PENGUNAAN BERBAGAI MACAM VAKSIN PADA TERAPI KONDILOMA AKUMINATA ANOGENITAL

Jefrizal Wirman¹⁾, Qaira Anum²⁾

¹ Program Pendidikan Dokter Spesialis, Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas

² Bagian/ Staf Medik Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas
Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang
E-mail: jeffwirman@gmail.com¹, qairaanuma@yahoo.com²

ABSTRACT

Problems: Anogenital condyloma acuminata (KAA) is one of the most common sexually transmitted infections (STIs) worldwide. There are several studies and case reports regarding the benefits of several other vaccines such as the Measles-Mumps-Rubella (MMR) vaccine, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Mycobacterium indicus pranii (MIP) which are used as therapy for AAC. **The Aim Of The Research:** This study aims to determine the use of various vaccines in the treatment of anogenital condyloma acuminata. **Research Method:** This research is a systematic review using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) method which is carried out systematically by following the correct stages or research protocols. The procedure of this systematic review consists of several steps, namely 1) compiling the Background and Purpose, 2) Research Questions, 3) Searching for the literature 4) Selection Criteria 5) Practical Screen 6) Quality Checklist and Procedures 6) Data Extraction Strategy, 7) Data Synthesis Strategy. **The Result:** Based on the results of the study, it is known that the use of therapy using vaccines has been studied to have a positive impact. Vaccines that can be used include the HPV, MMR, BCG and MIP vaccines. No significant side effects have been reported. **Conclusions:** Further studies are needed to determine the long-term impact and effectiveness of vaccine therapy.

Keywords: *Anogenital Condyloma Acuminata, Immunotherapy, Vaccine*

ABSTRAK

Permasalahan: Kondiloma akuminata anogenital (KAA) merupakan salah satu penyakit Infeksi Menular Seksual (IMS) yang sering terjadi di seluruh dunia. Terdapat beberapa penelitian dan laporan kasus mengenai manfaat beberapa vaksin lain seperti vaksin Measles-Mumps-Rubella (MMR), Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Mycobacterium indicus pranii (MIP) yang digunakan sebagai terapi untuk KAA. **Tujuan Penelitian:** untuk mengetahui penggunaan berbagai macam vaksin pada terapi kondiloma akuminata anogenital. **Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis (Systematic Review) dengan menggunakan metode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) yang dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan atau protokol penelitian yang benar. Prosedur dari systematic Review ini terdiri dari beberapa langkah yaitu 1) menyusun Background and Purpose (Latar Belakang dan tujuan), 2) Research Question, 3) Searching for the literature 4) Selection Criteria 5) Practical Screen 6) Quality Checklist and Procedures 6) Data Extraction Strategy, 7) Data Synthesis Strategy. **Hasil:** diketahui bahwa penggunaan terapi menggunakan vaksin telah diteliti dapat memberikan dampak yang positif. Vaksin yang dapat digunakan antara lain adalah vaksin HPV, MMR, BCG dan MIP. Belum ada efek samping bermakna yang dilaporkan. **Kesimpulan:** Perlu studi lebih jauh untuk mengetahui dampak jangka panjang dan efektivitas terapi menggunakan vaksin

Kata Kunci: *Kondiloma Akuminata Anogenital, Immunoterapi, Vaksin*

PENDAHULUAN

Kondiloma akuminata anogenital (KAA) merupakan salah satu penyakit Infeksi Menular Seksual (IMS) yang sering terjadi di seluruh dunia.¹ Kondiloma akuminata (tunggal: kondiloma akuminatum), juga dikenal sebagai kutil anogenital, adalah manifestasi dari infeksi *Human papillomavirus* (HPV) yang biasanya bermanifestasi sebagai papula atau plak lunak pada genitalia eksterna, kulit perianal, perineum, atau inguinal. (Pennycook and McCready, 2021).

World Health Organization (WHO) pada tahun 2010 memperkirakan prevalensi KAA sekitar 630 juta penduduk di dunia (9-13%). Satu tinjauan pustaka sistematis yang dilakukan Patel H dkk. pada tahun 2013, melaporkan bahwa insiden KAA di seluruh dunia antara tahun 2001-2012 berkisar 160-289 per 100.000 orang per tahun. Puncak insiden pada laki-laki terjadi pada usia 25-29 tahun dan perempuan pada usia sebelum 24 tahun. (Patel *et al.*, 2013).

