



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

**Editorial:** Peran Media Dermato Venereologica Indonesiana dalam edukasi pasca pandemi COVID-19

Efek terapi *Purified Protein Derivative* terhadap kadar Interleukin-12 serum pasien kutil anogenital

Porfiria eritropoetik kongenital: studi kasus di Lombok

Efikasi laser fraksional Erbium-Doped Yttrium-Garnet (Er:YAG) 2940 nm pada pasien skar akne atrofi dengan usia yang berbeda: laporan kasus serial

Perkembangan terkini patogenesis dan tatalaksana selulit

Diagnosis dan tata laksana nevus hori

MDVI	Vol. 49	No. 4	Hal. 190-219	Jakarta Oktober 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	--------------	-------------------------	----------------

## DAFTAR ISI

<b>Editorial:</b> Peran Media Dermato Venereologica Indonesiana dalam Edukasi Pasca Pandemi COVID-19 <i>Rizky Lendl Prayogo</i>	190
<b>ARTIKEL ASLI</b>	
Efek Terapi <i>Purified Protein Derivative</i> Terhadap Kadar Interleukin-12 Serum Pasien Kutil Anogenital <i>Oki Suwarsa, Pati Aji Achdiat, Rasmia Rowawi, Yudi Mulyana Hidayat, Muhammad Nasir Shafiee, Hendra Gunawan, Reiva Farah Dwiyanana, Reyshiani Johan*</i>	191 - 195
<b>LAPORAN KASUS</b>	
Porfiria Eritropoetik Kongenital: Studi Kasus di Lombok <i>Yunita Hapsari*, Dinie Ramdhani K</i>	196 - 200
Efikasi Laser Fraksional Erbium-Doped Yttrium-Garnet (Er:YAG) 2940 Nm Pada Pasien Skar Akne Atrofi dengan Usia yang Berbeda: Laporan Kasus Serial <i>Ninda Sari*</i>	201 - 204
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	
Perkembangan Terkini Patogenesis dan Tatalaksana Selulit <i>Ira Armayanti*, Nelva Karmila Jusuf</i>	205 - 211
Diagnosis dan Tata Laksana Nevus Hori <i>Sarah Diba*, Cayadi Sidarta Antonius, Yuli Kurniawati, Soenarto Kartowigno, Susanti Budiamal</i>	212 - 219

### PERAN MEDIA DERMATO VENEREOLOGICA INDONESIA DALAM EDUKASI PASCA PANDEMI COVID-19

Pada tahun 2019 lalu, pandemi Coronavirus disease (COVID-19) menyerang seluruh dunia, memengaruhi banyak aspek kehidupan. Pemerintah di berbagai negara membuat berbagai kebijakan untuk menekan laju transmisi, antara lain pembatasan berpergian, vaksinasi, dan penutupan pusat edukasi (sekolah dan termasuk pertemuan ilmiah berbasis luring). Proses belajar merupakan hal penting di berbagai bidang ilmu, tidak hanya dermatologi dan venerologi. Saat tidak ada transmisi virus, proses belajar secara luring merupakan metode edukasi tradisional yang utama. Namun, saat transmisi virus ada di level tertinggi, metode tersebut harus digantikan secara daring.<sup>1</sup>

Berbeda dengan disiplin ilmu lain, dermatologi dan venerologi mengutamakan karakteristik morfologi suatu lesi. Berbagai penyakit kulit menunjukkan morfologi spesifik yang berbeda-beda, baik dalam bentuk, tekstur pada perabaan, dan sensasi yang pasien rasakan.<sup>1</sup> Berdasarkan hal tersebut dan seiring menurunnya kasus COVID-19, Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI) telah melakukan Pekan Ilmiah Tahunan (PIT) XVIII secara luring pada 16-18 September 2022 lalu dengan mengusung tema “Optimalisasi Peran Edukasi Dokter Spesialis Dermatologi dan Venerologi sebagai Bagian dari Pencegahan Penyakit Kulit dan Kelamin”.<sup>2</sup> Acara tersebut dipadati berbagai sesi ilmiah untuk memperbarui keilmuan para pesertanya, termasuk presentasi makalah ilmiah yang

dilombakan. Pada edisi ini (edisi ke-4 tahun 2022), Media Dermato Venereologica Indonesiana (MDVI) menampilkan dua dari sembilan makalah terbaik yang memenangi perlombaan ilmiah tersebut. Kedua makalah tersebut terdiri dari satu buah artikel asli mengenai efek terapi purified protein derivative terhadap kadar IL-12 serum pasien kutil anogenital dan satu buah laporan kasus mengenai porfiria eritropoietik kongenital. Selain dua makalah pemenang tersebut, MDVI juga menampilkan tiga makalah lain yang terdiri dari satu buah laporan kasus dua buah tinjauan pustaka. Ketiga makalah tersebut membahas mengenai efikasi laser fraksional Erbium: YAG 2940 nm pada skar akne atrofi, perkembangan terkini patogenesis dan tata laksana selulit, dan diagnosis dan tata laksana nevus Hori. Kelima makalah yang dimuat dalam edisi ini diharapkan dapat berperan dalam mengedukasi dan menambah khasanah wawasan pembaca MDVI pasca pandemi COVID-19.

*Rizky Lendl Prayogo  
Tim Editor MDVI*

## **EFEK TERAPI PURIFIED PROTEIN DERIVATIVE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-12 SERUM PASIEN KUTIL ANOGENITAL**

Oki Suwarsa<sup>1</sup>, Pati Aji Achdiat<sup>1</sup>, Rasmia Rowawi<sup>1</sup>, Yudi Mulyana Hidayat<sup>2</sup>,  
Muhammad Nasir Shafiee<sup>3</sup>, Hendra Gunawan<sup>1</sup>, Reiva Farah Dwiyanita<sup>1</sup>, Reyshiani Johan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

<sup>2</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung

<sup>3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Kebangsaan Malaysia/Universitas Kebangsaan Malaysia  
Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

### **ABSTRAK**

Kutil anogenital (KAG) merupakan proliferasi jinak epitel kulit/mukosa yang disebabkan oleh infeksi human papillomavirus (HPV), dengan gambaran klinis berupa kutil di daerah genital/perianal. Imunitas seluler yang berperan dalam eliminasi virus HPV ditandai dengan ekspresi sitokin sel Thelper (Th)-1, yaitu interleukin (IL)-12 yang akan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel Th-1, mengeluarkan sitokin pro-inflamasi, serta menginduksi proliferasi sel natural killer dan mensekresi sitokin pro-inflamasi untuk meningkatkan sitotoksitas. Pada penelitian *in vitro*, injeksi purified protein derivative (PPD) intralesi meningkatkan ekspresi IL-12 pada serum pasien verruca vulgaris ( $p < 0,05$ ) dibanding pasien kontrol. Penelitian mengenai kadar IL-12 pada serum pasien KAG yang mendapat injeksi PPD intralesi di Indonesia belum pernah dilakukan, sehingga menjadi tujuan penelitian ini. Penelitian ini merupakan *one group pre- and post-design* berdasarkan studi analitik eksperimental. Subjek penelitian berupa 14 serum pasien KAG sebelum dan setelah mendapat terapi PPD. Pengukuran kadar IL-12 dalam serum menggunakan metode enzyme linked immunosorbent assay. Hasil penelitian didapatkan rerata kadar IL-12 serum sebelum mendapat terapi  $45.73 \pm 53.186$  pg/ml. Setelah mendapat terapi PPD, didapatkan peningkatan kadar IL-12 serum sebesar rerata  $45.9$  pg/ml menjadi rerata  $91.68 \pm 79.321$  pg/ml ( $p = 0,158$ ). Simpulan penelitian ini adalah kadar IL-12 dalam serum penderita KAG tidak mengalami peningkatan setelah mendapat terapi PPD.

**Kata kunci :** Imunoterapi, interleukin-12, kutil anogenital, purified protein derivative

## **EFFECT OF PURIFIED PROTEIN DERIVATIVE THERAPY ON SERUM INTERLEUKIN-12 LEVELS IN ANOGENITAL WARTS PATIENTS**

### **ABSTRACT**

Anogenital warts (AGWs) are benign epithelial proliferation of the skin/mucosa, caused by human papillomavirus (HPV), with clinical manifestation of warts in the genital/perianal areas. Cellular immunity plays a role in the elimination of HPV, which characterized by the expression of cytokines with Thelper (Th)-1 cell pattern, namely interleukin (IL)-12 which will increase Tcell proliferation and differentiation into Th-1, pro-inflammatory cytokines secretion, also induce natural killer cells to increase proliferation and pro-inflammatory cytokines. In *in vitro* studies, PPD increased IL-12 expression in serum verruca vulgaris patients ( $p < 0,05$ ) compared to control. There are no study of serum IL-12 levels in AGWs patients who received intralesional PPD injection in Indonesia, so this is the aim of this study. This research is *one group pre- and post-test design* based on an experimental analytic study. The samples were 14 serum of AGWs patients before and after receiving PPD therapy. Serum IL-12 levels measured by enzyme linked immunosorbent assay. Results showed serum IL-12 levels before receiving therapy was  $45.73 \pm 53.186$  pg/ml. After receiving PPD therapy, serum IL-12 levels increased by an average of  $45.9$  pg/ml, became  $91.68 \pm 79.321$  pg/ml ( $p = 0,158$ ). As conclusion, level of IL-12 in the serum of AGWs patients does not increase after receiving PPD therapy.

