



Cryosurgery untuk Terapi Warts

Ricky Setiawan

RSUD Sjafrie Rachman Bangka, Indonesia

ABSTRAK

Human papilloma humanus virus atau HPV adalah virus yang menyebabkan gangguan kulit *warts*. Kelainan ini banyak ditemui di seluruh dunia, diperkirakan hingga 30 persen anak dan dewasa muda dapat terinfeksi. Tampilan *warts* yang umum adalah papul kecil berwarna putih hingga merah muda. Lesi dapat tunggal atau berkelompok dengan permukaan kasar seperti duri. Hingga saat ini tidak terdapat antiviral spesifik untuk terapi HPV, terapi bersifat menghancurkan jaringan terinfeksi dan mengurangi replikasi virus. *Cryosurgery* atau bedah beku adalah salah satu alternatif terapi.

Kata kunci: *Cryosurgery*, HPV, *warts*.

ABSTRACT

Warts, a skin disorder caused by human papilloma humanus virus or HPV, is a common skin disorder throughout the world; up to 30 percent of children and young adults can be infected. The most common appearance of warts is small white to pink papules. Lesion can be single or in groups with rough surface because of hyperkeratosis. There are no specific antiviral therapy, the available therapy are to destroy infected tissue and halts virus replication. Cryosurgery is an alternative therapy. Ricky Setiawan. Cryosurgery for Warts Therapy

Keywords: Cryosurgery, HPV, warts.

PENDAHULUAN

Warts merupakan lesi kulit atau mukosa yang umum ditemukan, disebabkan oleh *human papillomavirus* (HPV).¹ Pada *cutaneous warts*, virus bermanifestasi pada kulit dan bersifat jinak dengan tampilan klinis hiperkeratosis terbatas tegas yang menonjol keluar.² *Cutaneous warts* dapat muncul pada setiap kelompok usia, diperkirakan hingga 30 persen anak usia sekolah dan dewasa muda memiliki *warts*.³ Virus ini menyebar dengan kontak langsung; partikel virus yang dilepaskan permukaan epitel saat pengelupasan stratum korneum dapat bertahan di lingkungan untuk waktu yang tidak dapat ditentukan dan menginfeksi orang lain.³ Hingga saat ini tidak ada terapi antiviral spesifik untuk menyembuhkan *warts*, modalitas terapi saat ini bersifat menghancurkan atau menghilangkan lesi dan menginduksi *cytotoxicity* terhadap sel terinfeksi.¹ Salah satu terapi umum untuk *warts* adalah bedah beku atau *cryosurgery*.¹⁻³

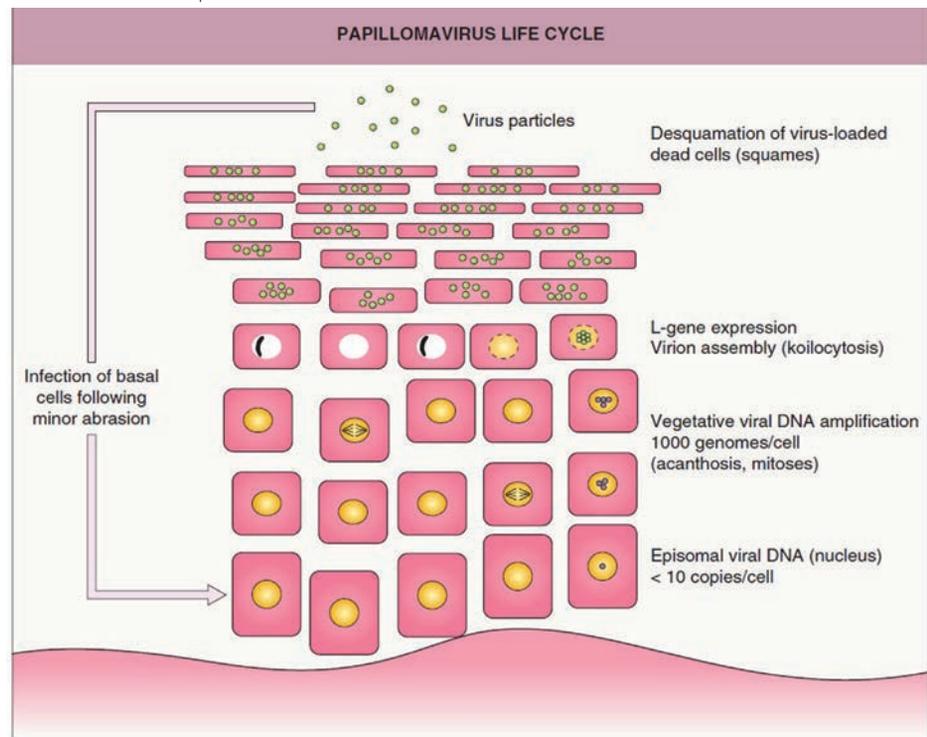
ETIOLOGI DAN PATOGENESIS CUTANEOUS WARTS

