

KONDILOMATA AKUMINATA PADA PASIEN *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* DITERAPI LARUTAN ASAM TRIKLOOROASETAT 80% DAN TABLET SIMETIDIN

Oleh:

Hari Darmawan^{1,2}, Mutia Devi¹, Izazi Hari Purwoko¹

¹ Departemen/Bagian Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh.
Hoesin Palembang

² Asisten Dosen Tugas Belajar Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
Jakarta

Korespondensi: dr.haridarmawan@yahoo.com

ABSTRAK

Kondilomata akuminata (KA) adalah salah satu penyakit proliferasi epitel disebabkan *human papilloma virus* (HPV). Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dapat mempengaruhi patogenesis penyakit terkait HPV. Lesi KA pada pasien HIV biasa lebih besar, multipel, refrakter terhadap pengobatan konvensional, dan sering rekuren. Terapi kombinasi digunakan untuk mempercepat klirens lesi secara total. Laki-laki, 32 tahun, datang dengan keluhan papul verukosa multipel sewarna kulit di perianal sejak 2 bulan lalu. Lesi di perianal menunjukkan fenomena *acetowhitening*. Pemeriksaan serologik menunjukkan seropositif-HIV dengan kadar CD4 absolut 547 sel/mm³. Pasien didiagnosis sebagai KA dengan infeksi HIV. Pasien mendapat terapi tutul larutan *trichloroacetic acid* (TCA) 80%, tablet simetidin, dan *antiretroviral therapy* (ART). Lesi membaik setelah sesi pengobatan pertama. KA berhubungan dengan HIV dan juga sebaliknya. Lesi KA diterapi TCA 80% yang merupakan agen kaustik sehingga menyebabkan nekrosis dan koagulasi jaringan. Pemberian ART pada pasien KA dengan HIV akan mempercepat penyembuhan lesi. Simetidin merupakan obat golongan antagonis reseptor histamin 2 (AH-2) yang memiliki efek imunomodulator. Efektivitas simetidin sebagai terapi kombinasi KA terjadi melalui peningkatan sistem imun selular *host*.

Kata-kata kunci: kondiloma akuminata, *human immunodeficiency virus*, asam trikloroasetat, simetidin

ABSTRACT

Condylomata acuminata (KA) is a proliferative epithelial disease caused by the human papilloma virus (HPV). Human immunodeficiency virus (HIV) infection can influence the pathogenesis of HPV-related diseases. KA lesions in HIV patients are usually larger, multiple, refractory to conventional treatment, and frequently recur. Combination therapy is used to accelerate total lesion clearance. A 32-year-old man presented with complaints of multiple skin-colored verrucous papules on the perianal region since 2 months ago. Perianal lesions show an acetowhitening phenomenon. Serological examination showed HIV-seropositive with an absolute CD4 cell level of 547 cells/mm³.

The patient was diagnosed as KA with HIV infection. The patient received patch therapy with 80% trichloroacetic acid (TCA) solution, cimetidine tablets, and antiretroviral therapy (ART). The lesions improved after the first treatment session. KA is associated with HIV and vice versa. KA lesions were treated with 80% TCA which is a caustic agent that causes necrosis and tissue coagulation. Giving ART to KA patients with HIV will accelerate the healing of lesions. Cimetidine is a histamine 2 (AH-2) receptor antagonist drug which has an immunomodulatory effect. The effectiveness of cimetidine as a combination therapy for KA occurs through the enhancement of the host cellular immune system.

Keywords: condyloma acuminata, human immunodeficiency virus, trichloroacetic acid, cimetidine

PENDAHULUAN

Kondilomata akuminata (KA) merupakan proliferasi epitelial jinak disebabkan *human papilloma virus* (HPV) terutama tipe 6 dan 11, umum ditemukan pada membran mukosa genital dan perianal. Transmisi terjadi melalui kontak dengan lesi epitel yang tampak dalam bentuk subklinis dan cairan genital yang mengandung HPV.^{1,2}

Insiden tahunan KA kisaran 160-289 per 100.000 populasi, dengan prevalensi 0,13%-0,56%. Laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, dengan puncak insiden 25-29 tahun pada laki-laki dan 22-24 tahun pada perempuan.¹ Data pasien rawat jalan di Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang, menunjukkan jumlah kasus KA sejak Januari 2014-Desember 2018 adalah 253 kasus, menjadikan KA sebagai kasus IMS terbanyak di divisi IMS Poli DV RSMH selama 5 tahun terakhir dan 105 kasus diantaranya merupakan koinfeksi dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).*

