



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Perkembangan penyakit infeksi dan non infeksi kulit

Rasio neutrofil limfosit dan rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan psoriasis tipe plak

Hubungan kadar ureum dan kreatinin terhadap tingkat keparahan psoriasis vulgaris

Herpes zoster pada pasien artritis reumatoid yang mendapat terapi metotreksat: sebuah laporan kasus

Manifestasi kulit akibat penggunaan rokok elektrik

Manifestasi kulit pada infeksi virus *new emerging* dan *re-emerging* di Indonesia

Diagnosis dan tatalaksana *ochronosis* eksogen

MDVI	Vol. 50	No. 3	Hal. 69 - 107	Jakarta Juli 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Perkembangan Penyakit Infeksi dan Non Infeksi Kulit	69
<i>Sri Linuwih SW Menaldi</i>	

ARTIKEL ASLI

Rasio Neutrofil Limfosit dan Rasio Trombosit Limfosit dengan Derajat Keparahan Psoriasis Tipe Plak	70 - 75
<i>Yefta*, Agnes Sri Siswati, Niken Trisnowati, Fajar Waskito, Niken Indrastuti, Sunardi Radiono, Dwi Retno Adi Winarni</i>	
Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin Terhadap Tingkat Keparahan Psoriasis Vulgaris	76 - 82
<i>Zilpa Widyastuti*, Arie Kusumawardani, Nurrachmat Mulianto, Muhammad Eko Irawanto</i>	

LAPORAN KASUS

Herpes Zoster pada Pasien Arthritis Reumatoid yang Mendapat Terapi Metotreksat: Sebuah Laporan Kasus	83 - 87
<i>Nanda Earlia*, Vella, Arie Hidayati, Aqil Yuniawan Tasrif, Mikyal Bulqiah, Aldilla Pradistha, Karamina Maghfirah</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Manifestasi Kulit Akibat Penggunaan Rokok Elektrik	88 - 94
<i>Fatimah Fitriani*, Putri Oktriana, Nathania Amelinda, Budi Eko Prasetyorini, Achmad Satya Negara, M. Eko Irawanto</i>	
Manifestasi Kulit pada Infeksi Virus <i>New Emerging</i> dan <i>Re-Emerging</i> di Indonesia	95 - 100
<i>Mufqi H. Priyanto*, Triana Agustin, Eliza Miranda, Sandra Widaty, Sri Linuwih Menaldi</i>	
Diagnosis dan Tatalaksana <i>Ochronosis</i> Eksogen	101 - 107
<i>Stella Sunur*, Yuli Kurniawati</i>	

PERKEMBANGAN PENYAKIT INFEKSI DAN NON INFEKSI KULIT

Artikel MDVI Edisi 3 yang terbit pada Oktober 2023 akan memuat 6 artikel yang terdiri atas 2 Artikel Asli, 1 Laporan Kasus dan 3 Tinjauan Pustaka yang dipilih oleh dewan redaksi untuk ditampilkan dalam edisi ini.

Psoriasis merupakan salah satu penyakit inflamasi kronik residif yang cukup sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Penyakit ini berhubungan dengan komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal, sindrom metabolik dan diabetes mellitus. Hal ini sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita, dan keparahan penyakit ini dapat dengan mudah diukur dengan *Psoriasis Area Severity Index* (PASI). Patogenesis inflamasi kronik ini juga melibatkan netrofil, limfosit, trombosit, sitokin dan kemokin. Pada artikel yang diunggah, didapatkan hasil adanya hubungan antara rasio N/L dan rasio T/L dengan derajat keparahan psoriasis. Sementara itu, penelitian terkait gangguan fungsi ginjal ternyata memberikan hasil bermakna terhadap tingkat keparahan psoriasis yang diukur berdasarkan skor PASI dan DLQI.

Sebuah laporan kasus infeksi Herpes zoster yang diunggah kali ini terkait dengan penggunaan obat metotreksat (MTX) yang digunakan sebagai pengobatan artritis rheumatoid. Laporan kasus ini dapat memperkuat pemahaman kita, bahwa kondisi imunokompromi berperan besar terhadap berbagai kejadian infeksi.

Artikel terkait infeksi lain yaitu virus *new emerging* dan *re-emerging*, di sampaikan bahwa virus ini memiliki kemampuan berevolusi, sehingga dapat menyebabkan kejadian luar biasa (KLB), epidemi, dan pandemi. Perlu pengetahuan dan pengalaman terhadap manifestasi kelainan

kulit sebagai penanda khas infeksi virus. Dengan demikian kemampuan diagnosis dini dan penentuan tata laksana menjadi semakin baik. Okronosis eksogen juga merupakan salah satu kelainan kulit yang memerlukan ketepatan diagnosis dengan baku emasnya adalah pemeriksaan histopatologik.