Cutaneous warts disebabkan oleh HPV, kelompok virus *double-stranded DNA*. Sel

target infeksi HPV adalah sel stem lapisan basal epidermis.^{1,2} Penyebab utamanya adalah

HPV 1, 2, 4, 27, dan 57, HPV 7 menyebabkan *warts* pada pemotong daging (*butcher's*

Gambar 1. Siklus hidup HPV¹



Alamat Korespondensi email: Rickysetiawan@hotmail.com



wart).^{3,4} *Flat warts* disebabkan oleh HPV 3 atau 10; HPV 1 umumnya ditemukan di telapak tangan dan kaki, disebut *myrmecia*.³ Infeksi akan menginduksi hiperproliferasi saat virus masuk ke dalam sel epitel basa yang aktif berproliferasi.¹ Faktor risiko infeksi HPV adalah gangguan fungsi *barrier* epidermis, misalnya pada trauma abrasi atau maserasi.²

GEJALA KLINIS

Berdasarkan lokasi anatominya *warts* dibagi menjadi veruka palmar atau plantar (lesi papul hiperkeratotik, tebal, dan endofitik disertai nyeri tekan), veruka mosaik adalah perluasan veruka palmar atau plantar, dan *butcher's wart* - papul verukosa multipel di tangan pekerja potong daging.²

Berdasarkan morfologinya dibagi menjadi veruka vulgaris (papul verukosa keratotik, kasar, dan bersisik diameter 1 mm hingga 1 cm), veruka filiformis berbentuk seperti tanduk dan veruka plana (papul sedikit meninggi dengan bagian atas yang datar).²



Gambar 2. Veruka vulgaris¹



Gambar 3. Periungual Warts¹



Gambar 4. Plantar Wart dengan black dots¹

DIAGNOSIS DAN HISTOLOGI

Warts dapat diagnosis berdasarkan anamnesis untuk mencari faktor risiko seperti pekerjaan; *plantar warts* umumnya ditemukan pada orang yang rutin menggunakan kolam renang umum dan tidak menggunakan alas kaki; *warts* pada tangan dapat ditemukan pada orang yang sering menggigit kuku jari.² Pada pemeriksaan fisik dapat diperiksa lesi kulit secara morfologi dan lokasi anatominya. Dapat ditemukan gambaran *red-black dot* dikelilingi halo yang berhubungan dengan papilomatosis berasal dari kapiler yang mengalami trombosis.³

Pada pemeriksaan histologi, *warts* bersifat akantosis, hipergranulosis, dan hiperkeratosis pada epidermis, pemeriksaan ini berguna untuk membantu menyingkirkan diagnosis banding.^{3,4} Pada keratinosit lapisan granulosum terdapat koilositosis dengan sitoplasma jernih dan nukleus terpuntir. Pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) untuk deteksi HPV DNA dapat dilakukan tetapi bukan pemeriksaan rutin.³

TERAPI

Tatalaksana tergantung ukuran dan lokasi lesi. *Warts* memiliki angka remisi spontan yang tinggi terutama pada anak-anak.⁵ Berdasarkan studi tahun 2018 di Cina, dari 130 pasien *warts*, sebanyak 30,8% resolusi spontan dalam 1 tahun dan lebih dari 50% dalam 2 tahun, umumnya pada anak-anak.⁶

Tidak ada terapi antiviral spesifik untuk HPV, terapi *warts* saat ini bersifat menghambat atau menghancurkan sel epitel yang terinfeksi, mengganggu siklus hidup virus terutama replikasi DNA, mengurangi proliferasi epidermis, dan menstimulasi respons imun.^{3,4}