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara KA dan HIV. Infeksi HIV dapat mempengaruhi patogenesis penyakit terkait HPV begitu juga sebaliknya. Lesi KA pada pasien HIV biasa lebih besar, multipel, refrakter terhadap pengobatan konvensional, dan sering rekuren. Tidak ada perbedaan pilihan pengobatan KA pada pasien dengan atau tanpa HIV. Rekurensi KA sesudah terapi sering terjadi.¹⁻³

Data menunjukkan bahwa rekurensi ditemukan sebesar 12,9% pada seorang dengan infeksi HIV dibanding pasien tanpa infeksi HIV sebesar 9,3%.⁴

Dilaporkan seorang laki-laki berusia 32 tahun dengan KA dan infeksi HIV diterapi larutan *trichloroacetic acid* (TCA) 80%, simetidin oral, dan *antiretroviral therapy* (ART). Laporan kasus ini bertujuan untuk menilai efektivitas kombinasi terapi TCA 80% dan simetidin oral pada pasien KA dengan HIV.

KASUS

Seorang laki-laki belum menikah berusia 32 tahun datang ke Poli Infeksi Menular Seksual Departemen Dermatologi dan Venereologi (DV) RSUP MH Palembang dengan keluhan kutil di sekitar anus bertambah banyak disertai gatal sejak 1 pekan lalu. Riwayat penyakit dahulu tidak ada IMS sebelumnya. Riwayat kehidupan seksual, pasien merupakan laki-laki berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) melalui anogenital sejak usia 20 tahun. Pasien merupakan reseptif dan mitra seksual sering tidak menggunakan kondom. Status generalikus dalam batas normal. Status venereologikus pada regio perianal tampak papul verukosa multipel sewarna kulit, milier, diskret-konfluen (**Gambar 1**). Tes *acetowhite* positif. Pemeriksaan titer sifilis VDRL dan TPHA negatif. Pemeriksaan serologik HIV reaktif dengan jumlah CD4 absolut : 547 sel/mm³.

Penatalaksanaan pasien yaitu tutul TCA 80% dan krim asam fusidat 2% setelah tutul. Untuk sistemik pasien diberikan tablet simetidin 400 mg tiap 8 jam dan ART (tenofovir 300 mg, lamivudin 300 mg, efavirenz 600 mg tiap 24 jam).

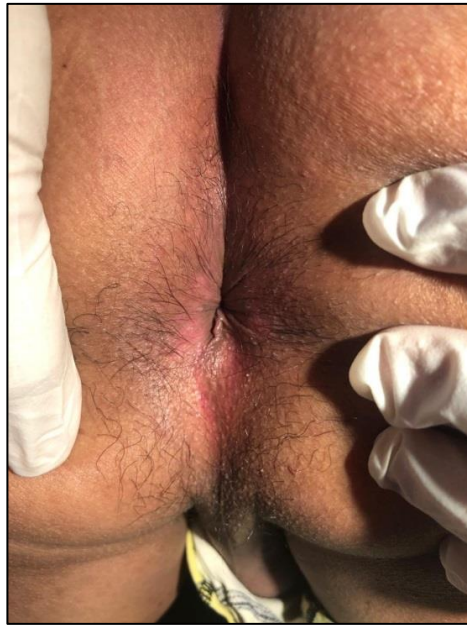
Pada pekan ke-1, pasien kontrol dan keluhan membaik. Pada regio perianal tampak makula-*patch* eritem-hipopigmentasi, multipel, lentikuler-plakat, diskret-konfluen (**Gambar 2**). Pada pekan ke-2 lesi KA sudah hilang (**Gambar 3**).