Salah satu artikel menarik yang dipilih untuk diunggah pada edisi ini ialah manifestasi klinis pada kulit akibat penggunaan rokok elektrik. Suatu hal yang terlewat untuk diperhatikan, mungkin karena dianggap kurang penting. Manifestasi klinis yang didapat antara lain dermatitis kontak, luka bakar, akne, pioderma dan gangguan mukosa mulut.

Semoga artikel yang diunggah pada edisi ini bermanfaat untuk para pembaca.

Sri Linuwih SW Menaldi
Tim Editor MDVI

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA *OCHRONOSIS* EKSOGEN

Stella Sunur, Yuli Kurniawati*

*Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Sriwijaya/RS Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin, Palembang*

ABSTRAK

Ochronosis eksogen (OE) adalah kelainan pigmentasi kulit akibat penggunaan agen pemutih kulit topikal terutama hidrokuinon dalam jangka panjang. Kasus OE jarang ditemukan. Etiopatogenesis OE hingga saat ini belum pasti. Manifestasi klinis OE tampak makula abu kecoklatan atau biru kehitaman asimtomatik dengan predileksi di daerah yang terpajan sinar matahari dan tidak ditemukan kelainan sistemik. Manifestasi klinis OE sering menyerupai hiperpigmentasi dermal lain sehingga anamnesis dan pemeriksaan fisis yang adekuat diperlukan untuk menghindari kesalahan diagnosis. Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas diagnosis OE. Penatalaksanaan OE masih menjadi tantangan dalam bidang dermatologi karena OE sulit diobati dengan hasil terapi bervariasi dan sering tidak memuaskan. Penatalaksanaan OE dapat dibagi menjadi non farmakologis, farmakologis, prosedural laser dan non laser, serta kombinasi.

Kata kunci : *Ochronosis eksogen, diagnosis, tatalaksana*

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXOGENOUS OCHRONOSIS

ABSTRACT

Exogenous ochronosis (EO) is a skin pigmentation disorder caused by the long-term use of topical skin lightening agents, especially hydroquinone. Cases of EO are rare. The etiopathogenesis of EO is still unknown. Clinical manifestations of EO are asymptomatic gray-brown or blue-black macules with a predilection for sun-exposed areas and no systemic involvement. The clinical manifestations of EO often resemble other dermal hyperpigmentation, so an adequate history and physical examination is necessary to avoid misdiagnosis. Histopathological examination is the gold standard for the diagnosis of EO. Management of EO is still a challenge in dermatology because EO is difficult to treat with variable and often unsatisfactory therapeutic results. Exogenous ochronosis management can be divided into non-pharmacological, pharmacological, laser and non-laser procedural, and combinations.

Keywords: *Exogenous ochronosis, diagnosis, treatment*

Korespondensi:

Jl. Lebak Rejo townhouse 2A, Palembang
Telp: 081290360400
Email: stella.sunur@gmail.com

PENDAHULUAN

Ochronosis adalah penyakit yang jarang ditemukan ditandai dengan gambaran klinis pigmentasi biru kehitaman atau abu kebiruan, bermanifestasi gambaran histopatologis berupa deposit kuning kecoklatan di dermis. *Ochronosis* berasal dari bahasa Yunani “ochre”, berarti diskolorisasi coklat kekuningan.¹ *Ochronosis* eksogen (OE) adalah kelainan pigmentasi kulit terutama akibat penggunaan agen pemutih kulit topikal dalam jangka panjang.^{1,2}

Kasus OE jarang ditemukan dan insidens OE di dunia belum diketahui. Prevalensi OE di Afrika Selatan kisaran 28-35% ditemukan pada perempuan usia 40-49 tahun ras kulit hitam dengan riwayat penggunaan agen pemutih kulit.² Penelitian tinjauan sistematis oleh Ishack dkk. (2021)³ didapatkan OE lebih banyak pada perempuan, rerata usia 51 tahun, ras Afrika, kulit Fitzpatrick tipe III-VI yang menggunakan hidrokuinon lebih dari 4% dengan durasi lebih dari 1 tahun. Insidens OE di Asia diduga rendah, namun terdapat peningkatan kasus di India, Cina, Thailand, dan Singapura.^{1,4} Penelitian Tan di Singapura menunjukkan adanya 15 kasus baru selama 5 tahun. Hal ini membuktikan OE dapat terjadi pada semua tipe kulit dan tidak terbatas pada kulit hitam.^{1,5}