Berdasarkan data *Center for Disease Control and Prevention*, di Amerika terdapat lebih dari 19,7 juta kasus baru infeksi menular seksual (IMS) tiap tahun, dan 14,1 juta kasus adalah infeksi HPV. (Center for Disease Control and Prevention, 2013) Berdasarkan data Kelompok Studi Infeksi Menular Seksual Indonesia (KSIMSI) pada 13 rumah sakit (RS) pusat pendidikan spesialis kulit dan kelamin di Indonesia, meliputi: Medan, Padang, Palembang, Jakarta, Bandung, Semarang, Yogyakarta, Surakarta, Malang, Surabaya, Denpasar dan Manado antara tahun 2007-2011, menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan proporsi kondiloma akuminata dibandingkan dengan IMS lainnya dalam 5 tahun terakhir (2007-2011), yaitu sebagai berikut : 2007 (21,25%), 2008 (33,81%), 2009 (33,66%), 2010 (29,25%) dan 2011 (30,58%) (Indriatmi, 2012).

Penelitian Anum Q. dkk pada tahun 2016 di Padang menyebutkan insiden kondiloma akuminata anogenital (KAA) di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2010 - Desember 2014 sebanyak 38 orang dengan insiden terbanyak pada perempuan (59%). Penelitian yang dilakukan oleh (Wilvestra, Lestari and Asri, 2018) di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang, dilaporkan pada tahun 2015 terdapat 14 kasus KAA dari 151 kasus baru IMS dan pada tahun 2016 terdapat 22 kasus dari 186 kasus baru. (Anum *et al.*, 2016) Berdasarkan laporan tahunan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr.M.Djamil Padang, didapatkan

peningkatan prevalensi KAA sejak tahun 2015-2019, yaitu 0,08% (2015), 0,09% (2016), dan 0,11% (2017), 0,12% (2018), 0,12 % (2019).(Wilvestra, 2017).

Saat ini ada 200 tipe HPV yang sudah diketahui, namun hanya 23 tipe yang dapat menyebabkan KAA.(Data Laporan Tahunan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr M Djamil Padang tahun Januari 2020-Februari 2021., 2021) Klasifikasi HPV berdasarkan kaitannya dengan kejadian keganasan, dibagi menjadi *low risk* dan *high risk*. HPV tipe 6, 11, 40, 42 merupakan tipe *low risk* ditemukan pada sekitar 75-90% pasien KAA. *Human papillomavirus* (HPV) tipe 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58 menyebabkan 70-90% yang berkaitan dengan keganasan seperti kanker anogenital dan serviks. Lebih dari 90% kasus KAA disebabkan oleh HPV tipe 6 dan 11. (Indriatmi, 2012).

Tatalaksana KAA dapat menggunakan podofilin 10-25%, imiquimod, asam triklorasetat (TCA) 80-90%, bedah beku nitrogen cair, bedah listrik, bedah eksisi, dan lain-lain. Pilihan tatalaksana bergantung pada manifestasi klinis lesi (bentuk, jumlah, ukuran), lokasi lesi, komplikasi terkait terapi, kondisi pasien (kehamilan, usia, status imunitas), ketersediaan terapi, keterampilan atau pengalaman dokter.(Indriatmi, 2012).

Bermacam-macam modalitas terapi KAA tidak dapat menghilangkan HPV secara keseluruhan, sehingga menyebabkan tingginya angka rekurensi KAA. Tingginya insidensi dan rekurensi KAA mendorong peneliti mencari alternatif terapi KAA yang efektif. Salah satu tatalaksananya adalah penggunaan vaksin HPV, selain memberikan efek perlindungan terhadap kanker serviks dan kanker anus, juga dapat digunakan sebagai terapi untuk KAA.(W and F., 2017).

Terdapat beberapa penelitian dan laporan kasus mengenai manfaat beberapa vaksin lain seperti vaksin Measles-Mumps-Rubella (MMR), *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), *Mycobacterium indicus pranii* (MIP) yang digunakan sebagai terapi untuk KAA. Adapun vaksin hepatitis B virus (HBV) saat ini hanya terbatas pada kutil ekstra genital (*cutaneous warts*). Vaksin dapat diberikan secara tunggal maupun kombinasi secara intramuskular atau secara intralesi pada lesi KAA. Namun penelitian dan laporan kasus penggunaan vaksin pada terapi KAA masih sedikit dan terbatas. Oleh karena itu, berdasarkan uraian di atas, akan dibahas mengenai peranan berbagai vaksin pada terapi KAA.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis (Systematic Review) dengan menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) yang dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan atau protokol penelitian yang benar. Prosedur dari systematic Review ini terdiri dari beberapa langkah yaitu 1) menyusun Background and Purpose (Latar Belakang dan tujuan), 2) Research Question, 3) Searching for the literature 4) Selection Criteria 5) Practical Screen 6) Quality Checklist and Procedures 6) Data Extraction Strategy, 7) Data Synthesis Strategy.

Populasi dalam penelitian adalah semua artikel yang diterbitkan dalam jurnal nasional, internasional yang memiliki topik tentang intervensi terapi kondiloma akuminata anogenital di area Kota Padang. Sampel dalam penelitian ini adalah artikel yang diterbitkan dalam jurnal nasional, internasional terapi kondiloma akuminata anogenital yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan berbagai macam vaksin pada terapi kondiloma akuminata anogenital.