Terapi topikal lini pertama adalah *salicylic acid* 12% hingga 26%. Sebelumnya rendam lesi dengan air hangat selama 5 menit, lalu oleskan *salicylic acid* pada area *warts*, ulang prosedur ini setiap hari selama 12 minggu.^{3,7} *Salicylic acid* akan menyebabkan destruksi juga pada jaringan sekitar, sehingga perlu pengaturan ulang frekuensi pemberian.³ Bahan kimia destruktif lain yang dapat digunakan adalah *formic acid*, *monochloroacetic acid*, *cantharidin*, *silver nitrate*, dan retinoid.⁵

Terapi destruktif lain adalah terapi fisik dengan *cryosurgery*, kuret, laser, atau fototerapi. Terapi

lain berifat non-destruktif adalah antimitotik, yaitu *5-fluorouracil* dan *bleomycin*, antiviral yaitu *cidofovir*, dan imunoterapi seperti interferon dan imiquimod.⁵ Terapi sistemik adalah imunoterapi yaitu injeksi antigen intralesi dan imunoterapi spesifik dengan vaksin HPV.⁵ Sebuah studi dengan 250 pasien *warts* membandingkan efek salep *salicylic acid* 40% dengan *cryosurgery* selama 13 minggu, *cure rates* sebesar 15 persen pada *salicylic acid* 40%, dan 49% pada *cryosurgery*.⁴ Studi yang membandingkan efektivitas terapi *plantar warts* dengan 40% *salicylic acid* dengan *cryosurgery* dengan 2 siklus *freeze-thaw* menyimpulkan tidak ada perbedaan efektivitas.⁸

Pencegahan perlu dengan menghindari menggunakan barang bersama pasien terinfeksi HPV.²

CRYOSURGERY

Cryotherapy atau *cryosurgery* adalah suatu prosedur invasif minimal menggunakan suhu sangat rendah untuk menghancurkan jaringan tubuh.¹ Terapi ini memanfaatkan transfer suhu, makin besar perbedaan suhu antara *cryogen* dengan jaringan target, makin cepat transfer suhu.¹ Dengan demikian, *cryogen* yang ideal adalah yang memiliki suhu paling rendah, *cryogen* yang paling umum digunakan adalah *liquid nitrogen* (LN) yang mendidih pada suhu -196°C, LN relatif aman, non-toksik, dan mudah diperoleh secara komersial.³ *Cryogen* lain adalah gas nitrogen (-88°C) dan gas karbondioksida (-78°C).³ Target *cryosurgery* adalah sel melanosit yang mengalami destruksi pada suhu -4°C hingga -7°C, depigmentasi dapat terjadi pada pasien dengan warna kulit hitam. Keratinosit memerlukan suhu -20°C sampai -30°C hingga mengalami kematian, suhu hingga -60°C diperlukan bila dicurigai keganasan.³

Mekanisme kerja *cryosurgery* adalah transfer suhu antara *cryogen* dan kulit, suhu rendah akan menyebabkan jaringan beku, terbentuknya kristal es, gangguan integritas membran sel, perubahan pH jaringan, gangguan homeostasis jaringan, dan *thermal shock*.⁹ Jaringan yang mengalami *thawing*, akan rusak melalui kegagalan mikrosirkulasi vaskular dan stasis vaskular, saat es meleleh maka lingkungan ekstraseluler akan menjadi hipotonik dan menyebabkan air masuk ke dalam sel menyebabkan lisis.³ Pembentukan



es intrasel dimaksimalkan dengan proses pembekuan cepat dan *thawing* lambat.⁹ Di area pusat jaringan yang beku terjadi nekrosis, memicu pelepasan *tumor-specific antigens* yang dapat menstimulasi respons imun.¹ Ketika sistem imun *innate* diaktivasi, *antigen presenting cell* (APC) akan mempresentasikan antigen ke sel T dan mengaktifasi sel T dan sel B dari respons imun.¹ Pada perifer temperatur lebih tinggi dan subletal di mana sel mengalami apoptosis, tidak nekrosis, hal ini menyebabkan "*silent death*" dengan inflamasi minimal.¹