---

**Korespondensi:**

Jl. Pasteur no.38, Bandung 40161  
Telp: 022-2036866  
Email: reyshiani.johan@gmail.com

**Key word:** Immunotherapy, interleukin-12, anogenital wart, purified protein derivative

## PENDAHULUAN

Kutil anogenital (KAG) merupakan salah satu bentuk proliferasi jinak epitel kulit atau mukosa yang disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV) pada manusia, terutama tipe 6 dan 11 (>95%),<sup>1,2</sup> dengan gambaran klinis berupa kutil di daerah genital dan perianal.<sup>1</sup> Infeksi HPV anogenital merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang paling sering terjadi di seluruh dunia<sup>2</sup> dan kasus IMS tertinggi yang ditemukan pada seluruh rumah sakit pendidikan di Indonesia pada tahun 2016.<sup>3</sup> Di Poliklinik IMS Departemen/Kelompok Staf Medis (KSM) Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) Instalasi Rawat Jalan (IRJ) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dokter (Dr.) Hasan Sadikin Bandung periode 2013-2018, KAG merupakan IMS dengan angka kejadian tertinggi yaitu sebesar 12,58%. Kutil anogenital memiliki kecenderungan untuk persisten dan menjadi keganasan serta memiliki angka rekurensi yang tinggi akibat tidak adanya respons imun terhadap virus.<sup>4</sup> Meskipun respons imun yang berperan dalam infeksi HPV belum sepenuhnya dipahami, tetapi diketahui bahwa mekanisme imunitas yang berperan dalam eliminasi virus HPV adalah imunitas seluler, yang ditandai dengan ekspresi sitokin dengan pola sel *T helper* (Th)-1. Kadar sitokin dengan pola Th-1, yaitu peningkatan kadar interleukin (IL)-12 dan interferon (IFN)- $\gamma$ , pada pasien yang mengalami remisi spontan dari infeksi HPV lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami remisi.<sup>5</sup> Selain itu, pada suatu infeksi HPV yang mengalami regresi ditemukan pula peningkatan sel *natural killer* (NK).<sup>6</sup> Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efektivitas imunoterapi PPD pada penyakit akibat infeksi HPV.<sup>7-9</sup> Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa pada serum pasien veruka vulgaris yang mengalami remisi akibat terapi PPD, terjadi peningkatan kadar IL-12 yang signifikan.<sup>7,8</sup> Penelitian mengenai kadar IL-12 pada serum pasien KAG yang mendapat injeksi PPD intralesi belum ada. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek terapi PPD terhadap kadar IL-12 serum pasien KAG. Pengetahuan mengenai hal ini akan memberikan kontribusi mengenai patomekanisme terapi PPD pada KAG.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian klinis menggunakan *one group pre and post design* berdasarkan studi analitik eksperimental, untuk mengetahui efek terapi PPD terhadap kadar IL-12 serum pada pasien KAG di Poliklinik IMS Departemen/KSM IKKK IRJ RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Subjek penelitian terdiri dari bahan biologik tersimpan (BBT) kelompok pasien

KAG dan kelompok kontrol yang berobat periode April 2019 hingga Maret 2020, memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, bersedia mengikuti penelitian setelah diberi penjelasan dengan menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*). Bahan biologik tersimpan kelompok pasien KAG adalah BBT dari serum pasien KAG yang mendapatkan terapi dengan injeksi PPD intralesi. Bahan biologik tersimpan kelompok kontrol adalah BBT dari serum pasien KAG yang mendapatkan terapi dengan tutul TCA 80%. (Gambar 1) Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*. Penelitian ini telah mendapat *ethical clearance* no. LB.02.01/X.6.5/149/2020 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Penentuan besar sampel ditentukan berdasarkan rumus *hypothesis test for a population mean* atau rumus uji beda mean berpasangan, yaitu:

$$n = \frac{\sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_0 - \mu_a)^2}$$

Keterangan:

$1-\alpha$  (*level of significance*) = 95%, dikarenakan hipotesis dua arah maka  $Z_{1-\alpha} = 1,96$

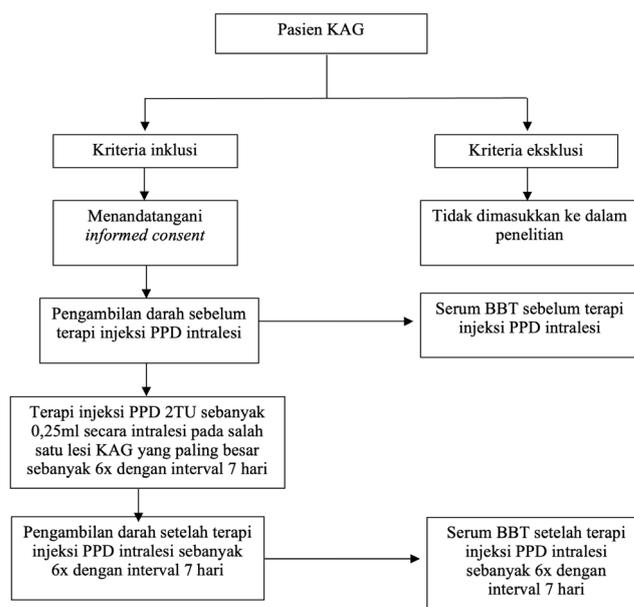
$1-\beta$  (*power of the test*) = 90%, maka  $Z_{1-\beta} = 1,28$

$\sigma$  (standar deviasi populasi) = 1,465

$\mu_0$  (rerata) = 2,82

$\mu_a$  (rerata) = 4,20

Berdasarkan rumus di atas, didapatkan jumlah sampel minimal untuk penelitian ini adalah 12 orang, ditambah



**Gambar 1.** Alur Pemberian Terapi dan Pengambilan Sampel Penelitian

**Tabel 1.** Kadar Rerata IL-12 Serum Pasien KAG Sebelum dan Setelah Mendapat Terapi PPD

Variabel	Kadar IL-12 (pg/ml)				
	Mean + SD	Median	Selisih mean	Min-max	P Value
Kelompok Terapi PPD (N=14)					
IL-12 sebelum	45.73±53.186	29.22	-45.95	1.42-166.41	0,110
IL-12 setelah	91.68±79.321	73.57		5.22-213.96	
Kelompok kontrol (N=3)					
IL-12 sebelum	44.95±42.463	26.55	26.03	14.79-93.51	0,356
IL-12 setelah	18.92±14.655	23.26		2.59-30.92	

Keterangan : SD = simpang deviasi; Min-max = rentang minimum-maksimum; nilai p dihitung menggunakan uji t berpasangan. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$

dengan 10% kemungkinan pengeluaran sampel sehingga jumlah sampel minimalnya adalah  $12 + 1,2 = 13,2 \approx 14$  orang. Jumlah sampel minimal adalah 14 orang dengan cara pengukuran satu orang responden dilakukan dua kali pengukuran, yaitu BBT sebelum dan BBT setelah diberikan terapi PPD intraleksi.

Kriteria inklusi terdiri dari BBT pasien KAG yang telah didiagnosis KAG berdasarkan pemeriksaan klinis, belum menjalani pengobatan atau tidak sedang dalam periode pengobatan, dan hasil *tuberculin skin test* positif ( $\geq 10$ mm). Kriteria eksklusi terdiri dari BBT pasien KAG dengan riwayat alergi terhadap PPD, dermatitis generalisata, asma, dan alergi kulit, sedang mengonsumsi obat-obat immunosupresan atau immunomodulator berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, memiliki penyakit imunodefisiensi berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, kecuali HIV berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan serologis (anti HIV), memiliki riwayat menderita keganasan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, terinfeksi tuberkulosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan radiografi thoraks, terinfeksi IMS lainnya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan serologis (venereal disease research laboratory (VDRL), Treponema pallidum hemagglutination assay (TPHA), dan Hepatitis B surface antigen (HBsAg)). Prinsip pemeriksaan kadar IL-12 bertujuan untuk mendeteksi kadar IL-12 di dalam serum pasien KAG sebelum dan setelah mendapat injeksi PPD intraleksi (Gambar 1) yang dilakukan dengan teknik quantitative sandwich enzyme immunoassay metode ELISA.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 14 BBT serum kelompok pasien KAG dan 3 BBT serum kelompok pasien kontrol yang berobat ke Poliklinik Infeksi Menular Seksual KSM Departemen IKKK RSHS Bandung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, sebelum

dan setelah mendapatkan terapi. Pemeriksaan IL-12 serum dilakukan dengan menggunakan teknik *sandwich* ELISA. Berdasarkan uji normalitas data menggunakan uji Shapiro Wilk, maka data mengenai kadar IL-12 sebelum dan setelah mendapat terapi PPD terdistribusi tidak normal ( $p \leq 0,05$ ). Untuk membandingkan hubungan antara kadar IL-12 sebelum dan setelah mendapat terapi, maka digunakan uji t berpasangan. Hasilnya ditunjukkan pada Tabel 1 berikut.

Pada penelitian ini didapatkan kadar IL-12 pada 14 BBT serum kelompok pasien KAG sebelum mendapat terapi adalah rerata sebesar  $45.73 \pm 53.186$  pg/ml. Setelah mendapat terapi PPD, kadar IL-12 serum mengalami peningkatan sebesar rerata  $45.9$  pg/ml menjadi rerata sebesar  $91.68 \pm 79.321$  pg/ml. Peningkatan ini secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,158$ ). Penelitian ini juga melakukan pemeriksaan kadar IL-12 pada 3 BBT serum kelompok kontrol. Pemeriksaan pada kelompok kontrol ini dilakukan untuk melihat kadar IL-12 *baseline* pada serum penderita KAG.

## DISKUSI

Interleukin-12 merupakan “*master regulator*” respons imunitas seluler<sup>10</sup> atau penghubung imunitas bawaan dengan imunitas didapat.<sup>10,11</sup> IL-12 berperan dalam diferensiasi limfosit T menjadi Th-1 dan dibutuhkan pada suatu mekanisme perlindungan tubuh dalam pertahanan terhadap infeksi. IL-12 akan memengaruhi sel T, sel NK, serta CTL. IL-12 dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel Th-1 dan Th-2, serta mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti IFN- $\gamma$ , GM-CSF, TNF, dan IL-8. Selanjutnya, Th-1 akan mengeluarkan IFN- $\gamma$  yang akan memicu sel B untuk menghasilkan antibodi untuk netralisasi.<sup>10,11</sup> Pada sel NK, IL-12 dapat meningkatkan proliferasi dan sitotoksitas, serta menginduksi pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IFN- $\gamma$ , GM-CSF, TNF, dan IL-8.<sup>10</sup>

Selain itu, IL-12 dapat meningkatkan CTL dan sel LAK, serta meningkatkan aktivitas sitotoksik dari CTL dan sel NK dengan cara menginduksi transkripsi gen yang mengode molekul granula sitotoksik, seperti perforin dan granzim.<sup>10,11</sup> IL-12 akan mengenali IL-12R yang diekspresikan terutama oleh sel T yang teraktivasi dan sel NK. Ekspresi IL-12R terbatas pada sel Th-1 dan ekspresinya berkorelasi dengan daya tangkap terhadap IL-12.<sup>11</sup>

Injeksi intralesi oleh PPD pada seseorang yang sebelumnya telah tersensitisasi vaksin BCG dapat menyebabkan imunitas seluler mengaktifkan sel Th1 dengan bantuan IL-12 untuk menginduksi produksi sitokin lainnya, seperti IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Selain itu, IL-12 bekerja secara sinergi dengan sitokin IL-2, IL-18, dan IL-27 untuk menginduksi produksi IFN- $\gamma$ . IL-12 dan IFN- $\gamma$  telah diketahui memiliki aktivitas antivirus.<sup>7,9,11</sup> Mekanisme PPD dalam eliminasi KAG diduga dengan merangsang respons imun tubuh untuk menghasilkan sinyal pro-inflamasi pada jaringan yang terinfeksi dengan mengeluarkan sitokin IL-12. Selanjutnya, IL-12 akan memicu Th-1 untuk mengaktifkan sel T sitotoksik dan sel NK yang berperan dalam mengeliminasi HPV.<sup>7,9,11</sup> Sel NK akan melisis keratinosit yang terinfeksi virus. Keratinosit yang terinfeksi melepaskan TNF- $\alpha$  yang dapat menghambat replikasi HPV dan sebagai faktor kemotaktik sel T. DC dan sel Langerhans merupakan APC yang akan bermigrasi ke kelenjar limfe untuk mempresentasikan virus kepada sel T CD4<sup>+</sup> melalui MHC kelas II serta memulai respons imun yang diperantarai sel Th-1.<sup>4</sup> DC dan sel Langerhans juga akan mempresentasikan virus kepada sel T CD8<sup>+</sup> melalui MHC kelas I, yang selanjutnya akan mengaktifkan sel T sitotoksik untuk mengeliminasi virus.<sup>5</sup>