HASIL

Penggunaan Vaksin Secara Umum

1. Tipe-tipe Vaksin

Vaksin merupakan produk imunologis yang bertujuan untuk membangun respon imun tubuh terhadap patogen tertentu tanpa berisiko untuk mendapat penyakit dan komplikasi. Penyakit *smallpox* sudah dapat dieradikasi oleh program pemberian vaksin. Angka kejadian polio dan campak juga berhasil ditekan setelah pemberian vaksin. (Pollard and Bijker, 2021).

Vaksin secara umum dibagi menjadi 2 grup besar. Grup pertama merupakan grup patogen hidup yang dilemahkan. Pemberian patogen yang dilemahkan, diharapkan akan memberikan respon layaknya seseorang yang secara alami terinfeksi patogen tersebut. Penggunaan vaksin tipe ini sudah dilakukan pada vaksin *mumps*, *measles rubella*, *chicken pox*, dan *yellow fever*. Namun, pada beberapa patogen yang mudah bermutasi, seperti HIV dan dengue, pemberian vaksin dari patogen yang dilemahkan sampai saat ini belum berhasil diciptakan. (Pollard and Bijker, 2021).

Grup kedua merupakan vaksin dari bagian patogen. Vaksin yang termasuk dalam golongan ini adalah: vaksin subunit (pada vaksin Hepatitis B), vaksin toxoid yang berisi toxin yang tidak aktif (pada difteri dan tetanus), vaksin karbohidrat (vaksin *pneumococcus*), dan vaksin terkonjugasi (pada HiB). Beberapa vaksin juga dapat mengandung bahan konjugat, yang ditujukan untuk memperkuat respon imun. (Pollard and Bijker, 2021; Rodriguez-Coira and Sokolowska, 2021).

Saat ini telah berkembang vaksin yang memakai teknologi baru menggunakan vektor virus, asam nukleat RNA, asam nukleat DNA, dan partikel virus.

2. Respon Imun terhadap Vaksinasi

Pemberian vaksinasi adalah dengan cara memasukkan antigen beserta konjugat ke dalam jaringan subjek. Antigen tersebut akan dikenali *pattern recognition receptor* (PRR) dan *toll-like receptor* (TLR) pada sel dendritik. Pengenalan tersebut akan membuat peptida dari antigen dipresentasikan oleh *major histone compability* (MHC). Sel dendritik kemudian akan mengikuti aliran limfe menuju kelenjar limfe. Pada kelenjar limfe, MHC tersebut akan dikenali oleh sel *T helper* (Th). Pengenalan MHC kelas II oleh reseptor sel T CD4 akan mengaktifasi sel Th untuk berdiferensiasi menjadi Th 1 melalui sekresi *Interleukin-12* (IL-12) dan Th2 melalui IL-4. T helper 1 akan mensekresikan IL-2 untuk pertumbuhan sel T dan sel B. T helper 2 mensekresikan IL-4 untuk meningkatkan proliferasi dan maturasi menjadi sel plasma serta Sel B memori. Sel Plasma kemudian akan mengubah immunoglobulin untuk menyesuaikan dengan antigen yang dimasukkan, berupa IgG1 dan IgG3. Sel plasma juga dapat masuk ke dalam sumsum tulang dan bertahan seumur hidup. Sementara MHC kelas I akan dikenali oleh reseptor sel T CD8 yang akan berdiferensiasi menjadi sel efektor T dan sel memori T (Gambar 3). Lama hidup dari sel-sel tersebut sangat beragam tergantung pada respon imun subjek dan jenis antigen. Sitokin IL-12 dan IL-18 dari sel dendritik, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) oleh sel pDCs85, dan interferon γ (IFN- γ) oleh sel T berfungsi untuk menjaga populasi dari sel T CD8. Aktivitas sel T regulatori akan dihambat oleh IL-6. Pada vaksin yang memiliki respon imun kurang kuat, akan diperlukan dosis ulangan

guna menjaga level antibodi pada level perlindungan. (Bali and Rafi, 2011; Pollard and Bijker, 2021)

Respon Imun terhadap Vaksinasi

PEMBAHASAN

Penggunaan Berbagai Macam Vaksin pada Terapi Kondiloma Akuminata Anogenital

1. Vaksin *Human Papilloma Virus* (HPV)

Vaksin HPV termasuk vaksin yang menggunakan teknologi *virus like particles* (VLP) dengan *epitype* L1. *Epitype* L1 dapat berfungsi sebagai senyawa onkogenik pada HPV-16/18/31/33/45/52/58 maupun HPV-6 dan HPV-11 yang dapat membentuk jaringan verukosa. Selain epitope tersebut, vaksin HPV mengandung senyawa konjugat AS04 yang berfungsi menyerupai TLR 4, guna membantu stimulasi langsung oleh *antigen presenting cell* untuk memicu kekebalan selular serta kekebalan humoral. Saat ini terdapat 3 jenis vaksin HPV yang digunakan, yaitu bivalen, quadrivalen, dan nonavalen. Vaksin bivalen memiliki partikel untuk HPV-6/18 serta memberikan proteksi silang pada HPV-31/33/45. Vaksin quadrivalen memberikan perlindungan terhadap HPV-6/11/16/18 serta perlindungan silang terhadap HPV-31. Vaksin nonavalent mempunyai kandungan untuk HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58. Pemberian dilakukan dalam 2-3 dosis dengan selang waktu 6 bulan. (Skeate *et al.*, 2016).

