

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Veruka merupakan penyakit kutil kulit yang sering terjadi, disebabkan oleh autoinokulasi *Human papillomavirus* (HPV) yang ditularkan melalui kontak kulit.^{1,2} Infeksi HPV pada kulit diklasifikasikan berdasarkan lokasi dan manifestasi klinis, yaitu veruka vulgaris, veruka plana, veruka palmoplantaris dan kutil periungual. Veruka seringkali menjadi masalah kesehatan, karena mengganggu penampilan secara kosmetik, intensitas rasa nyeri terutama pada penekanan, dan sering terjadi rekurensi dalam durasi waktu berbulan-bulan bahkan hingga bertahun-tahun.^{3,4}

Veruka dapat menyerang semua kelompok usia, namun lebih sering pada anak usia sekolah dan dewasa muda.^{3,5} Prevalensi veruka bervariasi berdasarkan kelompok usia, sebesar 33% terjadi pada anak sekolah dasar dan perkiraan hingga 22% pada populasi umum. Berdasarkan data penelitian penyakit kulit akibat infeksi di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi pada tahun 2008-2010, didapatkan kasus veruka paling sering terjadi, yaitu sebesar 37,68% dari seluruh penyakit kulit akibat infeksi virus lainnya.^{5,6} Faktor risiko tinggi terhadap paparan HPV yaitu keadaan immunosupresi, penyebaran infeksi melalui kontak langsung (autoinokulasi partikel virus dilepaskan dari keratinosit), kontak tidak langsung melalui lingkungan dan trauma.^{3,7}

Manifestasi klinis veruka awalnya asimtomatik, kemudian tumbuh menjadi lesi hiperkeratotik yang menebal dan berbatas tegas. Predileksi yang sering terkena

pada daerah tangan dan kaki, terutama dibuku-buku jari atau periungual. Lesi berbentuk eksofitik berwarna keabuan, kasar, permukaan tidak beraturan ditemukan pada punggung tangan, kaki atau pada tungkai serta disertai rasa nyeri. Lesi HPV yang relatif datar ke permukaan dengan pola pertumbuhan endofit, ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki.^{3,7,8}

Penatalaksanaan veruka bertujuan untuk menghilangkan lesi HPV, mencegah penyebaran penyakit dan mengatasi ketidaknyamanan pasien baik secara kosmetik maupun psikologis. Saat ini tatalaksana veruka menjadi tantangan para dokter karena lesi veruka sering mengalami rekurensi lesi akibat virus tidak dapat dieliminasi seluruhnya, serta beberapa area seperti periungual serta palmoplantar yang sulit diterapi. Tatalaksana veruka terdiri dari dua terapi utama, yaitu terapi destruktif dan non destruktif. Modalitas destruktif konvensional yaitu berupa bedah eksisi, elektrokauterisasi, kauter kimiawi, *cryotherapy*, agen keratolitik, dan laser ablatif. Modalitas konvensional cukup efektif, namun sering timbul nyeri, meninggalkan sisa jaringan parut, biaya yang mahal serta tingginya rekurensi penyakit.^{9,10} Modalitas terapi veruka non invasif antara lain berupa, antimitotik (*bleomycin*, imiquimod), terapi sistemik (retinoid, simetidin, imunomodulator). Akhir-akhir ini, imunoterapi intralesi telah diteliti sebagai alternatif terapi destruktif, terutama pada veruka rekalsitran. Beberapa jenis imunomodulator intralesi antara lain vitamin D, zink sulfat, antigen *Candida* dan vaksin (Mumps, *measles, rubella* (MMR); vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) dan *purified protein derivative* (PPD)).^{3,10,11}

Vitamin D3 atau *cholecalciferol* merupakan kelompok vitamin larut lemak, dapat menjadi terapi alternatif pilihan pada veruka dibandingkan terapi konvensional, karena selain biaya lebih murah, resiko efek samping minimal serta memiliki respon kesembuhan yang baik dalam menghilangkan lesi veruka multipel (veruka vulgaris, veruka palmoplantar, periungual), lesi veruka ekstensif, dan veruka rekalsitran (durasi penyakit lebih dari 6 bulan dan tidak responsif terhadap setidaknya dua modalitas terapi konvensional). Vitamin D3 berperan penting dalam regulasi proliferasi epidermis, diferensiasi keratinosit, menghambat sitokin proinflamasi (IL-1a, IL-2, IL-6, dan interferon- γ), sehingga dapat menurunkan respon inflamasi. Keunggulan penggunaan vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan imunoterapi zink intralesi yaitu selain hemat biaya; efek samping paska injeksi yang minimal berupa nyeri, sensasi terbakar, hematoma, pembengkakan, nodul dan hiperpigmentasi paska inflamasi.^{5,11-13}