Kadar IL-12 sebelum mendapat terapi pada penelitian ini rerata sebesar 45,73 $\pm$ 53,186 pg/ml dan median 29,22 pg/ml. Setelah mendapat terapi PPD, kadar IL-12 mengalami peningkatan menjadi rerata 91,68 $\pm$ 79,321 pg/ml dan median 73,57 pg/ml, meskipun peningkatan ini secara statistik tidak bermakna ( $p=0,158$ ). Hasil penelitian ini serupa juga dengan penelitian Shaheen dkk.<sup>9</sup> yang mendapatkan kadar IL-12 pada pasien veruka vulgaris sebelum diberikan terapi PPD yaitu rerata 48,7 $\pm$ 24,00 pg/ml dan setelah mendapatkan terapi kadar IL-12 mengalami peningkatan menjadi rerata 55,00 $\pm$ 29,00 pg/ml yang secara statistik peningkatan ini tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Kadar IL-12 yang didapatkan pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan penelitian El-Samahy dkk.<sup>12</sup> yang melaporkan kadar IL-12 dalam serum penderita veruka vulgaris sebelum mendapat terapi PPD dengan median 90 pg/ml dan setelah terapi kadar IL-12 meningkat menjadi median 95 pg/ml yang secara statistik peningkatannya juga tidak bermakna

( $p=0,121$ ). Meskipun kadar IL-12 pada penelitian ini lebih rendah, tetapi peningkatan kadar IL-12 sebelum dan setelah mendapat terapi PPD pada penelitian ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan penelitian El-Samahy dkk. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Abd-Elazeim dkk.<sup>7</sup> yang mendapatkan kadar IL-12 dalam serum penderita veruka vulgaris sebelum diberikan terapi PPD dengan rerata 1,9 pg/ml, setelah terapi kadar IL-12 mengalami peningkatan menjadi rerata 2,6 $\pm$ 1,4 pg/ml yang secara statistik peningkatan ini bermakna ( $p<0,05$ ). Penelitian Abou-Taleb dkk.<sup>8</sup> juga mendapatkan kadar IL-12 dalam serum penderita veruka vulgaris sebelum mendapat terapi PPD dengan rerata 3,41 $\pm$ 1,41 pg/ml dan mengalami peningkatan menjadi rerata 4,85 $\pm$ 2,27 pg/ml setelah mendapat terapi yang secara statistik peningkatan ini bermakna ( $p<0,05$ ).

Youssef dkk.<sup>13</sup> meneliti kadar IL-2 dan ekspresi gen mRNA IFN- $\gamma$  dari jaringan 8 pasien KAG dan 10 pasien veruka plantaris sebelum dan setelah diberikan terapi PPD intralesi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat peningkatan bermakna kadar IL-2 dan ekspresi gen mRNA IFN- $\gamma$  pada jaringan pasien yang lesinya hilang dibandingkan dengan pasien tidak berespons. Hasil penelitian El-Samahy dkk.<sup>12</sup> terhadap 25 pasien penderita veruka vulgaris yang mendapat terapi PPD yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar IL-12 dan IFN- $\gamma$  serum sebelum dan setelah mendapatkan terapi PPD intralesi serta tidak terdapat perbedaan kadar IL-12 dan IFN- $\gamma$  antara kelompok berespons maupun kelompok tidak berespons. Penjelasan mengenai hal tersebut kemungkinan karena kadar IL-12 dan IFN- $\gamma$  hanya meningkat secara lokal sehingga perubahan ini tidak terlihat jelas pada serum.<sup>12</sup> Penelitian Lowes dkk.<sup>14</sup> yang membandingkan kadar IL-17 dari dermis dan serum pasien psoriasis vulgaris menemukan bahwa kadar IL-17 dermis lebih tinggi dibandingkan kadarnya dalam serum karena sumber sitokin inflamasi pada serum dan jaringan kulit berbeda. Sitokin inflamasi pada serum disekresikan oleh sel imun bawaan dan limfosit T, sedangkan sitokin inflamasi pada jaringan kulit bergantung pada migrasi sel inflamasi spesifik ke lokasi jaringan.<sup>14</sup> Berdasarkan hasil penelitian Lowes dkk. tersebut, pengukuran kadar IL-12 selain dari serum, dapat pula dilakukan dengan menggunakan bahan pemeriksaan yang berasal dari lesi kulit. Pengukuran kadar IL-12 dari lesi kulit mungkin dapat memberikan hasil yang lebih akurat dan menunjukkan peningkatan kadar yang lebih bermakna pada penderita KAG yang mendapat terapi dengan PPD. Pada penelitian El-Samahy dkk.<sup>12</sup> terhadap penderita veruka vulgaris didapatkan kadar IFN- $\gamma$  sebelum diberikan terapi PPD lebih tinggi bila dibandingkan dengan kadar IFN- $\gamma$  pasien kontrol. Penjelasan mengenai hal tersebut kemungkinan

karena terdapat defisiensi reseptor IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R) yang menyebabkan infeksi HPV menjadi persisten. Berdasarkan hal tersebut, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui defisiensi IL-12R pada pasien KAG.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, diskusi, dan analisis data, dapat diambil simpulan bahwa kadar IL-12 dalam serum penderita KAG tidak meningkat secara bermakna setelah pemberian terapi PPD.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2018 European guideline for the management of anogenital warts. 2019.
2. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1-14.
3. Kosen S, Andrijono A, Ocviyanti D, Indriatmi W. The cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in Indonesia. *Asian Pac J Can Prev.* 2017;18(7):2011.
4. Tying SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1):S18-S26.
5. Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diag Lab Immunol.* 2001;8(2):209-20.
6. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:58-74.
7. Abd-Elazeim FM, Mohammed GF, Fathy A, Mohamed RW. Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. *J Dermatol Treat.* 2014;25(3):264-7.
8. Abou-Taleb DA, Abou-Taleb HA, El-Badawy O, Ahmed AO, Thabiet Hassan AEd, Awad SM. Intralesional vitamin D3 versus intralesional purified protein derivative in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13034.
9. Shaheen MA, Salem SAM, Fouad DA, El-Fatah AAA. Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatol Ther.* 2015;28(4):194-200.
10. Del Vecchio AM, Romanczuk H, Howley PM, Baker CC. Transient replication of human papillomavirus DNAs. *J Virol.* 1992;66(10):5949-58.
11. Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int J Mol Sci.* 2010;11(3):789-806.
12. El-Samahy MH, A El-Shennawy D, Labib SM, Abdallah MA. Evaluation of serum interleukin-12 and interferon- $\gamma$  in patients with multiple warts treated with intralesional tuberculin injection. *J Egypt Women' Dermatology Soc.* 2016;13(1):23-8.
13. Youssef SS, Diab H, Sallam MAN, Ahmed A. Evaluation of IL2 and IFN r mRNA Gene Expression in Resistant Genital and Plantar Warts, Treated by Intralesional Tuberculin. *Pan Arab League of Dermatologists.* 2009;20:147-58.
14. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207-11

### PORFIRIA ERITROPOETIK KONGENITAL: STUDI KASUS DI LOMBOK

Yunita Hapsari\*, Dinie Ramdhani K

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Mataram/Rumah Sakit Universitas Mataram

#### ABSTRAK

*Pendahuluan: Porfiria adalah sekelompok kelainan yang disebabkan oleh defisiensi enzim pada jalur sintesis heme. Porfiria eritropoetik kongenital (CEP) termasuk dalam porfiria kutan yang sangat langka yang disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode uroporfirinogen III sintase yang menyebabkan akumulasi porfirin di eritrosit dan jaringan seperti kulit, gigi dan tulang sehingga mengakibatkan anemia hemolitik, fotosensitivitas, dan eritrodonsia. Kasus: kami menyajikan dua kasus CEP dengan manifestasi klinis yang khas, berupa fotosensitivitas berupa lepuh berawitan neonatus, eritrodonsia dan urin berwarna merah serta anemia hemolitik pada kasus kedua. Riwayat gangguan neurologis dan keluhan nyeri abdominal tidak didapatkan pada kedua kasus sehingga diagnosis porfiria kutan dapat ditegakkan. Pemeriksaan penunjang sederhana Wood's lamp menghasilkan floresensi berwarna merah muda pada gigi dan urin. Diskusi: diagnosis CEP dapat ditegakkan karena manifestasi klinisnya yang khas serta pemeriksaan penunjang sederhana dengan lampu Wood, dikonfirmasi dengan pemeriksaan porfirin urin dan feses, identifikasi mutasi gen UROS atau X-linked GATA 1. Tata laksana berupa fotoproteksi yang komprehensif dan rawat bersama berbagai disiplin ilmu karena manifestasi klinis dan derajat keparahan CEP bervariasi pada setiap penderita. Faktor yang mempengaruhi buruknya prognosis adalah awitan di usia dini dan tingkat keparahan manifestasi hematologi.*

**Kata kunci :** porfiria eritropoetik kongenital, porfiria kutan, akumulasi uroporfirinogen III sintase

### CONGENITAL ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA: A CASE SERIES IN LOMBOK

#### ABSTRACT

*Introduction: Porphyria is a group of disorders caused by an enzyme deficiency in the heme synthesis pathway. Congenital erythropoietic porphyria (CEP) is an extremely rare cutaneous porphyria caused by mutations in the gene encoding uroporphyrinogen III synthase, leading to the accumulation of porphyrins in erythrocytes and tissues such as skin, teeth, and bone, resulting in hemolytic anemia, photosensitivity, and erythrodontia. Case: We present two cases of CEP with typical manifestations of blistering neonatal-onset photosensitivity, erythrodontia, and red-colored urine, as well as one case with hemolytic anemia. Both had no prior history of acute neurological episodes or abdominal pain that would establish the cutaneous porphyria diagnosis. Pink fluorescence was visible on the teeth and urine under Wood's lamp. Further investigations were not conducted. Discussion: The diagnosis of CEP can be established based on its typical clinical manifestations and simple investigations with Wood's lamp, confirmed by examination of urine and feces porphyrins, and identified by UROS or X-linked GATA 1 gene mutations. CEP management takes the form of comprehensive photoprotection and treatment with various disciplines because the clinical manifestations and severity of CEP vary in each patient. The early age of onset and severity of hematological symptoms are factors that determine a poor prognosis.*