Vaksin bivalen dapat memberikan proteksi hingga 9 tahun, namun titer anti-HPV-18 mengalami penurunan setelah 24 bulan. Titer anti HPV-18 juga menurun pada 20% wanita yang diberi vaksin nonavalen setelah 24 bulan. Sementara, 35% wanita yang menerima vaksin quadrivalen tidak dapat dideteksi titer anti-HPV-18 setelah 5 tahun. Pemberian vaksin yang lebih cepat dari masa interval seharusnya, menunjukkan puncak titer dan kadar tetap yang lebih rendah. Sementara, pemanjangan interval hingga 12 bulan menunjukkan kadar tetap dari anti-HPV-16 dan HPV-18 yang sama dengan penggunaan pada jadwal yang seharusnya. Penggunaan dosis ke-3 pada bulan ke-24 dapat memperpanjang durasi antibodi.(Skeate *et al.*, 2016; Kim and Kim, 2017).

Vaksin HPV memiliki efektivitas hingga 70% dalam mencegah kanker serviks selama 5-10 tahun. Pencegahan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) grade 2 atau lebih dapat mencapai 93%. Sementara, pencegahan terhadap hasil sitologi abnormal terkait HPV hingga 44%. Infeksi HPV pada daerah cervix, anal, dan oral dapat dicegah sebesar 71% selama 4 tahun.(Song, Li and Dai, 2015).

Rekomendasi penggunaan vaksin ini adalah pada wanita berusia 11-12 tahun, dengan program *catch-up* pada usia 13 hingga 26 tahun. Dosis yang digunakan adalah 0,5 cc intramuskular sebanyak 3 kali pada bulan 0,1,dan 6 untuk vaksin bivalen dan bulan 0,2, dan 6 untuk vaksin quadrivalen. Penyimpanan dilakukan pada suhu 2-8°C. Vaksin sebaiknya dihindari pada individu dengan hipersensitifitas terhadap komponen vaksin. Penundaan dilakukan pada pasien dengan penyakit akut berat.(Gondo, 2009) Penggunaan pada kehamilan tidak dianjurkan meskipun tidak ada efek samping yang ditemukan apabila terlanjur diberikan. Pemberian pada masa laktasi bukan merupakan kontraindikasi. Efek samping yang ditimbulkan antara lain, diare, demam, dan infeksi saluran napas atas.(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020)

2. Vaksin *Human Papilloma Virus* sebagai Terapi Kondiloma Akuminata Anogenital

Sebagian besar penelitian mengenai vaksin HPV hanya membahas mengenai penggunaan vaksin sebagai preventif untuk mencegah terjadinya infeksi HPV dan keganasan terkait HPV. Namun beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai vaksin HPV semakin berkembang. Telah ada beberapa laporan kasus yang menunjukkan adanya efek

terapeutik dari vaksin HPV, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi untuk pengobatan KAA. Cara penyuntikan dari vaksin ini bervariasi, dapat secara intramuskular dan secara intralesi. Namun penelitian mengenai hal ini masih sangat terbatas, data-data yang ada baru berupa laporan kasus dan dengan jumlah pasien yang masih sedikit. Sedangkan untuk penggunaan vaksin HPV sebagai terapi *cutaneous warts* sudah banyak laporan kasus yang membahas mengenai hal ini jika dibandingkan dengan terapi KAA. (Navarro-Illana *et al.*, 2017) (Choi, 2019).

Sebagai terapi pada KAA, vaksin HPV ini bekerja dikaitkan dengan respons imun seluler yang kuat dan antibodi penetralisasi tipe spesifik HPV. Setelah HPV memasuki sel, pembersihan bergantung pada CTL (*cytotoxic T lymphocytes*). Sel T CD8+, *MHC class I CTL (cytotoxic T lymphocytes)* ini dapat mengenal dan menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus. *Cytotoxic T lymphocytes (CTL)* juga dapat menurunkan ekspresi E6 dan E7. Peranan CTL inilah sangat penting dalam menghilangkan infeksi HPV dan mengeliminasi kulit sehingga terjadi *complete clearance*. (Navarro-Illana *et al.*, 2017) (Choi, 2019). Selain itu, perubahan *local cytokine microenvironment* dan atau induksi dari interferon gamma yang memproduksi sel T CD4 atau limfosit T sitotoksik CD8 juga bisa terlibat dalam eliminasi kutil. Pada pasien yang mendapat vaksin HPV, akan terjadi peningkatan CTL (*Cytotoxic T Lymphocytes*), sehingga sel-sel yang terinfeksi oleh HPV akan dikenal dan dihancurkan oleh CTL, terjadi pembersihan terhadap sel yang terinfeksi dan kemudian terjadi *complete clearance* dari KAA. (Navarro-Illana *et al.*, 2017) (Choi, 2019).