Dosis injeksi vitamin D3 intralesi untuk veruka yang digunakan adalah 0.2 ml of 7.5 mg/ml (300.000 IU). Metode penyuntikan intralesi vitamin D3 yaitu, lesi veruka terlebih dahulu dilakukan pemberian injeksi 0,2 ml lignokain; dilanjutkan dengan injeksi 0,2 ml vitamin D3 (7,5 mg/ml) secara longitudinal ke dasar lesi veruka secara perlahan. Interval penyuntikan veruka 2-4 minggu, dapat dilakukan hingga 4 sesi terapi hingga terjadi perbaikan lesi. Raghukumar dkk, tahun 2017 melakukan penelitian terhadap 64 pasien veruka yang diterapi dengan injeksi vitamin D3 intralesi (600.000 IU/ml) hingga 4 sesi terapi, menunjukkan hasil kesembuhan lesi total pada 90% pasien, dan sebesar 6,66% mengalami kesembuhan lesi parsial.^{12,14} Penelitian oleh El-Magid dkk tahun 2019, membandingkan

efektivitas injeksi vitamin D3 (2,5 mg/ml) dengan injeksi zink sulfat 2% pada 152 pasien veruka selama 4 sesi terapi, didapatkan kesembuhan lesi total pada 89,5% pasien, dan beberapa kejadian efek samping nyeri, hematoma dan bengkak lebih banyak ditemukan pada injeksi zink sulfat.¹⁵

Zink sulfat 2% intralesi merupakan modalitas terbaru yang efektif dalam pengobatan veruka, karena memiliki fungsi imunomodulator dengan meningkatkan imunitas seluler dan humoral. Mekanisme kerjanya yaitu dengan modulasi fungsi makrofag, neutrofil, dan berbagai sitokin inflamasi serta aktivitas sel NK, sehingga dapat mengurangi infeksi HPV.^{16,17} Penelitian oleh Al-Nuaimy dkk, 173 pasien veruka vulgaris menerima injeksi zink sulfat 2% intralesi selama 6 minggu, hasilnya menunjukkan kesembuhan total pada 170 pasien dengan respon kesembuhan lesi sebesar 98,2%. Efek samping yang sering terjadi antara lain nyeri lokal, pembengkakan dan hiperpigmentasi.^{16,18,19} Kekurangan terapi injeksi zink sulfat intralesi pada veruka sering mengakibatkan efek samping (nyeri lokal, hematoma, pembengkakan, hiperpigmentasi paska inflamasi dan nekrosis) serta belum adanya ketersediaan zink sulfat injeksi di Indonesia.^{15,19}

Evaluasi perbaikan klinis veruka dapat dinilai berdasarkan *physician global assessment* yang dilakukan oleh dermatologis, dengan melihat dan membandingkan gambaran klinis foto pasien veruka sebelum dan sesudah terapi. Klasifikasi tingkat kesembuhan (*Clearance rate*) veruka antara lain, resolusi keseluruhan (100%), yaitu hilangnya lesi keseluruhan termasuk lesi yang letaknya jauh dari titik injeksi; respon parsial (50-99%) dimana terjadi pengurangan jumlah dan diameter lesi veruka; dan nilai <50% apabila tidak ada respon perbaikan klinis.^{1,10}

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan, peneliti tertarik melakukan tinjauan sistematis dan metaanalisis untuk menganalisis perbandingan efektivitas injeksi vitamin D3 intralesi dengan zink sulfat intralesi pada veruka vulgaris.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas disusun rumusan masalah sebagai berikut:

Bagaimanakah efektivitas terapi injeksi vitamin D3 intralesi efektif pada veruka vulgaris berdasarkan metode tinjauan sistematis dan metaanalisis?