**Key word:** congenital erythropoietic porphyria, cutaneous porphyria, accumulation of uroporphyrinogen III synthase.

---

#### Korespondensi:

Jl. Majapahit No.62, Mataram,  
Nusa Tenggara Barat. 83125  
Telp: 0370-640874  
Email: dr.yunitahapsari@gmail.com

## PENDAHULUAN

Porfiria merupakan kumpulan dari beberapa penyakit akibat defek enzimatik dalam biosintesis heme yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin oleh prekursor eritrosit di sumsum tulang dan untuk sistem enzim sitokrom P450 di hati. Porfiria merupakan kasus yang jarang dengan prevalensi keseluruhan kasus porfiria sebesar 12–20:100.000 dan tanda dan gejalanya dapat bervariasi dan tidak spesifik sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis serta terapi.<sup>1</sup>

Porfiria sebenarnya mudah untuk didiagnosis dengan melakukan pendekatan klinis berdasarkan manifestasi klinis utamanya, porfiria diklasifikasikan menjadi tiga yaitu: 1) Porfiria Hepatik Akut (AHP) dengan gejala akut neuroviseral yang ditandai dengan nyeri abdomen dan kejang, 2) Porfiria kutan dengan gejala berupa fotosensitifitas, 3) Porfiria campuran dengan gejala kombinasi neuroviseral dan lesi fotosensitifitas.<sup>2,3</sup>

Porfiria kutan diklasifikasikan menjadi porfiria bulosa yang terdiri dari *porphyria cutanea tarda*, *hepatoerythropoietic porphyria* dan *congenital erythropoietic porphyria* dan porfiria non-bulosa yang terdiri dari *erythropoietic protoporphyria* dan *X-linked protoporphyria*. Porfiria non bulosa memiliki gejala utama gatal dan dapat disertai nyeri berskala ringan hingga berat, ditandai dengan makula eritem, petekia atau eksantem yang muncul beberapa menit setelah *sun exposed* dan membaik tanpa gejala sisa dalam beberapa jam hingga beberapa hari namun likenifikasi dan pseudovesikel dapat terjadi pada kasus dengan *sun exposed* yang kronik. Porfiria bulosa ditandai dengan kulit rapuh hingga timbul bula serohemoragik pada area *sun exposed*, sembuh dengan meninggalkan skar, pseudoskleroderma, hiperpigmentasi dan hipertrikosis.<sup>1</sup>

Berdasar tempat utama akumulasi zat intermediate metaboliknya, porfiria diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu: hepatik, eritrositik, dan hepatoeritrositik. Porfiria eritropoetik terdiri dari congenital erythropoietic porphyria (CEP), erythropoietic protoporphyria (EPP), dan X-linked protoporphyria (XLP). Penderita dengan porfiria eritropoetik didapatkan peningkatan porfirin pada sumsum tulang dan eritrosit sehingga manifestasi klinisnya berupa anemia dan atau disertai fotosensitivitas pada kulit.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis porfiria terjadi akibat akumulasi porfirin sebagai akibat defek pada enzim tertentu yang berperan dalam jalur biosintesis heme (Gambar 2). Gejala porfiria akut diakibatkan oleh akumulasi *aminolevulinic acid* (ALA) yang bersifat neurotoksik dan oleh *phorphobilinogen* (PBG) akibat defek pada enzim *aminolevulinic acid dehidratase* (ALAD) pada awal biosintesis heme, sedangkan gejala porfiria fotokutan disebabkan oleh akumulasi porfirin yang bersifat

fotosensitif akibat defek pada enzim *uroporfirinogen III synthase* (UROS) dan *uroporphyrinogen III dehydratase* (UROD) di tengah dan akhir biosintesis heme.<sup>5</sup>

Porfiria Eritropoetik Kongenital (CEP; OMIM 263700) (juga dikenal sebagai penyakit Gónther) adalah penyakit yang langka, dilaporkan <1 pada 1.000.000 anak dan hanya sekitar 280 kasus yang telah dilaporkan hingga saat ini, bersifat resesif autosomal yang disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode uroporfirinogen III synthase (UROS).<sup>6</sup> Defisiensi enzim ini akan menghasilkan akumulasi isomer porfirinogen I yang non fisiologik, uroporfirinogen I, dan coproporfirinogen I pada prekursor eritroid di sumsum tulang dan eritrosit. Porfirinogen isomer I bersifat auto-oksidasi dan aktif dengan adanya sinar, bersifat merusak eritrosit, dan disimpan di jaringan terutama kulit, tulang dan gigi sehingga dengan adanya paparan kulit terhadap sinar matahari dan sumber sinar ultraviolet gelombang panjang lainnya akan menimbulkan reaksi fototoksik, terjadi lepuh serta meningkatnya kerapuhan kulit.<sup>7</sup> Berdasarkan prevalensi dan insidensinya yang sangat jarang dan membutuhkan penegakan diagnosis serta manajemen yang segera dan komprehensif maka kami melaporkan 2 kasus CEP yang pertama dilaporkan di Indonesia dengan penegakan diagnosis dari gambaran klinisnya yang khas.

## ILUSTRASI KASUS 1

Seorang anak laki-laki berusia 11 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Universitas Mataram dengan keluhan luka dan jaringan parut yang meninggalkan bercak kehitaman pada area *sun exposed*. Luka diawali dengan munculnya lepuh pada seluruh tubuh sejak usia beberapa minggu setelah berjemur akibat kuning. Lepuh dan luka terjadi berulang kali dan sembuh meninggalkan jaringan parut serta bercak kehitaman. Perubahan warna urin kemerahan juga dikeluhkan sejak pasien berusia beberapa bulan. Tidak didapatkan adanya riwayat kejang, nyeri perut dan riwayat penyakit serupa dalam keluarga. Riwayat kehamilan, kelahiran dan perkembangan normal. Saat ini pasien kelas 5 sekolah dasar, tidak pernah tinggal kelas. Kedua orang tua merupakan sepupu.

Pada pemeriksaan fisik umum didapatkan gizi dan perkembangan mental dalam batas normal. Pemeriksaan fisik hepar, lien dan neurologis dalam batas normal. Pemeriksaan dermatologis didapatkan skar atrofi multipel, hipopigmentasi dan hiperpigmentasi pada area *sun exposed*, hipertrikosis pada wajah dan badan, eritrodonsia serta pemendekan jari-jari tangan dan kaki disertai *fixed flexion* pada jari tangan dan kaki (Gambar 1). Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan anemia ringan (Hb 9 g/dl). Pemeriksaan urin makroskopis didapatkan

urin berwarna merah. Pemeriksaan penunjang sederhana dengan lampu Wood pada gigi dan urin menunjukkan fluoresensi merah muda (Gambar 2). Pemeriksaan urin mikroskopik dalam batas normal.

## ILUSTRASI KASUS 2

Seorang anak perempuan berusia 11 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Universitas Mataram dengan keluhan luka-luka pada wajah, kepala, dada, punggung dan ekstremitas bagian ekstensor sejak usia 6 bulan. Luka selalu diawali dengan lepuh yang sembuh meninggalkan bekas. Ibu penderita mengatakan bahwa sejak usia 6 bulan kencing dan gigi penderita berwarna merah. Tidak didapatkan riwayat serangan akut berupa kejang atau nyeri perut. Riwayat kehamilan dan kelahiran normal. Saat ini penderita tidak sekolah namun dapat membaca serta berkomunikasi dengan baik. Kedua orang tua merupakan sepupu. Keluhan yang serupa berupa luka yang diawali dengan lepuh pada area *sun exposed* serta gigi dan kencing berwarna merah didapatkan pada sepupu laki-laki yang saat ini telah berusia 17 tahun.



**Gambar 1.** (A) Hipertrikosis, hiper & hipopigmentasi, skar atrofi dan sikatrik; (B) Hiper & hipopigmentasi, sikatrik, skar atrofi pada ekstensor ekstremitas (*area sun exposed*), *digital fixed flexion*, digital mutilasi



**Gambar 2.** (A) Eritrodonsia; (B) Urin berwarna merah muda dengan penyinaran Lampu Wood

Pada pemeriksaan fisik umum didapatkan *stunting* dengan gizi buruk sedangkan perkembangan mental dalam batas normal. Pemeriksaan dermatologis didapatkan skar atrofi multipel, hipopigmentasi dan hiperpigmentasi pada wajah, dada, tengkuk dan ekstremitas bagian ekstensor (*area sun exposed*), eritrodonsia serta pemendekan jari-jari tangan dan kaki. Pada kulit kepala didapatkan alopesia sikatriks (Gambar 3). Pada mata didapatkan ulkus kornea dengan visus 0 pada mata kiri dan 6/60 pada mata kanan. Pemeriksaan fisik hepar, lien dan neurologis dalam batas normal. Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan anemia hemolitik. Pemeriksaan urin makroskopis didapatkan urin berwarna merah. Pemeriksaan penunjang sederhana dengan lampu Wood pada gigi dan urin menunjukkan fluoresensi merah muda (Gambar 3). Pemeriksaan urin mikroskopik didapatkan bilirubinuria, dan proteinuria.

Penegakan diagnosis *Congenital Erythropoetic Porphyria* dapat ditegakkan secara klinis pada kedua kasus ini meskipun pemeriksaan porfirin pada darah dan urin, aktivitas UROS dan pemeriksaan genetik tidak dilakukan karena keterbatasan fasilitas, yaitu dengan didapatkannya adanya riwayat fotosensitif tanpa disertai keterlibatan neurologis disertai lepuh pada area *sun exposed* yang sembuh meninggalkan skar, pseudoskleroderma dan hipertrikosis serta adanya manifestasi hematopoetik berupa anemia.

Kedua penderita mendapatkan tata laksana berupa tabir surya yang mengandung *zinc oxide* dan *titanium oxide*, vitamin D 5000 IU/hari dan edukasi fotoproteksi secara total seumur hidup serta rawat bersama dengan Bagian Anak dan Mata.