Gambar 1. Regio perianal: papul verukosa multipel sewarna kulit, milier, diskret-konfluen



Gambar 2. Regio perianal: makula-*patch* eritem-hipopigmentasi, multipel, lentikuler-plakat, diskret-konfluen



Gambar 3. Lesi KA pada regio perianal telah hilang

DISKUSI

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara KA dan HIV. Infeksi HIV menyerang sel limfosit CD4⁺ sehingga pasien lebih rentan terkena penyakit KA.¹ HIV mempengaruhi patogenesis infeksi HPV dan meningkatkan kejadian serta penyebaran KA. Kejadian KA lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi HIV dibanding populasi kontrol imunokompeten. KA dapat meningkatkan risiko dan penyebaran HIV begitupun sebaliknya.^{3,4}

Pada LSL terjadi peningkatan kasus KA bersamaan dengan HIV. Laki-laki yang terinfeksi HIV disertai lesi KA berisiko tinggi menderita lesi intraepitel skuamosa dan menyimpan infeksi HPV berbagai tipe.⁵ Risiko tinggi infeksi HIV pada LSL berhubungan dengan perilaku seks tanpa menggunakan kondom. Hubungan seks anogenital lebih berisiko dibandingkan genito-genital karena dinding anus lebih tipis dan mudah ruptur, sehingga menjadi jalan masuk HIV ke aliran darah.⁶ Dilaporkan kasus seorang LSL usia 32 tahun berhubungan seksual

anogenital sebagai reseptor. Diagnosis KA dan infeksi HIV dengan CD4 absolut 547 sel/ μ l.

Manifestasi KA dapat bertangkai atau melekat di dasar dan kadang berpigmen. Terdapat 3 bentuk klinis KA, yaitu: bentuk akuminata, bentuk keratotik, dan bentuk papul. Infeksi HIV dapat mengubah kerentanan terhadap perjalanan penyakit KA.⁷ Lesi KA pada pasien HIV biasa lebih besar, multipel, refrakter terhadap pengobatan konvensional, dan sering rekuren. Pada sebuah penelitian, sebanyak 69 dari 241 yang terinfeksi HIV mengalami rekurensi KA dibanding hanya 14 dari 1.095 pasien KA tanpa infeksi HIV.⁸ Rekurensi sesudah terapi sering terjadi pada tipe risiko rendah maupun tinggi, kemungkinan akibat defek imunitas yang diperantarai sel serta infeksi subklinis asimtomatik yang tidak diobati sehingga dapat menjadi sumber infeksi tersembunyi. Terdapat bukti pula pada pasien imunokompromais perjalanan KA lebih lama. Keadaan ini terjadi akibat disfungsi imun yang akan mengganggu proses musnahnya infeksi KA pada tubuh seseorang.⁹ Lesi KA pada pasien HIV seringkali berkembang cepat dan mengenai daerah luas. Kutil anogenital pada seorang dengan infeksi HIV lebih sukar sembuh karena infeksi HPV cenderung persisten.¹⁰ Pasien mempunyai KA bentuk papul multipel pada daerah perianal.

KA harus dibedakan dari semua kelainan berbentuk papul di daerah anogenital, baik lesi karena variasi anatomis, infeksi, maupun neoplasma jinak dan ganas lain. Diagnosis banding kasus ini adalah kondiloma lata dan karsinoma sel skuamosa.^{3,4} Kondiloma lata merupakan salah satu bentuk klinis sifilis stadium sekunder. Lesi berupa papul dengan permukaan lebih halus dan bentuk lebih bulat dibanding KA.³ Karsinoma sel skuamosa kadang sulit dibedakan dengan KA. Pada lesi yang tidak menunjukkan respons terhadap pengobatan KA perlu dilakukan pemeriksaan histopatologik untuk memastikan diagnosis.⁴

Diagnosis KA dapat ditegakkan berdasar anamnesis, manifestasi klinis, dan pemeriksaan penunjang. Tes asam asetat (*acetowhite test*) dilakukan dengan

aplikasi larutan asam asetat 5% pada lesi dicurigai KA. Dalam waktu 3-5 menit, lesi akan berubah warna menjadi putih (*acetowhitening phenomenon*). Lesi di daerah perianal memerlukan waktu lebih lama untuk berubah warna dapat sampai 15 menit. Pemeriksaan ini tidak spesifik untuk KA serta spesifisitas dan sensitivitas untuk skrining belum dapat ditentukan.¹¹ Biopsi tidak dianjurkan sebagai pemeriksaan penunjang rutin pada KA. Terdapat berbagai indikasi pemeriksaan biopsi histopatologik, yaitu bentuk lesi atipikal, tidak responsif dengan pengobatan standar, dan curiga ke arah keganasan (ditandai dengan pigmentasi, pertumbuhan cepat, fiksasi terhadap struktur di bawah, dan ulserasi spontan).¹² Infeksi HPV dipastikan hanya dengan menemukan DNA HPV melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) atau tes *hybrid capture 2* (HC2).¹³