Permasalahan umum tersebut selanjutnya dibagi menjadi permasalahan khusus sebagai berikut:

1. Bagaimana perbedaan kejadian kesembuhan antara terapi injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan injeksi zink sulfat 2% intralesi pada veruka vulgaris?
2. Bagaimana perbedaan kejadian efek samping antara injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan injeksi zink sulfat 2% intralesi?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan efektifitas terapi injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kejadian kesembuhan terapi injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan injeksi zink sulfat 2% intralesi pada veruka vulgaris.

2. Menganalisis perbedaan kejadian efek samping antara antara injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan injeksi zink sulfat 2% intralesi.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan lebih lanjut mengenai efektifitas terapi injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris dibandingkan dengan zink sulfat intralesi, ditinjau dari kejadian kesembuhan dan kejadian efek samping, yang dihasilkan dari data gabungan semua penelitian yang terpublikasi dan tidak terpublikasi sampai dengan meta-analisis yang dikerjakan.

I.4.2. Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi tambahan atau pertimbangan bagi para klinisi mengenai pemilihan terapi injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris, dari segi efektivitas dan keamanannya, sehingga dapat bermanfaat untuk kesembuhan pasien serta mencegah rekurensi penyakit veruka vulgaris.

I.4.3. Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk masyarakat tentang manfaat terapi alternatif injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris dibandingkan dengan terapi konvensional.

I.4.4. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan penelitian selanjutnya khususnya mengenai efektifitas terapi injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris dibandingkan dengan modalitas terapi lainnya, dari segi efektivitas, keamanan, biaya dan mengurangi rekurensi penyakit veruka di masa mendatang.

I.5. Keaslian Penelitian

Pencarian data secara online di *PubMed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCO*, *Cambridge Core*, *Elsevier Clinical Key*, *ProQuest*, *Springer Link*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, *Web of Science*, dan *World Health Organization international clinical trials registry*, maupun *hand searching* dari perpustakaan sampai dengan tanggal 15 September 2022 tidak ditemukan publikasi tinjauan sistematik dan meta-analisis terkait yang meneliti terapi efektifitas terapi injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan zink sulfat intralesi pada veruka vulgaris. Beberapa penelitian terkait tinjauan sistematik mengenai injeksi vitamin D3 intralesi dan imunoterapi pada veruka adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Metaanalisa yang terkait

No	Nama Peneliti, judul penelitian, jurnal dan tahun penelitian	Metode Penelitian	Jumlah sampel	Outcome	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
1	Yeh M <i>et al</i> , <i>Intralesional vitamin D3 injection in the treatment of warts: A systematic review and meta-analysis</i> <i>Journal American Academy of Dermatology</i> , 2019	<i>systematic review and meta-analysis</i>	14 penelitian RCT dan case series (9 penelitian RCT injeksi vitamin D3 intralesi, PPD5TU)	Respon kesembuhan - Complete response: 100% - Partial response: 50-99% - No response: <50%	Secara keseluruhan, hasil penelitian injeksi vitamin D3 intralesi efektif pada veruka, namun kurang efektif dibandingkan injeksi PPD intralesi.	Tidak dilakukan analisis atau perbandingan kontrol dengan terapi injeksi zink sulfat intralesi
2	Song D <i>et al</i> , <i>Clinical use of zinc in viral warts: a systematic review of the clinical trials</i> <i>journal of dermatological treatment</i> , 2021	<i>systematic review</i>	16 penelitian clinical trial (2 penelitian trial efektifitas zink sulfat kombinasi terapi, 5 trial evaluasi intralesi zink, dan 3 trial evaluasi zink topikal)	Respon kesembuhan, kadar zink, efek samping	Secara keseluruhan, hasil penelitian, suplementasi zink oral dan zink intralesi dapat efektif pada kutil kulit yang rekalsitran.	Tidak dilakukan analisis secara metaanalisis

Berikut beberapa penelitian mengenai injeksi vitamin D3 intralesi dibandingkan dengan zink sulfat intralesi dan injeksi NaCl pada veruka vulgaris yang dapat dilihat pada tabel berikut: (Tabel 2).