Gambar 5. Terapi cryosurgery³

TEKNIK DAN PERSIAPAN

Beberapa teknik cryosurgery:^{1,3,9}

- *Open-spray*, teknik yang paling umum; menggunakan instrumen dengan *spraying tips* tempat mengeluarkan *cryogen*, dilakukan

dengan jarak 1 cm baik untuk lesi datar atau elevasi, seperti *warts*. *Liquid nitrogen spray* dilakukan dengan posisi 90° hingga bagian tengah lesi dan area sekitarnya menjadi beku dan berubah warna menjadi putih "*ice ball*". Saat lesi membeku, batas lesi menjadi makin sulit diperkirakan, sehingga batas perlu ditentukan sebelum tindakan. Kedalaman jaringan beku kurang lebih 1,5 kali radius *ice ball*. Setelah radius yang dikehendaki tercapai, lakukan palpasi untuk konfirmasi apakah seluruh lesi telah dibekukan. Jika diperlukan *freeze-thaw* berulang, lesi dibiarkan dulu selama 60 detik lebih sebelum dibekukan ulang.

- *Semi-open* atau *cone*, digunakan untuk membatasi area *cryogen*, proses pembekuan lebih cepat dibandingkan teknik *open spray* dan dapat digunakan untuk *warts* filiform.

- *Semi-closed* atau *chamber*; terdapat *metal cone* pada salah satu ujung. Teknik ini bermanfaat untuk lesi kanker kulit.

- *Closed system* melalui *probe metal* kontak langsung dengan kulit. Tekanan langsung dapat mempengaruhi kedalaman dan penyebaran lateral area beku.

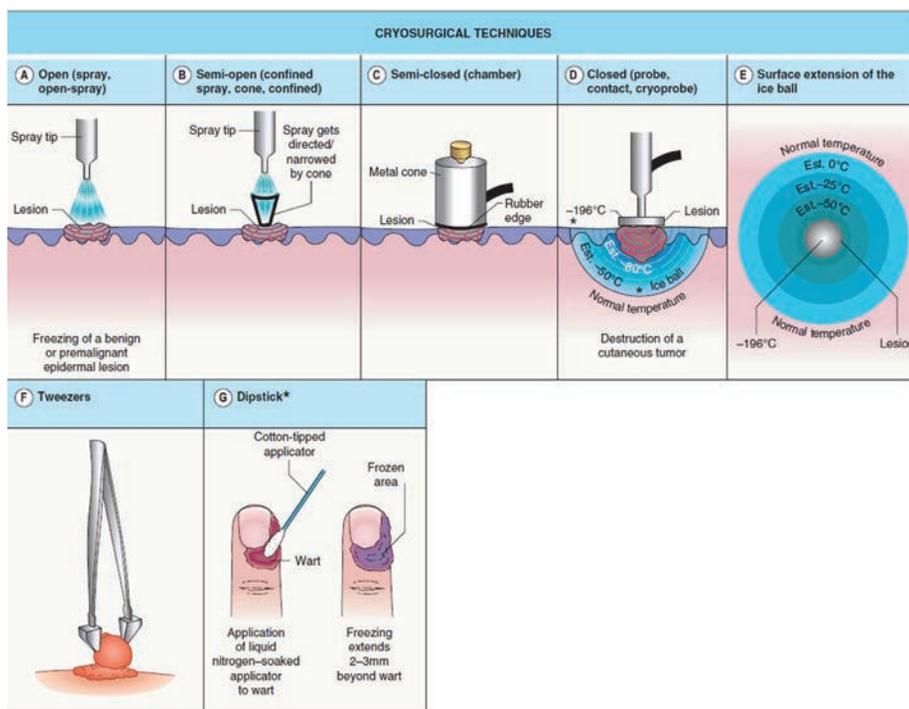
- *Tweezers*, teknik untuk membekukan lesi *pedunculated* seperti *wart* filiform.

- Intralesi untuk lesi keloid

- *Dipstick* dengan *cotton-tip* untuk lesi veruka atau lentigo. Sejumlah *liquid nitrogen* dituangkan ke gelas *polystyrene*, lalu *cotton bud* dicelupkan ke *liquid nitrogen*. Tempelkan *cotton bud* pada lesi hingga timbul 2 sampai 3 mm *halo* di sekitar lesi. Teknik ini baik untuk lesi dengan area sekitar yang perlu diperhatikan seperti periorbital, mukosa, kuku, dan area genital. Untuk *warts* perlu dilakukan *freezing* hingga beberapa mm dari lesi untuk menghindari lesi berbentuk *donut*.