Terdapat berbagai cara untuk mengobati KA. Meskipun demikian, tidak ada satupun modalitas terapi yang dapat mengeradikasi infeksi HPV.² Terapi hanya bertujuan untuk mengeliminasi atau mengontrol lesi KA dengan cara menghilangkan lesi secara kimiawi, fisik, atau memicu peningkatan sistem imun.¹ Tanpa terapi, lesi dapat menghilang, menetap maupun tumbuh lebih besar, tergantung pada respons imun pasien. Berdasarkan cara kerja terdapat 3 kelompok pengobatan KA, yaitu antimetabolit (podofilin, podofilotoksin, 5-fluorourasil), imunostimulator (imiquimod, interferon-alfa), dan sitodestruksi (larutan TCA, bedah beku, bedah listrik, laser CO₂).¹⁻⁴ Pada kasus pasien diterapi menggunakan larutan TCA 80%.

Larutan TCA merupakan bahan korosif dan dengan cepat menjadi inaktif setelah kontak dengan kulit/lesi. Hal ini menyebabkan obat ini aman digunakan pada wanita hamil. Konsentrasi yang digunakan 80-95%. Setelah diaplikasikan dengan pada lesi menggunakan *cotton bud* dibiarkan sampai kering dan terjadi *frosting*. Pengobatan diulang setelah satu minggu. Komplikasi yang mungkin terjadi adalah erosi hingga ulkus dangkal.^{1,2} Pasien hanya menjalani satu sesi pengobatan tutul TCA 80% tanpa ada efek samping berarti.

Simetidin merupakan obat golongan antagonis reseptor histamin 2 (AH-2) yang berfungsi dalam mengurangi sekresi asam lambung. Simetidin telah terbukti berhasil dalam pengobatan beberapa penyakit kulit seperti kandidiasis mukokutan, herpes simpleks, dan herpes zoster melalui efek imunomodulator.^{14,15} Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan penggunaan simetidin dalam pengobatan KA. Pada suatu penelitian di Jepang terhadap 55 penderita KA yang diterapi simetidin oral kurang dari 20 mg/kgBB/hari diperoleh hasil remisi komplit pada 34,5% dan remisi parsial pada 23,6% pasien.¹⁶ Sementara laporan serial kasus di Inggris terhadap penggunaan simetidin oral pada 4 anak KA dengan dosis 30-40 mg/kgBB/hari dalam 3 dosis terbagi selama 3 bulan menunjukkan terjadi remisi total seluruh lesi dalam 24 bulan sehingga disimpulkan bahwa simetidin efektif sebagai terapi utama tunggal kasus KA anak.¹⁷ Pada sebuah penelitian *randomized clinical trial* di Amerika Serikat yang meneliti efektivitas simetidin sebagai terapi tunggal pada penderita usia dewasa dan anak-anak diperoleh tingkat toleransi anak dan dewasa masing-masing sebesar 87% dan 68%. Dimana pada 65% subjek yang mengalami remisi total tidak terjadi rekurensi. Sehingga disimpulkan bahwa rekurensi umum terjadi pada kasus dimana terapi dihentikan sebelum seluruh lesi KA hilang.¹⁸ Meskipun mekanisme kerja pasti dari simetidin untuk tatalaksana KA belum diketahui, namun simetidin diketahui berfungsi dalam pengobatan KA melalui peningkatan sistem imunitas selular *host*. Simetidin menghambat sel T supresor, meningkatkan produksi IL-2, IL-6, IL-8 dan interferon (IFN)- γ melalui peningkatan histamin dan peningkatan aktivitas sel Th-1. Hal ini berhubungan dengan remisi lesi dan penurunan IL-18 yang diperkirakan dihasilkan oleh sel keratinosit terinfeksi HPV.^{14,16} Pada kasus, pasien diberi tablet simetidin 20 mg/kgBB/hari dalam dosis terbagi (400 mg tiap 8 jam) dan rencana pemberian selama 6 minggu.