## DISKUSI

*Congenital Erythropoetic Porphyria* merupakan penyakit yang melibatkan banyak sistem sebagai akibat dari akumulasi porfirin *intermediate* yang bersifat larut air dan fototoksik (coproporphyrinogen I dan uroporphyrinogen I) karena kelainan pada biosintesis heme yang ditandai dengan penurunan aktivitas UROS. Hingga saat ini telah diidentifikasi sebanyak 51 mutasi pada gen UROS pada kasus CEP dengan 3 mutasi utama yaitu c.217T>C, c.10C>T dan c.683C>T. Ketiga mutasi ini bersama-sama membentuk sekitar 46% dari seluruh mutasi yang telah diidentifikasi dan didapatkan pada populasi Kaukasia sedangkan mutasi c.386C>T dan c.184A>G, c.7G>T diidentifikasi pada populasi Jepang, mutasi c.11.776 G>T pada penderita di Vietnam, mutasi c.569C>T dan 710T>C pada penderita India, mutasi c.139T>C dan c.710T>C pada penderita di Iran, mutasi c.416T>G pada penderita Cina dan Nepal.<sup>8</sup>

Manifestasi klinis dan tingkat keparahan CEP

bervariasi, namun terdapat beberapa manifestasi klinis yang patognomonik pada CEP, yaitu: 1) Fotosensitifitas yang sebagian besar awitannya pada masa neonatus atau awitan yang lambat, yaitu pada usia 60 tahun. Fotosensitivitas ditandai dengan kulit yang rapuh diikuti dengan munculnya lepuh pada area yang terpapar cahaya. Gejala fotosensitivitas berupa rasa terbakar, gatal, kesemutan, atau seperti tusukan jarum yang diikuti dengan eritema, edema dan lepuh. Lepuh yang disertai infeksi sekunder yang berulang akan menyebabkan sikatrik dan perubahan sklerodermatosa; 2) Hipertrikosis pada wajah dan ekstremitas dengan deformitas pada mata, hidung, dan telinga serta mutilasi jari. Manifestasi pada mata dapat berupa nekrosis sklera, skleritis nekrotikans, blefaritis seboroik, keratokonjungtivitis, ektropion dan sklerokeratitis akibat deposisi porfirin yang menyebabkan ulkus kornea dan jaringan parut, sehingga pada akhirnya dapat menyebabkan kebutaan. Gejala nonkutan seperti air mata berlebih, fotofobia, rinore, sakit kepala, gejala vasovagal, diare, dan muntah akibat fototoksitas dapat berlangsung hingga 24 jam. Gejala fotofobia yang lebih ringan dan sakit kepala dilaporkan oleh pasien kami, namun, manifestasi nonkutan lainnya tidak jelas; 3) Eritrodonsia disertai dengan mikrostomia, resesi gusi, karies gigi, hepatosplenomegali, dan anemia hemolitik. Eritrodonsia diakibatkan oleh akumulasi porfirin dalam gigi yang menghasilkan warna coklat kemerahan dan menimbulkan fluoresensi merah muda pada penyinaran lampu Wood. Derajat keparahan anemia hemolitik dapat bervariasi dari ringan hingga berat berupa pansitopenia yang membutuhkan tindakan transfusi yang berkala serta dapat terjadi kerapuhan tulang karena demineralisasi dan sumsum tulang yang hiperplastik.<sup>5,6,7</sup>

Pemeriksaan penunjang sederhana yang patognomonik pada CEP adalah pemeriksaan gigi dan urin dengan penyinaran lampu Wood yang menghasilkan fluoresensi merah muda. Penegakan diagnosis CEP secara laboratoris dilakukan dengan pemeriksaan profil

konsentrasi porfirin dalam eritrosit, urin, dan tinja, untuk membedakan isomer I dan III untuk uroporfirin dan koproporfirin serta identifikasi mutasi gen UROS atau X-linked GATA 1 namun pada kasus seri ini pemeriksaan penunjang secara laboratoris belum dapat dilakukan karena keterbatasan fasilitas. Hal ini tidak menjadi hambatan dalam diagnosis karena CEP sangat mudah untuk ditegakkan secara klinis.

Tata laksana kasus pada CEP sangat bervariasi dan membutuhkan berbagai disiplin ilmu karena manifestasi klinisnya yang bervariasi. Tata laksana utama yang saat ini dapat dilakukan khususnya di Lombok adalah fotoproteksi total dengan suplementasi vitamin D serta evaluasi hematologi berkala karena terapi gen dan obat-obatan yang lebih baru belum tersedia. Fotoproteksi total terhadap paparan ultraviolet dan cahaya tampak menggunakan tabir surya kimiawi yang mengandung seng oksida atau titanium oksida, tabir surya fisik berupa baju berlengan panjang, celana panjang, sarung tangan, kaos kaki, sepatu tertutup, penutup kepala seperti topi, *hoodie* atau jilbab, kacamata serta edukasi untuk menghindari aktivitas di luar ruangan dari terbit hingga terbenam matahari. Suplementasi vitamin D diberikan untuk mencegah risiko osteopenia dan osteoporosis akibat defisiensi vitamin D yang disebabkan oleh 1) deposisi porfirin dalam tulang yang menyebabkan osteopenia dan demineralisasi dan 2) berkurangnya paparan ultraviolet karena fotoproteksi total.

Transplantasi sel punca hematopoetik dapat dilakukan sebagai pengobatan definitif namun perlu dipertimbangkan karena morbiditas dan mortalitasnya yang signifikan. Beberapa tata laksana yang spesifik yang telah dilaporkan adalah transfusi darah berkala untuk anemia hemolitik, splenektomi, dan hidroksiurea untuk mengurangi sintesis porfirin sumsum tulang serta terapi gen, proteasome inhibitor dan analog hormon perangsang melanokortin (afamelanotide).<sup>9</sup>

Usia harapan hidup rata-rata pasien dengan CEP



**Gambar 3.** (A) Alopesia sikatrik, skar kornea, hiper & hipopigmentasi, erosi disertai krusta, skar atrofi pada area sun exposed hingga aurikula bilateral; (B) Eritrodonsia; (C) Bula hemoragik, hiper & hipopigmentasi, sikatrik, skar atrofi pada ekstensor ekstremitas (area sun exposed), digital fixed flexion, digital mutilasi

adalah 40 hingga 60 tahun dengan kualitas hidup pasien dapat sangat buruk akibat dari penyakitnya dan akibat dari pembatasan sosial. Penyebab kematian yang paling sering adalah infeksi bakteri sekunder dan anemia hemolitik berat. Penegakan diagnosis dan tata laksana awal yang segera oleh tim dari berbagai disiplin ilmu seperti hematologi, dermatologi, pediatri, oftalmologi, ahli genetik dan psikiatri sangat diperlukan.<sup>9,10</sup>

## KESIMPULAN

*Congenital erythropoietic porphyria* (CEP) merupakan porfiria kutan yang sangat langka disebabkan oleh mutasi gen yang mengkode

uroporfirinogen III sintase sehingga menyebabkan akumulasi porfirin di eritrosit dan jaringan seperti kulit, gigi dan tulang yang mengakibatkan anemia hemolitik, fotosensitifitas, dan eritrodonsia. Diagnosis dapat ditegakkan dengan manifestasi klinis yang khas serta pemeriksaan penunjang sederhana dengan lampu Wood, dikonfirmasi dengan pemeriksaan porfirin urin dan feses, identifikasi mutasi gen UROS atau X-linked GATA 1. Tata laksana berupa fotoproteksi yang komprehensif dan rawat bersama berbagai disiplin ilmu sangat dibutuhkan karena manifestasi klinis dan derajat keparahan CEP bervariasi pada setiap penderita. Faktor yang mempengaruhi buruknya prognosis adalah awitan di usia dini dan tingkat keparahan manifestasi hematologi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rigor J, Pinto SA, Martins-Mendes D. Porphyrias: A clinically based approach. *Eur J Int Med.* 2019;67:24–29.
2. Bissell DM, Wang B. Acute hepatic porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17–26.
3. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:862–72.
4. Di Piero E, Brancaloni V, Granata F. Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. *Br J Haem.* 2016;173:365–79.
5. Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, Whatley S, et al. A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 888–900.
6. Erwin AL, Desnick RJ. Congenital erythropoietic porphyria: Recent advances. *Mol Genet Metab.* 2019;128(3):288–297.
7. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, Mijnhout GS, Friesema ECH, Langendonk JG. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *The Netherlands J Med* 2020; 78 (4): 149-160. *Netherlands J Med.* 2020;78 (4):149–60.
8. Bhusal M, Bhattarai S, Shah M, Khadka A. Congenital erythropoietic porphyria: A case series of a rare uroporphyrinogen III synthase gene mutation in Nepalese patients. *JAAD Case Reports* 2021; 10:102-6. *JAAD Case Reports.* 2021;10:102–6.
9. Howard M, Hall A, Ramsay D. Congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease) - long-term follow up of a case and review. *Dermatol Online J.* 2017;23.
10. Ramanujam VMS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics – Part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016;86 (17):1–26.

# EFIKASI LASER FRAKSIONAL ERBIUM-DOPED YTTRIUM-GARNET (Er:YAG) 2940 NM PADA PASIEN SKAR AKNE ATROFI DENGAN USIA YANG BERBEDA: LAPORAN KASUS SERIAL

Ninda Sari\*

NCB Skin Clinic, Banda Aceh

### ABSTRAK

Skar akne terjadi sebagai akibat penyembuhan lesi akne inflamasi. Skar atrofi merupakan jenis yang paling banyak ditemukan. Laser fraksional Er:YAG 2940 nm memiliki target kerja di epidermis dan dermis dengan cara membuat zona mikrotermal, sehingga proses penyembuhan lebih cepat dan efek samping pasca-laser lebih minimal. Dilaporkan efikasi laser fraksional Er:YAG 2940 nm pada pasien skar akne atrofi dengan usia yang berbeda. Dua pasien dengan skar akne atrofi tingkat 3 menurut sistem penilaian global kualitatif Goodman dan Baron, tipe kulit Fitzpatrick's IV, dilakukan laser fraksional Er:YAG 2940 nm dengan parameter energi 800 mJ, medium pulse width dan ukuran tip 7 mm sebanyak dua pulse secara horizontal dan satu pulse secara vertikal. Aplikasi anestesi topikal sebelum laser. Semua pasien tidak memiliki riwayat infeksi, keloid, fotosensitifitas, dan alergi anestesi. Perawatan pasca laser, yaitu tabir surya dan krim anti iritasi. Penilaian efikasi laser dilakukan dengan membandingkan foto sebelum dan setelah laser. Laser fraksional Er:YAG 2940 nm memberikan efikasi yang signifikan untuk skar akne tingkat 3 di usia 27 tahun dan 47 tahun, tanpa efek samping pasca-laser; namun jumlah pengulangan laser pada usia 27 tahun lebih sedikit. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui perbedaan efikasi laser ini pada kelompok usia yang bervariasi.

**Kata kunci :** laser perbaikan, laser ablatif fraksional, laser erbium, skar akne

## EFFICACY OF FRACTIONAL ERBIUM-DOPED YTTRIUM-GARNET (Er:YAG) 2940nm LASER IN ATROPHIC ACNE SCAR IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES: SERIAL CASE REPORTS

### ABSTRACT

Acne scars result from healing of inflammatory acne lesions. Atrophic scars are the most common type. Fractional Er:YAG 2940 nm laser targets the epidermis and dermis by creating microthermal zones, to support the fast healing process and minimal side effects after laser. The efficacy of the fractional Er:YAG 2940 nm laser in atrophic acne scars was reported in patients of different ages. Two patients with atrophic acne scars grade 3 according to the Goodman and Baron qualitative global scoring system, Fitzpatrick's IV skin type, underwent fractional Er:YAG 2940 nm laser with energy parameters of 800 mJ, medium pulse width and 7 mm tip size in two pulses horizontally and one pulse vertically. Topical anesthetic application was done before the laser. All patients had no history of infection, keloids, photosensitivity, and anesthetic allergy. Post-laser treatment, namely sunscreen and anti-irritation cream. Laser efficacy assessment is done by comparing the photos before and after the laser. Fractional Er:YAG 2940 nm laser provided significant efficacy for grade 3 acne scars at the age of 27 years and 47 years, with no post-laser side effects; however the number of laser repetitions at age 27 was less. Further research is needed to find out the difference in the efficacy of this laser in various age groups.