Mekanisme kerja vaksin HPV yang diaplikasikan secara intralesi baik sebagai terapi pada *cutaneous wart* maupun sebagai terapi KAA, dikaitkan dengan respon imunitas seluler yang spesifik terhadap tipe HPV, dalam menetralkan antibodi. Efek terapeutik vaksin HPV ini dikaitkan dengan epitop kapsid dan homologi signifikan dari L1 antara berbagai tipe HPV yang memberikan efek proteksi silang terhadap tipe HPV lain, selain dari yang telah ditargetkan oleh vaksin yang diberikan terhadap individu tersebut. Selain itu, vaksin ini juga bekerja dengan cara menstimulasi sistem imun yaitu dengan mengaktifkan limfosit yang menargetkan pada sel yang terinfeksi virus. (Navarro-Illana *et al.*, 2017) (Choi, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Hoon Choi (tahun 2019) terhadap 10 pasien KAA yang diterapi dengan vaksin HPV didapatkan *complete clearance* pada lesi KAA nya setelah 3 kali pemberian vaksin HPV secara intramuskular dan tanpa rekurens. Kemudian Hoon Choi (tahun 2019) juga melaporkan kasus lainnya terhadap pasien perempuan usia 36 tahun dengan multipel KAA dilaporkan mengalami *complete clearance* setelah pasien mendapatkan vaksin HPV secara intramuskular sebanyak 3 kali. Pada penelitian ini penggunaan vaksin quadrivalen untuk terapi yang digunakan adalah 0,5 mL vaksin secara intra lesi maupun intra muscular pada bulan 0, 1, dan 6. Penyuntikan intra lesi dilakukan pada lesi terbesar. (Navarro-Illana *et al.*, 2017) Noval (tahun 2020) juga menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara penggunaan vaksin bivalen secara intralesi maupun intramuscular terhadap *clearance* terapi KAA. (Nofal *et al.*, 2020).

3. Vaksin Measles, Mumps, Rubella (MMR)

Vaksin *measles, mumps, dan rubella* (MMR) merupakan vaksin yang menggunakan teknologi virus hidup yang dilemahkan. Mikroorganisme vaksin memiliki kemampuan untuk bereplikasi dan menimbulkan kekebalan, namun tidak menimbulkan penyakit. Pemberian vaksin MMR dilakukan pada balita dengan usia 15-18 bulan secara subkutan atau intramuskular. Dosis ulang diberikan pada umur 10-12 tahun. Kejadian ikutan paska imunisasi yang dapat terjadi pada vaksinasi MMR berupa demam, malaise, dan ruam. Vaksin MMR tidak boleh diberikan pada pasien dengan riwayat anafilaksis terhadap neomisin atau gelatin, kehamilan, imunodefisiensi, demam akut, atau mendapat vaksinasi hidup lain dalam kurun 4 minggu terakhir. (La Torre *et al.*, 2017) Penggunaan pada kehamilan dikontraindikasikan karena kemungkinan komponen Rubella pada vaksin masuk melalui plasenta. Pemakaian pada ibu menyusui masih diperbolehkan. (World Health Organization, 2014) Vaksinasi ini memiliki *hazard ratio* terhadap kejadian campak dan cacar sebesar 0,1. Injeksi vaksin MMR akan menginduksi pembentukan sel B memori spesifik antigen yang memiliki rentang hidup lama, meskipun mekanisme pembentukan belum jelas. (La Torre *et al.*, 2017).

4. Vaksin MMR Sebagai Terapi Kondiloma Akuminata Anogenital

Studi meta analisis oleh PA Nacianceno (tahun 2019) mencakup 436 subjek yang mendapatkan terapi injeksi vaksin MMR intralesi sebanyak 0,3-0,5 mL sebanyak 3 dosis dengan interval 2-3 minggu pada lesi terbesar *cutaneous warts*. Penyembuhan sempurna dari lesi target pada kelompok pemberian vaksin MMR intralesi berkisar 75-81,4% dibandingkan dengan grup kontrol yang berkisar 27%. Risiko relatif dari meta analisis menyatakan pemberian vaksin MMR intralesi pada pasien kondiloma ekstra genital bernilai 0,25. Hal ini menyatakan bahwa pemberian vaksin dapat memberi dampak positif pada *cutaneous warts*. Tidak ada kasus rekuren maupun efek samping yang terjadi dalam 3 bulan yang dilaporkan.(Nacianceno, Camaclang and Roa, 2019) Injeksi vaksin MMR pada intralesi sebanyak 0,5mL sebanyak 3 sesi selang 3 minggu pada KAA menunjukkan respon sebesar 42,4%, 75,8%, dan 98% pada pengamatan di minggu ke -3, 6, dan 9.(Nacianceno, Camaclang and Roa, 2019; Sharma and Agarwal, 2020).