Penatalaksanaan sistemik infeksi HIV pada pasien menggunakan ART tenofovir 300 mg, lamivudin 300 mg, dan efavirenz 600 mg. Penelitian

menunjukkan pemberian ART dini dapat menghambat perkembangan penyakit ke arah AIDS atau dengan kata lain memperpanjang harapan hidup pasien HIV.¹⁹ Selain itu, penggunaan ART dapat meningkatkan respons pasien terhadap tatalaksana KA.²⁰ Hasil pertemuan *IAL Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention* serta didukung revisi panduan *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menyarankan ART diberikan pada anak-anak, remaja, dan orang dewasa dengan infeksi HIV tanpa mempertimbangkan stadium klinis dan jumlah sel CD4.^{19,20}

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus KA pada LSL usia 32 tahun dan infeksi HIV dengan jumlah CD4 547 sel/ μ l. Diagnosis ditegakkan berdasar anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Terdapat hubungan antara KA dan infeksi HIV. Tatalaksana KA berupa kombinasi tutul TCA 80% dan tablet simetidin sebagai imunomodulator. Tatalaksana terhadap HIV diberikan ART berupa tenofovir, lamivudin dan efavirenz. Lesi mengalami perbaikan sejak kunjungan pertama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Androphy E, Kirnbauer R. Human papilloma virus infections. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th edition. New York: McGraw-Hill;2012.p.2421-33.
2. Winer RL, Koutsky LA. Genital human papilloma virus infection. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. Sexually transmitted disease. 4th edition. New York: McGraw-Hill;2008.p.489-508.
3. Indriatmi W, Zubier F. Kondiloma akuminata. In: Daili SF, Nilasari H, Indriatmi W, Zubier F, Romawi R, Pudjiati SR. Infeksi menular seksual. 5th edition. Jakarta:FKUI;2017.p.176-187.
4. Indriatmi W, Daili SF. Kutil anogenital pada infeksi HIV/AIDS. In: Hidayati AN, Daili SF, Niode NJ, Indriatmi W, Budiono SE, Barakbah J. Manifestasi dan tatalaksana kelainan kulit dan kelamin pada pasien HIV/AIDS. 1st edition. Jakarta:FKUI;2018.p.66-73.
5. Darwich L, Canadas MP, Videla S. Condylomata cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV medicine*.2012;13:549-57.
6. Suominen T, Heikkinen T, Pakarinen M, Sepponen AM, Kylma J. Knowledge of HIV infection and other sexually transmitted diseases among men who have sex with men in Finland. *BMC Infect Dis*.2017;17(1):121-6.

7. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Nat Cancer Ins.*2011;103:753-62
8. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Trans Dis.*2002;29:121-5.
9. Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and or genital warts. *Sex Trans Dis.*2002;29:427-35.
10. Nyitray AG, Smith D, Villa L. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *J Infect Dis.*2010;201:1498-508.
11. Kumar B, Gupta S. (2001). The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J of the Eur Acad of Dermatol and Venereol.*2011;15(1):27-9.
12. Gearhart P. When is biopsy of typical-appearing condylomata acuminata indicated? *Sex Trans Dis.*2008;16:21-8.
13. Xiang T, Baowen Z, Fufen Y, Zhengyu Z, Zaibo Li, Griffith C. Polymerase chain reaction human papillomavirus (HPV) detection and HPV genotyping in invasive cervical cancer with prior negative HC2 test results. *Am J of Clin Path.*2017;147:477-83.
14. Sheinfeld, Noah. Cimetidine: A review of the recent developments and reports in cutaneous medicine. *Dermatol Online J.*2003;9(2):4.
15. Ylimaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double blind study. *J Am Acad Dermatol.*2006;34(6):1005-7.
16. Mitsuishi T, Iida K, Kawana S. Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN gamma expression but not IL-18 expression in lesional skin. *Eur J Dermatol.*2003;13(5):445-8.
17. Franco I. Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children. *J Urol.*2000;164(3):1074-5.
18. Gooptu C, Higgins CR, James MP. Treatment of viral warts with cimetidine: an open-label study. *Clin Exp Dermatol.*2000; 25(3):83-5.
19. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new. 2015.
20. Final Study Results Provide Definitive Scientific Evidence to Support Earlier Initiation of HIV treatment. 8th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 2015.