Untuk lesi viral *warts*, lesi datar dapat diberi siklus *freeze-thaw* selama 10 detik satu kali, lesi plantar dengan teknik *open spray* atau *dipstick* siklus *freeze* 20 detik satu kali, lesi filiform atau pada digit dengan bantuan *probe* atau *tweezer* selama 10 detik satu kali.⁹ Pada lesi *recalcitrant*, siklus *freeze-thaw* dapat dilakukan dua kali. *Margin* untuk terapi ini adalah lebih dari 1 mm, dilakukan 2 sesi dengan interval 2 minggu.⁹

Persiapan *cryosurgery*, pertama edukasi mengenai tindakan dan kemungkinan efek samping.³ Dalam 24 jam setelah terapi dapat terjadi edema, vesikel, dan *bullae* berisi darah pada area terapi; area tersebut dapat dibersihkan dengan sabun dan air lalu dengan handuk kering ditepuk ringan.^{3,9} Nyeri dapat terjadi selama proses *freezing* hingga beberapa jam setelah terapi, dapat diberi parasetamol; lesi periungual dan jari memerlukan analgesik yang lebih kuat.³ Anestesi tidak selalu diperlukan, pada anak kecil dapat terasa lebih nyeri, sehingga dapat diberi injeksi lidokain 1 persen kombinasi 1:100.000 epinefrin pada area yang akan diterapi atau anestesi topikal seperti krim lidokain 5 persen 1 jam sebelum prosedur.³ Penambahan epinefrin yang merupakan sebuah vasokonstriktor akan memperpanjang efek anestesi dan hemostasis.¹⁰ Epinefrin pada anestesi lokal area jari tangan dan kaki aman dengan dosis 7 mg/kg untuk dewasa dan 3-4,5 mg/kg untuk anak.¹⁰ Komplikasi lain hiperpigmentasi sementara atau hipopigmentasi jika beku lebih dari 20 hingga 30 detik karena melanosit sensitif suhu.⁹ Pasien dianjurkan menggunakan proteksi terhadap sinar matahari untuk mengurangi hiperpigmentasi. Gangguan pigmen dan alopesia permanen juga dapat terjadi.⁹



Gambar 6. Teknik cryosurgery¹



SIMPULAN

Warts adalah salah satu kelainan kulit disebabkan infeksi HPV. Lesi bervariasi sesuai tipenya, umumnya kecil berupa papul berwarna putih hingga merah muda. Penularan dapat melalui kontak langsung

HPV pada area kulit yang terganggu perindungannya seperti abrasi. Hingga saat ini belum ada terapi antiviral spesifik HPV. Terapi saat ini untuk menghancurkan sel terinfeksi dan mengurangi perkembangan virus; salah satu terapi adalah *cryosurgery* atau bedah

beku yang menyebabkan nekrosis jaringan terinfeksi. Ada berbagai teknik *cryosurgery* dan perlu diperhatikan reaksi selama dan setelah tindakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. New Haven: Elsevier; 2018
2. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's Textbook of Dermatology*. 4th ed. vol.3. Oxford: John Wiley & Sons; 2016.
3. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th ed. vol 1. New York: McGraw-Hill; 2019.
4. Sterling JC, Gibbs S, Hussain SSH, Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists guidelines for the management of cutaneous warts. *BJD*. 2014; 171:696-712.
5. Abeck D, Tetsch L, Luftl M, Biedermann T. External cutaneous warts clinical presentation diagnosis and treatment. *JDDG*. 2019;1906:613-635.
6. Liu JJ, Li HT, Yang F, Ren YY, Xia TB, Zhao Z, et al. Epidemiology and clinical profile of cutaneous warts in Chinese college students. *Scientific reports*. 2018; 8(15450): 1-8.
7. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *JDDG*. 2016; 1409:892-899.
8. Tahir NHM, Sulaiman AA. Comparative study between cryotherapy and salicylic acid in the treatment of plantar warts in Erbil-Iraq. 2018; 22(1):1-8.
9. Cranwell WC, Sinclair R. Optimising cryosurgery technique. *The Royal Australian College of General Practitioner*. 2017; 46(5):270-274.
10. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke CW, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *JAAD*. 2016;74(1):1201-1219.