Injeksi MMR intralesi menunjukkan kenaikan signifikan pada kadar IL-4 dan IL-12. Studi lain menunjukkan kenaikan kadar IL-5, IL-8, IFN- α , TNF- α yang merangsang pembentukan sel mononuklear darah tepi untuk berdiferensiasi menjadi Th1. Sel Th1 selanjutnya akan mengaktivasi sel T sitotoksik yang berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi HPV.(Rajegowda *et al.*, 2020)

5. Vaksin Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) merupakan vaksin hidup dilemahkan dari tuberkulosis. Nomenklatur vaksin BCG diambil berdasarkan cara pembuatannya yang menggunakan *M. bovis*, spesies bakteri *bacillus*, yang dilemahkan dan dikultur oleh Calmette dan Guerin. Strain *M. bovis* dilemahkan dengan melakukan delesi pada 14 genome pada regio yang berbeda. Injeksi BCG dilakukan pada bayi baru lahir hingga usia 1 bulan. Efektivitas terhadap infeksi tuberkulosis di Indonesia diperkirakan sebesar 80%. Namun, efektivitas tersebut mungkin menurun akibat terjadinya penambahan strain dari *M. tuberculosis*. Pemberian vaksin BCG dilakukan dengan injeksi intrakutan pada lengan kanan sebanyak 0,1 cc. Penggunaan pada kehamilan tidak dianjurkan meskipun belum ada efek samping yang dilaporkan. Injeksi pada fase menyusui tidak dikontra indikasikan.

Setelah injeksi akan didapatkan jaringan parut dan kemungkinan untuk timbul abses serta demam. Sediaan vaksin BCG berupa serbuk, yang bila dilarutkan hanya bisa bertahan dalam 3 jam.(Hur *et al.*, 2014).

Masuknya antigen dari BCG pada jaringan intradermal akan dikenali oleh sel neutrofil, makrofag, dan DC setempat melalui bantuan *pattern recognition receptor* (PRR) dengan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) dari bakteri. Receptor yang berperan pada membran sel antara lain *toll like receptor* (TLR) 2 dan 4. Aktivasi sel penerima akan mengeluarkan sitokin pro inflamasi dan faktor komplemen. Pengenalan peptidoglikan bakteri dilakukan oleh reseptor *nucleotide oligomerization domain* (NOD) pada sitosol. Pematangan dan migrasi sel DC akan meningkatkan sitokin CD40, CD 80, CD83, CD86, IL-1 β , IL-6, dan TNF- α . Pengenalan antigen melalui MHC oleh sel CD4 dan CD8 terjadi di kelenjar limfe. CD8 selanjutnya mensekresi IFN- γ dan granzim untuk mendukung peran sel T sitotoksik. Sementara sel Th1 diaktifkan oleh sel CD4 melalui IFN- γ , TNF- α , dan IL-2. Selanjutnya, akan menginduksi sel B untuk membentuk sel B memori.(Covián *et al.*, 2019).

6. Vaksin BCG pada Terapi Kondiloma Akuminata Anogenital

Penggunaan vaksin BCG pada kasus *cutaneous warts* dilakukan dengan injeksi 0,1 mL intralesi maksimal 3 kali dengan selang 1 bulan pada lesi terbesar. Ebrahim HM, dkk (2017) menunjukkan terdapat penurunan lesi pada 85,7% pasien dan resolusi sempurna pada 57,1% pasien dengan dosis tunggal. Terdapat perbaikan pada lesi yang tidak diinjeksi. Tidak ada efek samping yang dilaporkan.(Ebrahim *et al.*, 2021)