**Key word:** laser resurfacing, ablative fractional laser, erbium laser, acne scars

---

### Korespondensi:

Jl. Keuchik Amin no.1C Beurawe Kec  
Kuta Alam, Banda Aceh  
Telp: 0651-6300292  
Email: ninda.sari2000@gmail.com

## PENDAHULUAN

Skar akne merupakan komplikasi yang tidak diinginkan dari akne vulgaris karena dapat menimbulkan depresi psikologis dan sosial.<sup>1</sup> Tingkat keparahan skar terkait dengan kedalaman dan durasi inflamasi unit pilosebacea dermal, waktu penyembuhan luka, dan kecenderungan genetik individu terhadap jaringan parut.<sup>1,2</sup> Derajat beratnya skar akne dapat dinilai dengan berbagai sistem penilaian, salah satunya sistem penilaian global kualitatif Goodman dan Baron.<sup>1</sup> Skar yang berat telah dilaporkan terjadi pada 30% pasien akne, sedangkan skar ringan hingga sedang dilaporkan lebih banyak. Skar akne seringkali timbul akibat pengobatan yang tertunda atau tidak memadai, tetapi dapat juga ditemukan pada pasien dengan pengobatan yang tepat.<sup>6</sup>

Intervensi terapeutik secara umum dapat dibagi menjadi metode berbasis energi dan non-energi. Metode berbasis non-energi yang umum digunakan yakni pengelupasan kimia, subsisi, *dermaroller*, dermabrasi dan augmentasi jaringan dengan *filler*. Metode berbasis energi dapat dibagi menjadi modalitas berbasis cahaya, laser dan radiofrekuensi.<sup>5</sup> Laser fraksional Er:YAG 2940 nm telah banyak diteliti untuk memperbaiki kelainan kulit; terutama peremajaan, menghaluskan tampilan skar akne atrofi dan meratakan warna kulit.<sup>7</sup> Beberapa penelitian telah dilaporkan tentang penggunaan laser fraksional Er:YAG 2940 nm untuk memperbaiki tampilan skar akne atrofi baik secara tunggal ataupun dibandingkan dengan jenis laser lainnya. Belum ada penelitian yang membandingkan efikasi laser fraksional Er:YAG 2940 nm untuk skar akne atrofi pada pasien dengan rentang usia yang berbeda. Kami laporkan dua pasien perempuan dengan skar akne atrofi dengan perbedaan usia.

## LAPORAN KASUS

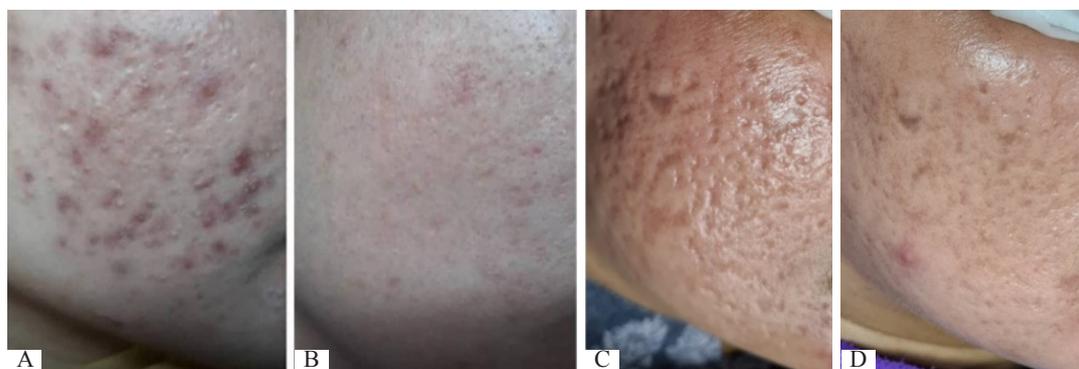
Dua pasien perempuan datang dengan keluhan skar akne atrofi tingkat 3 menurut sistem penilaian global

kualitatif Goodman dan Baron, tipe kulit Fitzpatrick's IV, dilakukan laser fraksional Er:YAG 2940 nm dengan parameter energi 800 mJ, *medium pulse width*, ukuran tip 7 mm, sebanyak dua *pulse* secara horizontal dan satu *pulse* secara vertikal. Pasien diberikan anestesi topikal selama 45 menit sebelum prosedur laser. Semua pasien tidak memiliki riwayat infeksi, keloid, fotosensitifitas, dan alergi anestesi. Perawatan pasca-laser yaitu tabir surya dan anti-iritasi topikal selama lima hari, kemudian dilanjutkan dengan topikal bahan aktif yang biasa digunakan sebelum laser. Penilaian klinis efikasi laser dilakukan dengan membandingkan foto sebelum dan setelah. Penyembuhan kedua pasien tujuh hari, dan tidak ditemukan efek samping hiperpigmentasi, infeksi ataupun eksaserbasi akne pasca-laser. Profil dan perubahan klinis skar akne atrofi pada pasien dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.

## PEMBAHASAN

Efikasi laser untuk memperbaiki kondisi skar akne atrofi telah banyak dibuktikan melalui banyak penelitian observasional dan komparatif. Berbagai jenis laser, meliputi laser non-ablatif dan ablatif, sangat bermanfaat untuk pengobatan skar akne. Semua laser ablatif menunjukkan resiko komplikasi dan efek samping yang tinggi, sedangkan laser non-ablatif memiliki resiko efek samping yang lebih kecil namun hasil terapi yang lebih kecil untuk skar akne dibandingkan laser ablatif.<sup>8</sup> Laser fraksional diciptakan untuk menurunkan resiko efek samping dan mendapatkan efikasi yang sebanding dengan laser ablatif.<sup>6,8,9</sup>

Laser fraksional menciptakan "zona termal mikroskopis (ZTM)" tiga dimensi yang terdistribusi secara merata sekitar 3-40% pada area perawatan, dan meninggalkan jaringan normal di sekitarnya yang berfungsi sebagai "penampung sel". Zona termal mikroskopis dengan cepat digantikan oleh keratinosit



**Gambar 1.** (A) dan (B) Tampilan klinis skar akne atrofi pasien usia 27 tahun sebelum dan setelah dua kali laser erbium; (C) dan (D) Kondisi klinis skar akne atrofi pasien usia 47 tahun sebelum dan setelah tiga kali laser Er:YAG 2940 nm

Tabel 1. Profil dan perkembangan kondisi klinis akne skar pada pasien

No.	Usia	Derajat skar akne sebelum laser	Jumlah laser	Derajat skar akne setelah laser	Bahan aktif yang digunakan pasca-laser
1.	27 tahun	Tingkat 3 (sedang)	2 kali	Tingkat 1 (makular)	Kombinasi adapalen 0,1% dan asthaxantin (setiap malam).
2.	47 tahun	Tingkat 3 (berat)	3 kali	Tingkat 2 (ringan)	Kombinasi asam salisil, asam hialuronat, asam piruvat dan glutathion (setiap malam).

di “penampung sel” dalam 24 jam pertama dan oleh kolagen baru dalam 3-6 bulan; sehingga skar akne atrofi terkoreksi. Laser fraksional Er:YAG yang memiliki panjang gelombang 2940 nm dapat diserap dengan baik oleh jaringan kulit yang mengandung air dan menyebabkan ablasi epidermis superfisial dan induksi kolagen. Namun kerusakan termal terbatas pada sekitar 20-50  $\mu\text{m}$ . Efikasi untuk skar akne atrofi dapat dinilai melalui peningkatan regulasi transkripsi *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , *collagenases*, dan *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP).<sup>10</sup>

Penggunaan laser fraksional Er:YAG 2940 nm dengan energi tinggi akan memberikan hasil yang lebih efektif dan tahan lama. Namun, penggunaan laser jenis ini juga memiliki keterbatasan pada kulit dengan tipe IV-VI karena tipe kulit seperti ini memiliki jumlah melanin yang lebih banyak, sehingga rentan terjadi perubahan pigmentasi akibat efek langsung dari pecahnya melanosom serta efek tidak langsung dari reaksi pasca inflamasi. Oleh karena itu, untuk indikasi peremajaan, skar akne atrofi dan pigmentasi dianjurkan menggunakan parameter energi sedang.<sup>7</sup> Skar akne atrofi pada pasien umumnya campuran *icepick*, *boxscar*, dan *rolling*, sehingga hasil akhir laser fraksional lebih bergantung pada tipe skar yang dominan daripada jenis laser fraksional yang digunakan.<sup>5</sup> Meskipun sekali prosedur laser memberikan hasil yang nyata, namun beberapa kali prosedur atau mengkombinasikan dengan metode perawatan lainnya akan menghasilkan perbaikan klinis yang lebih maksimal.<sup>9,11</sup>

Studi klinis acak yang dilakukan pada pasien Fitzpatrick tipe 3-4 menunjukkan bahwa laser fraksional Er:YAG 2940 nm merupakan metode invasif minimal dan efektif untuk pengobatan skar akne atrofi.<sup>12</sup> Persentase perbaikan akne skar setelah empat sesi laser dilaporkan 26%-75%.<sup>11</sup> Studi komparatif efikasi jenis laser resurfacing dengan laser fraksional untuk kasus skar akne atrofi telah dilaporkan bahwa efikasi laser *resurfacing* lebih tinggi dibandingkan dengan laser fraksional, sehingga jumlah pengulangan tindakan lebih banyak pada pasien yang diterapi dengan laser fraksional.<sup>13</sup> Penelitian lain juga membandingkan laser fraksional Er:YAG 2940 nm dengan *microneedling*, didapatkan bahwa perbaikan klinis dan histologi akne skar atrofi lebih besar pada sisi

wajah yang dilakukan tindakan laser.<sup>14</sup>

Semua pasien dalam kasus ini mengalami penyembuhan pasca-laser sekitar 7 hari. Hal ini dikarenakan reepitelisasi laser Er:YAG 2940 nm membutuhkan waktu 4 hingga 7 hari, lebih cepat daripada luka pasca-laser CO<sub>2</sub>.<sup>15,16</sup> Tidak ditemukan HPI pasca laser pada semua pasien dalam laporan ini, karena laser Er:YAG 2940 nm memiliki profil ablasi yang lebih dangkal dan zona kerusakan termal yang lebih kecil di bawah lapisan yang diablasi, sehingga waktu penyembuhan lebih pendek dan resiko efek samping yang lebih rendah.<sup>16</sup>

Efikasi yang lebih kecil terlihat pada pasien berusia 47 tahun, sehingga jumlah pengulangan laser lebih banyak. Hal ini dikarenakan faktor pertumbuhan yang terlibat pada fase inflamasi menurun seiring bertambahnya usia, tetapi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  tetap tinggi. Pertambahan usia juga akan meningkatkan ekspresi angiotensin II di kulit, yang nantinya akan lebih tinggi dari TGF- $\beta$ . Semua faktor ini secara kombinasi diyakini terlibat dalam penghambatan reepitelisasi. Oleh karena itu, proses penyembuhan luka pada populasi usia lanjut mengalami keterlambatan, tetapi kualitas penyembuhan tidak terganggu.<sup>17</sup> Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan pengaruh kelompok usia yang bervariasi terhadap metode intervensi yang dilakukan untuk memperbaiki skar akne atrofi.