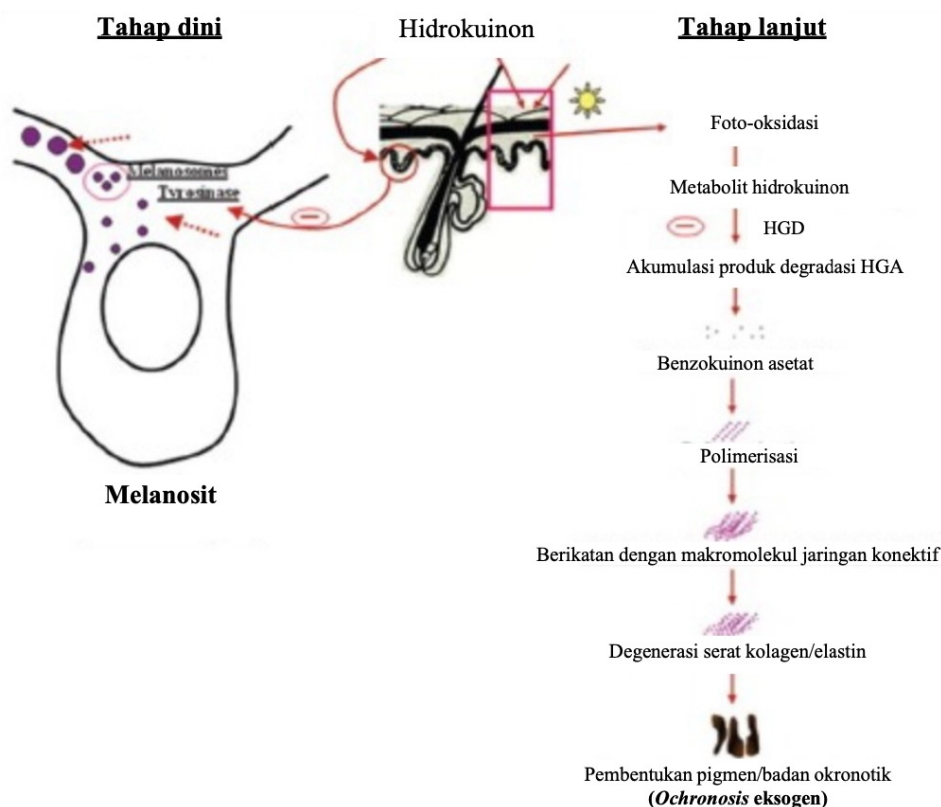
Manifestasi klinis OE sering menyerupai kelainan hiperpigmentasi lain misalnya melasma, hiperpigmentasi

pasca inflamasi, nevus Hori, dan *Riehl's melanosis*. Hal ini menyebabkan pentingnya diagnosis dini sehingga pengobatan dapat segera diberikan untuk mencegah hiperpigmentasi lebih lanjut.^{5,6} Pengobatan OE sulit dilakukan. Berbagai modalitas terapi untuk OE sudah banyak dilakukan namun hasil pengobatan bervariasi.^{1,7}

ETIOPATOGENESIS

Etiopatogenesis OE hingga saat ini belum pasti. Etiologi OE terkait dengan penggunaan agen pemutih kulit topikal terutama hidrokuinon, namun juga dapat disebabkan fenol, resorsinol, asam pikrat, merkuri, atau antimalaria sistemik.^{1,2,4,5,8-11} Beberapa penelitian menyatakan faktor predisposisi OE, yaitu paparan sinar ultraviolet (UV) lama pada kulit yang tidak terlindungi,^{2,4,12,13} dan penggunaan agen pemutih kulit topikal terutama hidrokuinon dengan konsentrasi lebih dari 2% selama lebih dari 6 bulan.^{1,2,14}

Beberapa peneliti membuat hipotesis mengenai patogenesis OE.^{1,2} Hipotesis paling diakui saat ini adalah hipotesis yang dikemukakan Penneys tahun 1985, yaitu hiperpigmentasi disebabkan oleh inhibisi kompetitif lokal enzim *homogentisic acid oksidase* (HGAO) oleh hidrokuinon. Kondisi ini menyebabkan akumulasi HGA lokal dan menghasilkan metabolit benzokuinon asetat. Metabolit ini berpolimerisasi dan berikatan



Gambar 1. Patogenesis *ochronosis* eksogen menurut hipotesis Penneys.¹

dengan makromolekul jaringan konektif menyebabkan degenerasi serat kolagen atau elastin, serta membentuk pigmen okronotik (kuning kecoklatan) di dermis papilaris (Gambar 1).^{1,2}