Laporan kasus oleh Gupta (2010) pada KAA daerah vulvovaginal menunjukkan regresi komplrit pada penggunaan vaksin BCG 0,1mL intralesi sebanyak 2 kali selang 1 bulan pada maksimal 5 lesi.(Gupta, 2010) Terapi dengan membandingkan penggunaan asam salisilat topikal dan pemberian vaksin BCG intralesi menunjukkan hasil vaksin BCG intralesi memiliki angka regresi komplrit lebih tinggi, yaitu 9,8% dibandingkan 5,3%.(Al-yassen, Al-maliki and Al-asadi, 2020). Vaksin BCG dapat meningkatkan sekresi IL-12, dan pada varian BCG-PSN dapat meningkatkan IL-24 serta TNF- α , IFN- α dan IFN- γ . Peningkatan sekresi sitokin tersebut akan merangsang pembentukan Th1, aktivasi sel

natural killer yang berfungsi untuk eradikasi HPV. BCG-PSN juga terbukti meningkatkan CD8 dan CD4. Vaksinasi dengan BCG konvensional dapat merubah epigenetik dari histone, dimana akan meningkatkan histon H3K4me3 yang berperan dalam meningkatkan sitokin inflamasi melalui gen TNF- α , IL-6, dan TLR-4. Respons tersebut tergantung oleh NOD2 pada monosit dan *receptor-interacting protein kinase 2* (RIP2). (Covián *et al.*, 2019) (Ebrahim *et al.*, 2021)

7. Vaksin *Mycobacterium indicus pranii* (MIP)

Mycobacterium indicus pranii (MIP) atau *Mycobacterium w.* merupakan spesies mycobacterium non-patogenik yang tumbuh cepat dan bersifat saprofit. Berdasarkan penggolongan grup Runyos termasuk dalam grup IV bersama dengan *M. smegmatis*, *M. chelonae*, dan *M. vaccae* berdasarkan pertumbuhan dan profil metabolit. (Gupta *et al.*, 2012, 2019).

Penggunaan MIP pada awalnya digunakan sebagai terapi pada tuberkulosis hewan. Studi preklinis oleh Gupta (tahun 2012) menunjukkan pemberian vaksin MIP per nasal maupun subkutan menunjukkan efikasi protektif terhadap infeksi tuberkulosis. Vaksin MIP juga berhasil menunjukkan efek terapi pada *borderline lepromatous* atau *lepromatous leprosy*. Belum ada data keamanan pada kehamilan dan menyusui karena studi yang menggunakan vaksin MIP menggunakan kehamilan dan menyusui sebagai kriteria eksklusi. (Gupta *et al.*, 2012, 2019)

Vaksin MIP akan menginduksi respon dari CD4 dan CD8 dengan meningkatkan migrasi sel T menuju tempat lesi via ekspresi CXCR3. Selain itu, CXCR3 dapat meningkatkan differensiasi dari sel T menjadi sel memori dan sel efektor. Produksi CXCR4 dan CXCR5 tidak terlalu dominan, namun tetap memacu pembentukan sel B. Peningkatan produksi sitokin IFN- γ , IL-2, IL-17, IL-2, dan TNF- α memicu aktivasi dari Th1 dan Th17. Aktivasi Th1 berperan dalam mengontrol pertumbuhan dari *M. tuberculosis*. IFN- γ membantu makrofag dan sel DC menjadi aktif. IL-12 menginduksi transkripsi *signal transducer and activator of transcription* (STAT-4) yang membantu produksi IFN- γ . TNF- α membantu mempertahankan granuloma bersama dengan IFN- γ

dengan tujuan untuk membersihkan *M. tuberculosis*. Sel T memproduksi IL-17 yang membantu perekrutan neutrofil. (Gupta *et al.*, 2019).

8. Vaksin MIP pada Terapi Kondiloma Akuminata Anogenital

Pemakaian untuk terapi *cutaneous warts* dengan vaksin MIP, digunakan dengan metode injeksi sebanyak 0,1 mL secara intradermal pada kedua deltoid. Setelah 2 minggu, vaksin diinjeksikan sebanyak 0,1 mL langsung pada lesi terbesar. Penggunaan diulang setiap 2 minggu hingga maksimal 10 sesi. Terapi pada *cutaneous warts* memberikan regresi komplit pada 54,5% dengan rerata jumlah sesi $3,4 \pm 1,1$. Lesi samping mengalami perbaikan pada 86,3%. Tidak ditemukan rekurensi pada $5,27 \pm 1,7$ bulan. Efek samping yang dilaporkan berupa nodul/granuloma, demam, nyeri, dan bekas luka. (Singh, Chouhan and Gupta, 2014) Pasien dengan kondiloma rekuren yang mendapat vaksin MIP mengalami perbaikan total sebesar 66,7% dibandingkan dengan grup yang mendapat krioterapi sebesar 65,5%. (Dhakar *et al.*, 2016) Laporan kasus oleh Khullar, dkk (tahun 2017), pada anak dengan KAA yang gagal diterapi dengan krioterapi, laser CO2 dan podophyllotoxin, memberikan perbaikan klinis dengan vaksin MIP selama 10 minggu. Perbaikan klinis pertama tampak setelah injeksi dosis mingguan ke-3. Tidak ditemukannya relaps selama 2 tahun pemantauan. (Khullar *et al.*, 2017)

