- Cockayne S, Hewitt C, Hicks K, Jayakody S, Kang'ombe AR, Stamuli E, et al. 2011. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ*; 342(7811): 1-7.
- Dobson JS, Harland CC. 2014. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for the treatment of recalcitrant cutaneous warts. *Lasers in surgery and medicine*; 46(2): 112-6.
- Egelkroun EM, Galloway DA. 2008. The Biology of genital human papillomaviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, editors. Sexually Transmitted Diseases. 4^{ed}. New York: Mc Graw Hill Medical.p.463-88.
- Hassan I, Bhat T, Altaf H, Sameem F, Masood Q. 2013. Role of oral zinc sulphate in warts-a placebo controlled, single-blinded study. *Our Dermatol Online*; 4(1): 24-27.
- Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. 2012. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*.; 9.
- Salman S, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. 2014. Oral zinc sulphate vs. Topical application of salicylic (16.7%) & lactic acid (16.7%) combination in the treatment of plantar warts. *Annals of King Edward Medical University*; 20(1): 49-54.
- Sterling JC. 2019. Human Papillomavirus Infections. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds. Fitzpatrick's Dermatology. 9th Ed. Vol 1. New York: McGrawHill.p.3095-3106.

Tobeck R, Pan M, Ellen de Moll. 2014. Catharidin: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatology Online Journal*; 20(6): 1-8.

INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS DI KULIT

ORIGINALITY REPORT

14%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repository.unair.ac.id Internet Source	11%
2	www.scribd.com Internet Source	1%
3	pt.scribd.com Internet Source	1%
4	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1%
5	Dobson, Joelle S., and Christopher C. Harland. "Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for the treatment of recalcitrant cutaneous warts : PULSED DYE LASER AND INTRALESIONAL BLEOMYCIN", <i>Lasers in Surgery and Medicine</i> , 2013. Publication	<1%
6	Kwok, Chun Shing, Sam Gibbs, Cathy Bennett, Richard Holland, Rachel Abbott, and Sam Gibbs. "Topical treatments for cutaneous warts", <i>Cochrane Database of Systematic Reviews Reviews</i> , 2012. Publication	<1%

7

doku.pub

Internet Source

<1 %

8

trialsjournal.biomedcentral.com

Internet Source

<1 %

9

id.123dok.com

Internet Source

<1 %

10

www.medicinaudayana.org

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

INFEKSI HUMAN PAPILLOMAVIRUS DI KULIT

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30

PAGE 31

PAGE 32

PAGE 33

PAGE 34

PAGE 35