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis

Manifestasi klinis OE hanya ditemukan di kulit tanpa kelainan sistemik.^{3,6} Predileksi OE di area yang terpajan sinar matahari yaitu wajah (malar, pelipis, dan pipi bawah), leher posterolateral, punggung, dan ekstensor ekstremitas. Manifestasi klinis awal OE berupa makula abu-abu kecoklatan atau biru kehitaman asimtomatik dengan batas tidak tegas dan distribusi simetris.^{2,4} Selanjutnya dapat membentuk *patch* dan diikuti papul “*caviar-like*” atau *colloid millium* berwarna coklat tua hingga hitam, papulonodular serta skar.^{2,4,5,16}

Derajat keparahan

Menurut Dogliotti dan Leibowitz, lesi OE dibagi menjadi:^{1,5,8,17}

Grade I: makula eritema dan hiperpigmentasi ringan. Stadium ini sulit dibedakan dengan melasma.

Grade II: hiperpigmentasi progresif, timbul papul *caviar-like* atau *colloid milium*, dan atrofi kulit.

Grade III: lesi papulonodular dengan atau tanpa proses inflamasi, atau granulomatosa

Dermoskopi

Dermoskopi merupakan pemeriksaan non-invasif dan dapat membantu membedakan tahap awal OE dan melasma.⁵ Pemeriksaan dermoskopi lesi OE tampak gumpalan coklat gelap tidak teratur dengan latar belakang berwarna coklat difus.^{1,4} Pada papul *caviar-like* tampak titik-titik dan gumpalan biru keabuan yang menutupi *follicular openings*.^{3,9}

Reflectance confocal microscopy (RCM) dan histopatologis

Pemeriksaan RCM lesi OE tampak ruang gelap bentuk bulat hingga oval menyerupai pisang dengan batas tegas dekat folikel rambut. Gambaran ini sesuai dengan gambaran pada pemeriksaan histopatologis.⁵

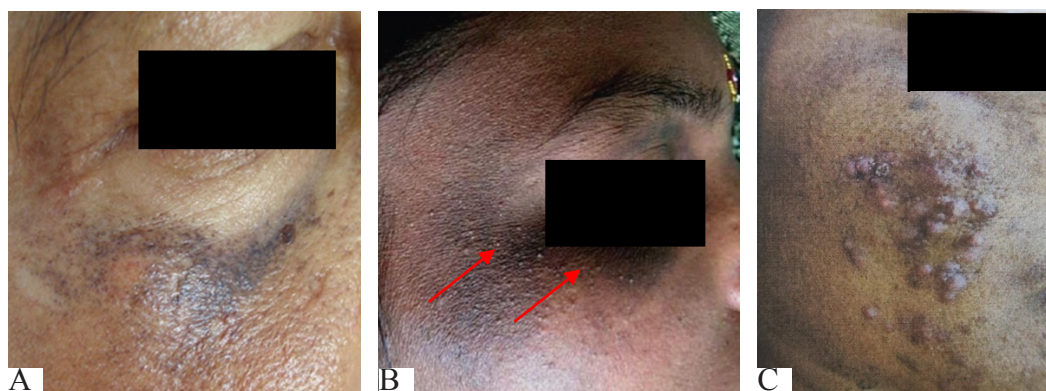
Biopsi histopatologis merupakan pemeriksaan baku emas diagnosis OE. Pemeriksaan histopatologis lesi patognomonik OE dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* (HE) ditemukan kumpulan serabut kolagen atau elastin bentuk koma atau pisang berwarna coklat kekuningan (*ochronotic*) di dermis papilaris.^{1,2,4,5,18}

DIAGNOSIS BANDING

Ochronosis eksogen didiagnosis banding dengan kelainan hiperpigmentasi lain, misalnya melasma tipe dermal, hiperpigmentasi pasca inflamasi, *acquired bilateral nevus of ota-like macules* (ABNOM)/ nevus Hori, Riehl's melanosis, dan hiperpigmentasi diinduksi obat lainnya (minosiklin, klofazimin, amiodaron).¹⁹