Mekanisme pasti vaksin MIP dapat digunakan sebagai terapi KAA belum diketahui. Respon Th1, IFN- γ , sel Th1, dan makrofag yang lebih tinggi mungkin berperan didalam mekanisme tersebut. Sel Th1 akan mensekresikan IFN, TNF α , dan IL2 yang memiliki fungsi imunomodulasi seperti terapi imiquimod. (Khullar *et al.*, 2017)

KESIMPULAN

Perkembangan terapi kondiloma akuiminata anogenital telah berkembang dengan pesat. Penggunaan terapi menggunakan vaksin telah diteliti dapat memberikan dampak yang positif. Vaksin yang dapat digunakan antara lain adalah vaksin HPV, MMR, BCG dan MIP. Belum ada efek samping bermakna yang dilaporkan. Perlu studi lebih jauh untuk mengetahui dampak jangka panjang dan efektivitas terapi menggunakan vaksin

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih ditujukan pula kepada semua pihak yang memberikan dukungan berarti pada penelitian, pengolahan data dan review artikel tanpa imbalan dari penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-yassen, A. Q., Al-maliki, S. K. and Al-asadi, J. N. (2020) 'The Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine', *Sultan Qaboos University Med*, 20(August), pp. 330–336.
- Choi, H. (2019) 'Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital wart? an exploratory study', *IBJU: HPV Prophylactic vaccine as an therapeutic option warts*, 45(2), pp. 361–378.
- Covián, C. *et al.* (2019) 'BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design', *Frontiers in Immunology*, 10(November), pp. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2019.02806.
- Data Laporan Tahunan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr M Djamil Padang tahun Januari 2020-Februari 2021.* (2021).
- Ebrahim, H. M. *et al.* (2021) 'Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid vs Bacillus Calmette-Guerin vaccine in the treatment of warts: A comparative, double-blind,
- Gupta, A. *et al.* (2012) 'Efficacy of Mycobacterium indicus pranii immunotherapy as an adjunct to chemotherapy for tuberculosis and underlying immune responses in the lung', *PLoS ONE*, 7(7), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0039215.
- Gupta, A. *et al.* (2019) 'Mycobacterium indicus pranii Induced Memory T-Cells in Lung Airways Are Sentinels for Improved Protection Against M.tb Infection', *Frontiers in Immunology*, 10(October), pp. 1–18. doi: 10.3389/fimmu.2019.02359.
- Khullar, G. *et al.* (2017) 'Recalcitrant giant condyloma acuminatum treated successfully with a novel combination of Mycobacterium indicus pranii immunotherapy and acitretin',
- Nacianceno, P. A., Camaclang, M. L. A. and Roa, F. D. C. (2019) 'Intralesional measles, mumps, and rubella vaccine for cutaneous warts: A Systematic Review and Meta-analysis', *Acta Medica Philippina*, 53(2), pp. 162–170. doi: 10.47895/amp.v53i2.211.
- Nofal, A. *et al.* (2020) 'Intralesional versus intramuscular bivalent human papillomavirus vaccine in the treatment of recalcitrant common warts', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(1), pp. 94–100. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.070.
- Pollard, A. J. and Bijker, E. M. (2021) 'A guide to vaccinology: from basic principles to new developments', *Nature Reviews Immunology*, 21(2), pp. 83–100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- Rajegowda, H. M. *et al.* (2020) 'Intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus

- cryotherapy in treatment of warts: A prospective study', *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery*, 24(2), pp. 9–11. doi: 10.4103/jdds.jdds.
- Rodriguez-Coira, J. and Sokolowska, M. (2021) 'SARS-CoV-2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 00(December 2020), pp. 1–3. doi: 10.1111/all.14714.
- Sharma, S. and Agarwal, S. (2020) 'Intralesional Immunotherapy with Measles Mumps Rubella Vaccine for the Treatment of Anogenital Warts: An Open-label Study.', *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 13(8), pp. 40–44.
- La Torre, G. *et al.* (2017) 'The effectiveness of measles-mumps-rubella (MMR) vaccination in the prevention of pediatric hospitalizations for targeted and untargeted infections: A retrospective cohort study', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(8), pp. 1879–1883. doi: 10.1080/21645515.2017.1330733.
- W, I. and F., Z. (2017) 'Kondiloma Akuminata', in *Infeksi menular seksual*. 5th edn. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pp. 176–187.
- Wilvestra, S. (2017) 'Insiden kondiloma akuminata pada lelaki seks lelaki (LSL) di RS. Dr. M. Djamil Padang periode 2015-2016', in *Kongres Nasional Perdoski ke XV*. Semarang.
- Wilvestra, S., Lestari, S. and Asri, E. (2018) 'Studi Retrospektif Kanker Kulit di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. M. Djamil Padang Periode Tahun 2015-2017', *Jurnal Kesehatan Andalas*. doi: 10.25077/jka.v7i0.873.
- World Health Organization (2014) *Safety of Immunization during Pregnancy A review of the evidence*, *Who*. Geneva: World Health Organization.