## KESIMPULAN

Hingga kini belum ada protokol standar untuk penanganan skar akne. Banyak metode intervensi yang telah digunakan dengan tingkat keberhasilan dan komplikasi klinis yang bervariasi, termasuk metode berbasis energi dan non-energi. Laser fraksional Er:YAG 2940 nm memiliki efikasi yang baik untuk memperbaiki skar akne atrofi, terutama pada pasien yang berusia muda dan skar baru. Parameter laser, jenis laser, dan variasi tipe skar atrofi pada pasien yang berbeda akan memberikan hasil efikasi yang bervariasi pula. Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui perbedaan efikasi laser fraksional Er:YAG 2940 nm untuk skar akne atrofi pada kelompok usia yang bervariasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. El-Taieb MA, Ibrahim HM, Hegazy EM, Ibrahim AK, Gammal AM, Nada EA. Fractional erbium-yag laser and platelet-rich plasma as single or combined treatment for atrophic acne scars: a randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. 2019;9:707–17.
2. McGoldrick RB, Theodorakopoulou E, Azzopardi EA, Muriison M. Lasers and ancillary treatments for scar management part 2: keloid, hypertrophic, pigmented and acne scars. *Scars Burn Heal*. 2017;3:1–16.
3. Bhargava S, Kroumpouzou G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: a pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;00:1–6.
4. Oon HH, Wong S, Aw DCW, Cheong KW, Goh LC, Tan HH. Acne management guidelines by the dermatological society of singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(7):34–50.
5. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. part 2: energy-based techniques. *Scars Burn Heal*. 2018;4:1–14.
6. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:459–77.
7. Modena DAO, Miranda ACG, Grecco C, Liebano RE, Cordeiro RCT, Guidi RM. Efficacy, safety, and guidelines of application of the fractional ablative laser erbium yag 2940 nm and non-ablative laser erbium glass in rejuvenation, skin spots, and acne in different skin phototypes: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2020;35:1877–88.
8. Feldman SR. Issues and considerations for optimal outcomes in acne management. *J Drugs Dermatol*. 2018;17:S44–50.
9. Connolly D, Vu HL, Kavita M, Saedi N. Acne scarring : pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(9):12–23.
10. Lu K, Cai S. Efficacy and safety comparison between 1927 nm thulium laser and 2940 nm er:yag laser in the treatment of facial atrophic acne scarring: a prospective, simultaneous split-face clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2022;37:2025–31.
11. Cenk H, Sarac G. Effectiveness and safety of 2940-nm multifractional Er:YAG Laser on acne scars. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14270.
12. Firooz A, Rajabi-Estarabadi A, Nassiri-Kashani MH. Treatment of atrophic facial acne scars with fractional Er:YAG laser in skin phototype III–IV: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(4):204–7.
13. You HJ, Kim DW, Yoon ES, Park SH. Comparison of four different lasers for acne scars: resurfacing and fractional lasers. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69(4):e87–95.
14. Osman MAR, Shokeir HA, Fawzy MM. Fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet laser versus microneedling in treatment of atrophic acne scars: a randomized split-face clinical study. *Dermatologic Surg*. 2017;43:S47–56.
15. Goldust M, Raghifar R. The efficacy and safety of Er:YAG laser for treatment of atrophic acne scars. *Glob dermatology*. 2014;1:47–50.
16. Gozali MV, Zhou B, Luo D. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):33–40.
17. Roh RM, Chung KY. Acne Scars : How They Form and How to Undo Them. In: Ogawa R, editor. *Total Scar Management: From Lasers to Surgery for Scars, Keloids, and Scar Contractures*. Tokyo: Springer; 2019. hal. 97–104.

### PERKEMBANGAN TERKINI PATOGENESIS DAN TATALAKSANA SELULIT

Ira Armayanti\*, Nelva Karmila Jusuf

Departemen Dermatologi dan Venereologi,  
FK Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara, Medan

#### ABSTRAK

Selulit ditandai dengan perubahan topografi kulit yang memberikan tampilan seperti kulit jeruk (*peau d'orange*), cottage cheese/ mattress-like. Selulit dapat mengenai semua kelompok umur dan kedua jenis kelamin terutama wanita paska pubertas dan lebih sering terlihat pada wanita Kaukasia daripada wanita Asia. Berdasarkan studi anatomi kulit, pada wanita sel lemak dan jaringan ikat tersusun secara vertikal sehingga sel-sel lemak menonjol ke dalam lapisan kulit dan menyebabkan selulit. Patogenesis selulit masih kontroversial hingga saat ini dan dipengaruhi oleh multifaktorial. Jika hal ini dapat dipahami maka pengobatan yang lebih efektif dapat dikembangkan. Terdapat tiga teori utama yang berkaitan dengan pembentukan selulit yaitu akumulasi adiposit, retensi air dan fibrosis septa. Beberapa teori kombinasi juga berkaitan dengan selulit meliputi genetik, hormon, insufisiensi vaskular, peradangan kronis, pengaruh makanan dan neurologis. Evaluasi klinis dan kondisi terkait penting untuk menilai derajat keparahan selulit dan berguna untuk menentukan pilihan pengobatan yang bervariasi. Tata laksana selulit hingga saat ini masih menjadi tantangan, membutuhkan waktu jangka panjang dan keseimbangan dari faktor-faktor yang mempengaruhi.

**Kata kunci :** patogenesis, selulit, tata laksana

### UPDATE ON CELLULITE PATHOGENESIS AND MANAGEMENT

#### ABSTRACT

Cellulite is characterized by skin topography alterations that have been described as "skin d'orange, cottage cheese," or mattress-like. All age groups and both sexes could have cellulite, especially post-puberty females. Cellulite is more common in Caucasian women than Asian women. Based on the study of women's skin anatomy, fat cells and connective tissue are aligned vertically so that fat cells could protrude into the skin layer and cause cellulite. The pathogenesis of cellulite is controversial, and the etiology is multifactorial. If the etiopathogenesis is already known, more effective treatments could be developed. Three main cellulite theories are adipocyte accumulation, water retention, and septal fibrosis. Several combination theories associated with cellulite include genetic, hormonal, vascular, chronic inflammation, dietary, and neurological effects. Clinical evaluation and associated conditions are important for assessing the severity of cellulite and are useful for determining various treatment options. To date, cellulite treatment is still a challenge and requires the long-term stability of influencing factors.

**Key word:** pathogenesis, cellulite, management

---

#### Korespondensi:

Jl. Dr. Mansur No.66  
Kec. Medan Baru Kota Medan  
Telp. 08117580590  
Email: ira.armayanti@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Selulit ditandai dengan perubahan topografi pada kulit yang menampilkan gambaran seperti kulit jeruk (*peau d'orange*), *cottage cheese/ mattress-like* dikarenakan perubahan metabolisme jaringan lemak dan mikrosirkulasi yang disebabkan oleh gangguan darah, limfatik, juga ukuran tubuh yang menyebabkan fibrosklerosis jaringan ikat sehingga menyebabkan herniasi lemak subkutan ke dermis.<sup>1-3</sup> Selulit ditandai oleh adiposit yang besar dan stabil secara metabolik yang terbatas pada area tubuh bagian bawah misalnya, panggul, paha dan perut.<sup>4-6</sup>

Sekitar 85% perempuan diatas usia 20 tahun mempunyai selulit dengan derajat yang bervariasi dan selulit mengenai lebih dari 90% perempuan non-Asia.<sup>7</sup> Selulit lebih sering terlihat pada wanita Kaukasia daripada wanita Asia.<sup>4</sup> Selulit adalah disfungsi jaringan mikrosirkulasi yang terkait dengan akumulasi adiposit ataupun drainase limfatik, tidak menimbulkan gejala dan tidak ada komplikasi. Namun selulit merupakan masalah estetika yang mempengaruhi kualitas hidup.<sup>1,6,8,9</sup> Selulit dapat terjadi pada usia berapapun dan meningkat seiring bertambahnya usia karena kulit yang menipis, serta tidak ada cara yang cepat dan mudah untuk menghilangkan selulit.<sup>7,8</sup>

Hingga saat ini patogenesis selulit masih kontroversial dan dipengaruhi oleh multifaktorial.<sup>10</sup> Jika hal ini dapat dipahami lebih dalam, maka pengobatan yang lebih efektif dapat dikembangkan.<sup>4</sup> Dalam perkembangannya terdapat tiga teori utama yang telah dijelaskan berkaitan dengan pembentukan selulit, antara lain peningkatan jumlah dan ukuran adiposit, retensi air dan fibrosis septa.<sup>6</sup>

Tata laksana selulit merupakan kondisi yang umum dan menantang dimana saat ini selulit telah mempengaruhi hampir setiap wanita dari setiap budaya dan negara.<sup>5</sup> Kondisi ini mudah didiagnosis berdasarkan perubahan klinis pada permukaan kulit, tanpa temuan histologis atau laboratorium tertentu. Evaluasi aspek klinis morfologi dan kondisi terkait penting untuk menentukan derajat keparahan selulit dan faktor lain yang mungkin terlibat berguna untuk menentukan pilihan pengobatan yang bervariasi dan berbasis bukti semakin berkembang saat ini.<sup>5,6</sup>

## PATOGENESIS

Patogenesis selulit masih kontroversial hingga saat ini dan dipengaruhi oleh multifaktorial. Jika hal ini dapat dipahami, maka pengobatan yang lebih efektif dapat dikembangkan.<sup>4</sup> Perkembangan terkini menjelaskan terdapat tiga teori utama yang berkaitan dengan pembentukan selulit antara lain akumulasi adiposit, retensi air dan fibrosis septa.