PENATALAKSANAAN

Hingga saat ini belum ada panduan mengenai tatalaksana OE. Tatalaksana OE masih sulit dan tidak memuaskan dengan hasil yang bervariasi. Hal ini menyebabkan tatalaksana OE masih menjadi tantangan.^{1,12,14,19} Tujuan terapi utama OE adalah menghentikan penggunaan agen penyebab.^{1,2,4,8,19} Tatalaksana kelainan pigmen kulit dermal seperti OE, tidak efektif menggunakan monoterapi terutama terapi topikal dan bedah kimia superfisial dan *medium* karena tidak efektif untuk mengurangi atau mengeliminasi pigmen.^{1,5,20} Saat ini, teknologi laser atau terapi berbasis cahaya dapat menjadi alternatif terapi yang menjanjikan, namun belum ada protokol spesifik dalam penggunaannya.²⁰



Gambar 2. OE (A) *Grade I* makula biru kehitaman (B), *Grade II* *colloid millium* (panah merah) (C), *Grade III* papulonodular.^{1,5}

Non farmakologi

Secara umum, penting untuk menghindari paparan sinar UV. Pasien juga dianjurkan menggunakan topi bertepi lebar, kacamata hitam, dan pakaian pelindung saat terpapar matahari.¹

Farmakologi

Berbagai pilihan terapi topikal baik sebagai monoterapi maupun kombinasi telah dicoba. Penggunaan tabir surya penting pada tatalaksana OE. Tabir surya fisik dan kimia²¹ dengan spektrum luas yang memberikan perlindungan dari radiasi sinar UVA dan UVB dapat membantu perbaikan klinis lesi OE, terutama bila dikombinasikan dengan terapi farmakologi lain atau prosedural. Tabir surya SPF minimal 30 digunakan 30 menit sebelum melakukan aktivitas di luar rumah.¹

Prosedural

Non laser

Dermabrasi

Dermabrasi adalah prosedur invasif untuk pengobatan berbagai lesi hiperpigmentasi epidermis dan dermis. Dermabrasi menyebabkan abrasi untuk menghilangkan epidermis dan dermis superfisial, dan juga pigmen. Efek samping dermabrasi adalah hiperpigmentasi dan skar pasca tindakan.²²

Advanced fluorescence technology (AFT)

Advanced fluorescence technology merupakan generasi lanjut IPL, dapat mengubah sinar panjang gelombang pendek yang tidak digunakan menjadi bagian dari spektrum melalui filter khusus. Mekanisme kerja AFT adalah mempercepat diferensiasi keratinosit melalui thermal heating. Hal ini menyebabkan melanosom berpindah ke lapisan atas kulit dan dieliminasi bersama keratinosit nekrotik sebagai mikrokrusta. Efek samping AFT adalah hipopigmentasi dan hiperpigmentasi pasca inflamasi serta lepuh.²³

Mesoterapi aqueous human placenta extract (Reju Growth Factor, RGF)

Aqueous human placenta extract mengandung molekul terapeutik bioaktif yaitu, peptida, polipeptida, fragmen DNA (polideoksiribonukleotida/PDRNA), protein, vitamin, growth factors, dan hormon. Aqueous human placenta extract dapat menginduksi proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, mengurangi aktivitas enzim tirosinase sehingga sintesis melanin terganggu,

serta mengatur enzim antioksidan (cytosolic superoxide dismutase dan catalase) untuk mengurangi stres oksidatif. Aqueous human placenta extract dapat mengurangi hiperpigmentasi dan memperbaiki elastisitas kulit.²⁴

Laser

Laser ablatif

Laser fraksional karbondioksida (CO₂)

Laser fraksional CO₂ merupakan laser yang mengablasi kulit melalui penghantaran energi laser ke kulit dengan terbentuknya pola kolom mikroskopik yang disebut *microscopic treatment zone* (MTZ) dan meninggalkan jaringan sekitar tidak terluka. Laser fraksional adalah modalitas relatif baru, dengan konsep fototermolisis fraksional.²⁵ Kromofor target laser ini adalah air yang ditemukan dalam jumlah banyak pada kulit. Air di jaringan target akan menyerap energi laser, menyebabkan panas dan vaporisasi epidermis dan dermis superfisial termasuk melanosit dan keratinosit *melanized*. Hal ini menyebabkan pigmentasi kulit berkurang. Efek samping laser fraksional CO₂ adalah hipopigmentasi dan hiperpigmentasi pasca inflamasi serta skar.²⁶

Laser erbium:yttrium aluminium garnet (Er:YAG)

Laser Er:YAG merupakan laser non selektif pigmen yang memiliki panjang gelombang 2940 nm. Kromofor target laser ini adalah air. Air di jaringan target akan menyerap energi laser, menyebabkan panas dan vaporisasi epidermis dan dermis superfisial termasuk melanosit dan keratinosit *melanized*. Hal ini dapat mengurangi pigmentasi kulit. Efek samping laser Er:YAG adalah hipopigmentasi dan hiperpigmentasi pasca inflamasi serta skar.^{26,27}