Tabel 2. Penelitian uji klinis injeksi vitamin D3 intralesi pada veruka vulgaris

No	Nama Peneliti, judul penelitian, jurnal dan tahun penelitian	Metode Penelitian	Parameter Penilaian	Hasil
1	Wafaa M. Abd El- Magid, Essam Eldein A. Nada & Reem A. Mossa, <i>Intralesional injection of vitamin D3 versus zinc sulfate 2% in treatment of plantar warts: a comparative study</i> , 2019	<i>A comparative study.</i> 40 pasien veruka menerima injeksi vitamin D3 0,3/ml dan injeksi zink sulfat 2% intralesi interval 2 minggu, selama 4 sesi terapi	Respon kesembuhan/ <i>Clearance rate</i> , Efek samping injeksi	Respon kesembuhan lebih baik pada injeksi vitamin D3 dibandingkan injeksi zink sulfat 2% intralesi. Didapatkan efek samping terapi nyeri dan hematoma pada lokasi injeksi pada kelompok zink sulfat.
2	Elsayed MH, Fatma saber, Afify Ahmed. <i>Intralesional Zinc Sulfate 2% versus Intralesional Vitamin D in Plantar Warts: a clinicodermoscopic study</i> , 2020	<i>Randomized clinical trial.</i> 105 pasien veruka plantaris terbagi menjadi 3 kelompok. Kelompok 1 menerima injeksi zink sulfat 2% intralesi, kelompok 2 menerima injeksi vitamin D3 0,2 ml/lesi dan kelompok 3 menerima injeksi normal saline.	Respon kesembuhan/ <i>Clearance rate</i> , Efek samping injeksi	Perbaikan lesi total didapatkan pada kelompok injeksi vitamin D3 dan injeksi zink sulfat 2% intralesi, kurang efektif pada kelompok injeksi normal saline. Efek samping nyeri berat didapatkan pada kelompok injeksi zink sulfat, sedangkan pada injeksi vitamin D3 nyeri ringan.
3	Abdel Kareem, Ibrahim Mearaj, Sameh Fawzy Mohammed, Abo-Bakr Ahmed <i>Effectiveness of intralesional vitamin D3 injection in the treatment of common warts: single-blinded placebo controlled study</i> , 2019	<i>single-blinded placebo controlled study</i> 50 pasien veruka vulgaris terbagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 veruka menerima injeksi vitamin D3 0,2 ml dan kelompok 2 menerima injeksi normal saline intralesi interval 4 minggu, selama 2 sesi terapi	Respon kesembuhan/ <i>Clearance rate</i> , Efek samping injeksi	Resolusi lesi total didapatkan pada kelompok injeksi vitamin D3 dan kurang efektif pada injeksi normal saline, bermakna secara signifikan.
4	Susmalatha Banoth, <i>Evaluation of therapeutic effectiveness of vitamin D3 injections in common warts in a tertiary centre</i> , 2019	<i>Randomised control trial</i> 26 pasien veruka vulgaris terbagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 veruka menerima injeksi vitamin D3 0,2 ml/lesi dan kelompok 2 menerima injeksi normal saline intralesi interval 3 minggu, selama 3 sesi terapi. Pengamatan dilakukan selama 3 bulan.	Respon kesembuhan/ <i>Clearance rate</i>	Resolusi lesi total didapatkan pada kelompok injeksi vitamin D3 dan kurang efektif pada kelompok injeksi normal saline. Pada kelompok injeksi vitamin D3 intralesi efek samping kemerahan, bengkak minimal.

- 5 Eman S. Abdel-Azim, Rasha T.A. Abdel-Aziza, Maha H. Ragaiea, Eman A. Mohamed
Clinical and dermoscopic evaluation of intralesional vitamin D3 in treatment of cutaneous warts: a placebo-controlled study, 2020
- Randomized placebo controll study*
62 pasien veruka vulgaris menerima injeksi intralesi vitamin D3 7,5 mg/lesi dan kelompok 2 menerima injeksi normal saline intralesi interval 2 minggu, selama 4 sesi terapi.
- Respon kesembuhan/
Clearance rate
- Resolusi lesi total didapatkan pada kelompok injeksi vitamin D3 dan kurang efektif pada kelompok injeksi normal saline, bermakna secara signifikan. Tidak ada efek samping yang dilaporkan.
-