Laser non ablatif

Laser Q-switched (QS) ruby

Laser QS ruby memiliki panjang gelombang 694 nm. Kromofor target laser ini adalah melanin. Laser QS ruby memiliki kemampuan infiltrasi kulit kurang dari 1 mm sehingga digunakan pada lesi pigmentasi superfisial. Laser QS ruby memiliki efek samping pembentukan skar, kerusakan jaringan, purpura, hipopigmentasi dan hiperpigmentasi.²⁶

Laser QS alexandrite

Laser QS alexandrite memiliki panjang gelombang 755 nm dan kromofor target melanin. Laser QS alexandrite memberikan energi tinggi dengan durasi pulse singkat

untuk menghancurkan serat pigmen okronotik dermis, selanjutnya difagosit dan dieliminasi melalui limfatik atau transepidermal. Laser QS *alexandrite* memiliki efek samping pembentukan skar, kerusakan jaringan, purpura, hipopigmentasi dan hiperpigmentasi. Laser QS *ruby* dan *alexandrite* memiliki efikasi dan keamanan yang hampir sama, namun efek samping hipopigmentasi dan skar lebih jarang terjadi pada laser QS *alexandrite*.²⁶

Laser QS *neodymium-doped:yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG)

Laser QS Nd:YAG memiliki panjang gelombang 1064 nm dan menyebabkan deposit panas ke dalam dermis dan diserap hemoglobin dan melanin, serta air dengan tingkat lebih rendah.²⁵ Mekanisme kerja laser QS Nd:YAG adalah memberikan energi tinggi dengan durasi *pulse* singkat untuk menghancurkan serat pigmen okronotik dermis, selanjutnya difagosit dan dieliminasi melalui limfatik atau transepidermal. Laser QS Nd:YAG 1064 nm aman digunakan tipe kulit Fitzpatrick III–VI karena memiliki absorpsi melanin lebih sedikit. Penggunaan laser QS Nd:YAG dapat menyebabkan jaringan parut, hipopigmentasi atau hiperpigmentasi pasca inflamasi, kerusakan jaringan dan purpura.²⁶

Laser *picosecond*

Laser *picosecond* memiliki panjang gelombang 532 nm untuk mencapai epidermis, 755 nm dan 1064 nm untuk mencapai dermis papilaris atas. Laser *picosecond* mampu memberikan energi tinggi dalam *extremely short pulses (picosecond)* menghasilkan fotoakustik untuk menghancurkan pigmen. Pigmen yang hancur ini selanjutnya difagosit oleh makrofag, dan dieliminasi melalui limfatik. Pada saat yang sama, laser menghasilkan vakuola dermis yang dapat menginduksi pembentukan neokolagen. Hal ini sangat penting karena dapat digunakan pada pasien kulit gelap dengan risiko hiperpigmentasi minimal dan waktu penyembuhan singkat.^{28,29}

Terapi kombinasi

Salah satu metode terapi kombinasi OE adalah terapi topikal dan *intense pulsed light* (IPL). Metode topikal digunakan untuk menghilangkan pigmen epidermis dan membantu penetrasi terapi ke dermis agar lebih efektif. Terapi topikal berupa agen depigmentasi non hidrokuinon misalnya asam *kojic*, asam *azaleat*, dan asam *retinoat*. *Intense pulsed light* merupakan alat nonlaser berfilter yang menggunakan *flashlamp* untuk memancarkan cahaya polikromatik, spektrum luas, dan divergen. Mekanisme kerja IPL adalah fototermolisis selektif. Radiasi termal IPL menyebabkan kerusakan

lokal pada target pigmen epidermis dan dermis sehingga IPL dapat digunakan untuk mengatasi lesi pigmentasi.²⁶

Terapi kombinasi lain yang digunakan adalah bedah kimia superfisial, mikrodermabrasi, dan topikal. Bedah kimia merupakan salah satu agen eksfoliasi yang diaplikasikan topikal untuk membantu stimulasi regenerasi epidermis dan dermis. Sifat bedah kimia adalah keratolisis dan keratokoagulasi. Agen keratolitik, misalnya asam glikolat dan asam laktat, mampu menembus stratum korneum dan merusak ikatan desmosom interselular sehingga mengganggu adhesi korneosit dan menyebabkan deskuamasi. Sedangkan, agen keratokoagulan, misalnya asam trikloroasetat, merusak sel permukaan kulit melalui denaturasi protein dan koagulasi keratinosit. Mikrodermabrasi (MDA) merupakan prosedur eksfoliasi mekanik yang menggunakan elemen abrasif untuk menghilangkan lapisan kulit terluar dan debris dengan lembut dan menstimulasi regenerasi epidermis dan dermis. *Endpoint* mikrodermabrasi adalah eritema ringan. Prosedur mikrodermabrasi dapat dilakukan tiap 2-4 minggu.²²

Mochtar dkk. (2019)³⁰ melaporkan serial kasus menggunakan terapi *platelet rich fibrin-lysate* (PRF-L) yang diaplikasikan tepat sebelum *dermaroller* di wajah bagian kanan dan injeksi intradermal di wajah bagian kiri, tiap 2 minggu selama 8 minggu. Hasil penelitian didapatkan perbaikan bermakna baik secara klinis maupun dermoskopik. *Platelet-rich fibrin* (PRF) merupakan generasi kedua konsentrat platelet, banyak mengandung *growth factor* misalnya *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor beta* (TGF- β 1 dan 2), *epithelial growth factor* (EGF), dan *mitotic growth factor* (MGF) termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived angiogenesis factor* dan fibrinogen. *Growth factor* ini berperan dalam pembentukan vaskular, sintesis kolagen, dan komponen matriks ekstraselular termasuk asam hialuronat. *Dermaroller* dan injeksi intradermal merupakan prosedur yang dapat membantu penetrasi PRF-L ke dalam kulit.

Kombinasi laser QS Nd:YAG dan laser fraksional CO₂ efektif mengurangi hiperpigmentasi, memperbaiki tekstur dan warna kulit. Laser QS Nd:YAG 1064 nm digunakan karena memiliki panjang gelombang yang besar sehingga mampu penetrasi jaringan lebih dalam, absorpsi melanin epidermis minimal, dan risiko hipopigmentasi permanen atau skar lebih rendah terutama pada pasien kulit hitam. Laser QS Nd:YAG 1064 nm memberikan energi tinggi dalam *ultra short pulses* untuk menghancurkan serat pigmen okronotik dermis, selanjutnya difagosit dan dieliminasi melalui limfatik. Laser fraksional CO₂ membantu eliminasi pigmen okronotik transepidermal.¹⁶

KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS

Hingga saat ini belum ada penelitian yang menyatakan komplikasi pada pasien OE. Lesi OE dapat menjadi progresif apabila agen penyebab tidak dihentikan.^{1,5} *Ochronosis* eksogen dapat memengaruhi kualitas hidup pasien karena dapat mengganggu penampilan terutama apabila lesi pada area terbuka yaitu wajah.⁶

SIMPULAN

Ochronosis eksogen (OE) adalah kelainan pigmentasi kulit akibat penggunaan agen pemutih kulit topikal terutama hidrokuinon dalam jangka panjang. Manifestasi klinis OE berupa makula abu-abu kecoklatan atau biru kehitaman asimtomatik dengan batas tidak tegas, distribusi simetris, dan tidak ditemukan kelainan sistemik.

Predileksi OE di area yang terpajan sinar matahari misalnya wajah, leher posterolateral, punggung, dan ekstensor ekstremitas. Biopsi histopatologis merupakan baku emas untuk mendiagnosis OE. Manifestasi klinis OE sering menyerupai kelainan hiperpigmentasi dermal lain. Hal ini menyebabkan pentingnya diagnosis dini sehingga pengobatan dapat segera diberikan untuk mencegah hiperpigmentasi lebih lanjut. Penatalaksanaan OE masih menjadi tantangan dalam bidang dermatologi. Tujuan terapi utama OE adalah menghentikan penggunaan agen penyebab. Secara umum penting untuk menghindari pajanan sinar matahari dan menggunakan fotoproteksi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efektivitas terapi topikal, prosedur laser dan non laser terhadap OE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhattar PA, Zawar VP, Godse K V, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM. Exogenous ochronosis. *Indian J Dermatol*. 2015;60(6):537–43.
2. Geel N van, Speeckaert R. Acquired pigmentary disorders. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 9th ed. London: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 88.51-2.
3. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2021;1–10.
4. Rodrigues M, Pandya AG. Hypermelanosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 2019. p. 1368.
5. Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(3):205–12.
6. Vashi NA, Wiry SA, Inyang M, Kundu R V. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: special considerations and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):215–30.
7. Roche L, White J, Bourke J. Black symmetrical papular eruption of the zygomata. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(8):1–3.
8. Rodriguez DA. Hyperpigmented disorders. In: Taylor SC, Badreshia-Bansal S, Callender VD, Gathers RC, Rodriguez DA, editors. *Treatments for skin of color*. 1st ed. New York: Saunders Elsevier; 2011. p. 192.
9. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM, editors. *Errors in metabolism*. In: *Andrew's diseases of the skin clinical dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2020. p. 542.
10. Chang MW. Pigmentary disorders. In: Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 1122–4.
11. Tekgoz E, Akincioglu E, Cinar M, Yilmaz S. A case of exogenous ochronosis associated with hydroxychloroquine. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(3):206–8.
12. Dayrit JF, Macarayo MJE, Handog EB. A middle-aged female with hyperpigmentation. In: Lotti T, Tirant M, Parsad D, editors. *Clinical cases in pigmentary disorders*. 1st ed. Rome: Springer; 2020. p. 59–64.
13. Sunkara HP, Kilaru KR, Kumar AP, Ramineni HB, Krishna PR. A case report on hydroquinone induced exogenous ochronosis. *Int J Adv Med*. 2020;7(2):337–9.
14. Carvalho CG da S, Vilela V da N, Rocha AEA, Carvalho G de SM, França ER de, Rodrigues AG de A. Exogenous ochronosis treated with CO2 laser. *Surg Cosmet Dermatology*. 2016;8(4):370–2.
15. Chowdary S, Mahalingam M, Vashi NA. Reading between the layers: early histopathological findings in exogenous ochronosis. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):989–91.
16. Ayuthaya PKN, Niumphradit N, Aunhachoke K, Nakakes A, Sittiwangkul R, Srisuttiyakorn C. Effect of combination of 1064 nm Q-switched Nd:YAG and fractional carbon dioxide lasers for treating exogenous ochronosis. *J Cosmet Laser*

- Ther. 2013;15(1):42–5.
17. Sánchez-Martínez EM, García-Briz MI, Moneva-Léniz LM, Gegúndez- Hernández H, Pose-Lapausa P, Mateu-Puchades A. Exogenous ochronosis: the failure of depigmenting creams. *Dermatol Online J*. 2019;25(4):1–5.
 18. Vallonthaie AG, Kakkar A, Singh MK, Ramam M. Ochronosis with subtle histological findings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(6):623–4.
 19. Luke M, David A G. Exogenous ochronosis with use of low potency hydroquinone in a caucasian patient. *J Dermatology Res Ther*. 2015;1(1):1–3.
 20. Freitas P De, Torracca S, Sandini EM, Christina T, Freitas M De. Use of laser technologies and intense pulsed light in the treatment of exogenous ochronosis : a literature review. *Surg Cosmet Dermatology*. 2021;13(2):1–8.
 21. Sindhu CS, Babitha C, Priyadarshini A, Veeraraghavan M. Exogenous ochronosis in an elderly Indian male: a case report. *Pigment Int*. 2019;6(1):33–6.
 22. Monheit G, Tayebi B. Chemical peels and dermabrasion. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 2019. p. 3895–905.
 23. Lee MD, Weiss E. Treatment of exogenous ochronosis with advanced fluorescence technology. *Dermatologic Surg*. 2014;1046–8.
 24. Phonchai R, Ubonsaen B, Brameld S, Naigovit P. Case report: improvement of long lasting hyperpigmentation by aqueous human placenta extract (Reju Growth Factor, RGF) treatment. *J Cosmet Dermatological Sci Appl*. 2019;9(2):125–8.
 25. Hamilton MM. The science behind lasers: how the physical properties of lasers affect the skin. In: Truswell WH, editor. *Laser and light, peels and abrasions application and treatments*. New York: Thieme; 2016. p. 14–9.
 26. Graber EM, Dover JS. Lasers and light for treating pigmented lesions. In: Nouri K, editor. *Lasers in dermatology and medicine*. 2nd ed. Florida: Springer; 2018. p. 83–108.
 27. Chaptini C, Huilgol SC. Erbium-doped yttrium aluminium garnet ablative laser treatment for endogenous ochronosis. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):212–4.
 28. Méndez Baca I, Al-Niaimi F, Colina C, Anuzita A. A case of ochronosis successfully treated with the picosecond laser. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1322–5.
 29. Wu DC, Goldman MP, Wat H, Chan HHL. A systematic review of picosecond laser in dermatology: evidence and recommendations. *Lasers Surg Med*. 2021;53(1):9–49.
 30. Mochtar M, Esa Ilona S, Zulfikar D, Murastami A, Widhiati S. A split-face of dermaroller and intradermal injection with the autologous platelet rich fibrin lysate in the treatment of exogenous ochronosis: a case series. *Dermatol Reports*. 2019;11(S1):169–72.