## Adiposit

Selulit terjadi akibat peningkatan jumlah atau ukuran adiposit yang terkait dengan disfungsi kronis dalam metabolisme.<sup>6,11,12</sup> Disfungsi yang dipengaruhi genetik, hormonal atau vaskular menyebabkan perubahan mekanisme lipogenesis (sintesis trigliserida) dan lipolisis (lisis gliserol dan asam lemak dalam trigliserida).<sup>6</sup> Studi menjelaskan bahwa eksaserbasi selulit berkaitan dengan peningkatan berat badan dan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang menyebabkan penonjolan jaringan adiposa ke dermis akibat peningkatan volume lemak subkutan.<sup>4,5</sup> Studi anatomi menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI) menunjukkan bahwa ruang sel adiposa pada wanita lebih besar tinggi dan lebarnya dibandingkan dengan pria, yang memungkinkan sel-sel adiposa menonjol ke kulit di atasnya.<sup>12</sup>

## Retensi air

Selulit menunjukkan perubahan pada jaringan dermis dan hipodermis yang dapat terjadi akibat retensi air.<sup>6,12</sup> Setiap hari lebih dari 20 L air disaring melalui kapiler arteri dan diserap kembali oleh kapiler vena dan limfatik.<sup>7</sup> Pada insufisiensi vena, limfatik yang buruk atau perubahan permeabilitas kapiler, sebagian air yang disaring akan tetap berada di jaringan interstisial dan pada kasus selulit ditemukan di jaringan lemak yang dikenal sebagai "*fluid lakes*".<sup>6</sup> Kondisi ini sering terjadi di bokong, paha dan lengan daerah di mana kulit memiliki kapasitas retensi yang lebih rendah dan mengalami aksi beban mekanis yang diberikan oleh jaringan adiposa dan struktur subkutan lainnya.<sup>5</sup>

## Fibrosis

Terdapat bukti klinis bahwa fibrosis septa memainkan peran sentral dalam pembentukan selulit.<sup>12</sup> Fibrosis merupakan sekuel dari perjalanan air dan protein dengan berat molekul tinggi melalui jaringan interadiposit. Reabsorpsi yang buruk oleh sistem limfatik merangsang fibroblas untuk menghasilkan serat kolagen dan menyebabkan fibrosis setelah beberapa tahun kemudian.<sup>5,6</sup> Disfungsi antara produksi kolagen oleh fibroblas dan eliminasi oleh metaloproteinase menyebabkan disorganisasi matriks ekstraseluler dan meningkatkan pembentukan jaringan lemak oleh adiposit baru.<sup>6</sup> Selulit memiliki variasi anatomi yang lebih khas pada wanita, yaitu formasi jaringan ikat yang paralel sedangkan pada pria jaringan ikatnya memiliki struktur berselang seling sehingga lebih resisten terhadap herniasi lemak subkutan.<sup>7</sup> Sebuah studi anatomi tahun 2019 yang menilai selulit pada bokong dari 10 pria dan 10 wanita menunjukkan bahwa jumlah dan jenis fibrosis septa

memainkan peran kunci dalam perkembangan selulit dan kekuatan yang dibutuhkan untuk merusak septa pada pria secara signifikan lebih besar daripada pada wanita.<sup>13</sup> Fibrosis subkutan juga dapat disebabkan oleh operasi sedot lemak atau trauma akibat suntikan. Seperti selulit sekuel dari sedot lemak bervariasi dalam jumlah dan bentuk, umumnya muncul lambat (3 bulan hingga 1 tahun) setelah operasi, membentuk cekungan yang lebih besar dan tidak selalu mengikuti arah *relax skin tension lines* (RSTL).<sup>5</sup>

Selain itu terdapat kombinasi beberapa teori yang berkaitan dengan selulit meliputi penumpukan lemak yang ditentukan secara genetik, hormon, insufisiensi vaskular, peradangan kronis, pengaruh makanan dan neurologis.<sup>4,5,14</sup> Faktor genetik dikaitkan dengan kecepatan metabolisme, distribusi lemak di bawah kulit, etnis dan tingkat peredaran darah yang mempengaruhi kemungkinan selulit berkembang.<sup>4</sup> Pierard, menyatakan selulit bukanlah hasil dari peningkatan massa tubuh, melainkan dipengaruhi oleh rasio pinggang-pinggul yang diwariskan.<sup>5</sup> Studi genetik terhadap 25 gen polimorfisme pada 15 kandidat gen yang berkaitan, disimpulkan bahwa gen ACE-1 dan *Hipoxia Inducible Factor 1- $\alpha$*  (HIF1- $\alpha$ ) berkaitan dengan selulit.<sup>3</sup>

Faktor hormon juga mendukung kejadian terbentuknya selulit dengan cara lipogenesis dan retensi cairan. Hormon estrogen mengatur distribusi lemak *gynoid* berperan dalam peningkatan lipogenesis yang menyebabkan terbentuknya mikronodul dan makronodul, pembentukan fibrosklerosis sebagai pembatas nodul tersebut dan terjadinya vasodilatasi pembuluh darah kulit. Keseimbangan antara estrogen dan progesteron dipengaruhi oleh permeabilitas kapiler dan retensi air.<sup>6</sup> Jenis kelamin merupakan faktor resiko selulit, dimana selulit lebih sering terjadi pada wanita akibat dipengaruhi hormon estrogen. Hormon estrogen menyebabkan proses lipogenesis dan menghambat lipolisis sehingga mengakibatkan hipertrofi adiposit.<sup>5-7</sup>

Insufisiensi vaskular sebagai konsekuensi dari disfungsi mikrosirkulasi jaringan juga merupakan teori yang populer.<sup>4</sup> Studi menjelaskan bahwa selulit adalah proses degradasi yang dimulai oleh kerusakan pembuluh darah dermal, terutama hilangnya jaringan kapiler.<sup>5</sup> Setelah kapiler rusak mengakibatkan penurunan sintesis protein dan ketidakmampuan untuk memperbaiki kerusakan jaringan sehingga gumpalan protein mengendap di sekitar timbunan lemak dan menyebabkan munculnya kulit jeruk pada saat tes cubit.<sup>5</sup> Stasis vena limfatik bekerja pada retensi air dan adiposa serta dapat mengubah tampilan dermis dan hipodermis (lesi lipodermatosklerosis akibat insufisiensi).<sup>6</sup>

Teori peradangan kronis ini mendukung bahwa selulit adalah proses inflamasi yang mengakibatkan kerusakan

kolagen di dermis sehingga menyebabkan herniasi lemak subkutan.<sup>4</sup> Timbulnya selulit seiring pubertas dan menstruasi telah menyebabkan beberapa peneliti mengevaluasi perubahan hormonal metaloproteinase (MMP) seperti kolagenase (kolagenase-1, MMP-1) tidak hanya memecah kolagen fibrilar yang ada di endometrium, tetapi juga menyebabkan kerusakan kolagen di dermis. Selain itu, gelatinase B dikaitkan dengan masuknya leukosit polimorfonuklear, makrofag dan eosinofil yang juga berkontribusi pada inflamasi.<sup>4</sup>

Makanan sehat yang mengandung lesitin, antioksidan dan asam amino dapat membantu pembentukan kolagen.<sup>6</sup> Uji klinis terkontrol yang memverifikasi efek diet dalam meminimalisasi selulit belum pernah dilakukan. Namun diet ketat rendah kalori, lemak dan karbohidrat dapat menurunkan jaringan adiposa dan memperbaiki selulit. Salah satu teori menjelaskan pengaruh diet pada sirkulasi estrogen dimana banyak susu yang dikonsumsi di Amerika Serikat mengandung estrogen yang masuk melalui makanan yang diberikan kepada sapi. Beberapa lemak seperti *trans fats* cenderung disimpan dan gula (sukrosa) dapat bekerja melalui reseptor insulin pada membran adiposit.<sup>6</sup> Dengan demikian, menjelaskan bahwa pola makan yang buruk dapat menyebabkan penumpukan lemak berlebih, retensi cairan dan tingkat sirkulasi estrogen yang tinggi sehingga dapat mengakibatkan kejadian selulit.<sup>4</sup> Peningkatan lemak retroperitoneal telah diamati pada tikus yang mengalami stres elektrik (neurologis) sehingga menjelaskan hubungan antara lipogenesis, fibrosis retroperitoneal dan stres.<sup>6</sup>

## DIAGNOSIS

Selulit didiagnosis berdasarkan perubahan klinis pada permukaan kulit, tanpa temuan histologis atau laboratorium tertentu.<sup>5</sup> Pada inspeksi atau palpasi dijumpai perubahan pada tampilan permukaan seperti kulit jeruk yang tampak spontan saat kulit dicubit. Lokasi paling sering dijumpai pada permukaan paha dan sisi dalam lutut tetapi juga dapat menyebar ke seluruh hipodermis perut, bokong dan tungkai bawah kadang-kadang di punggung.<sup>5,6,11</sup> Teknik diagnostik lainnya yang dapat digunakan meliputi pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT), ultrasonografi dua dimensi, *computerized tomography magnetic resonance imaging* (CT-MRI) ataupun pemeriksaan histologis.<sup>5</sup> Beberapa skala tingkat keparahan selulit seperti Hexsel *Cellulite Severity Scale* (CSS), *Clinician Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale* (CR-PCSS) dan *Patient Reported Photonumeric Cellulite Severity Scale* (PR-PCSS) telah dikembangkan, tetapi masing-masing memiliki keterbatasan.<sup>1,10,14</sup>

Terdapat 4 stadium pada selulit, yaitu: stadium 0:

permukaan kulit rata pada tes cubit *mattres phenomena* negative, stadium 1: permukaan kulit masih rata pada posisi berdiri dan tidur pada tes cubit keras sudah terlihat *mattress phenomena* (+), stadium 2: permukaan kulit masih rata pada posisi tidur namun terlihat berbenjol pada posisi berdiri, tes cubit pada posisi tidur dan berdiri positif (++), stadium 3: permukaan kulit pada posisi tidur maupun berdiri berbenjol sehingga *mattress phenomena* positif pada posisi tidur dan berdiri. Tes cubit positif jelas (+++).<sup>2,11</sup>

## TATA LAKSANA SELULIT

### Topikal

Penggunaan agen topikal yang dikombinasikan dengan pijatan yang kuat merupakan upaya paling awal untuk mengobati selulit. Tantangan utama dari terapi ini adalah agar bahan aktif mencapai targetnya dalam konsentrasi yang cukup untuk memiliki efek terapeutik.<sup>2,11,12,15</sup>

### Kafein

Merupakan salah satu bahan aktif golongan *methylxanthines* yang sering digunakan sebagai stimulan lipolisis.<sup>2,6,12</sup> Merangsang lipolisis adiposit dengan memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas, serta merangsang reseptor beta adrenergik sehingga meningkatkan mikrosirkulasi dan metabolisme lemak. Kafein merupakan zat yang membatasi transformasi preadiposit menjadi adiposit. Kafein 5% dalam bentuk krim yang dioleskan selama 3 minggu pada area selulit disertai pemijatan untuk memperbaiki aliran darah dan absorpsi krim dapat menurunkan lemak adiposit sebanyak 15%.<sup>8,11,12</sup>

### Retinoid

Mengurangi selulit dengan meningkatkan ketebalan dermal, meningkatkan angiogenesis, mensintesis komponen jaringan ikat baru dan meningkatkan jumlah fibroblas aktif sehingga dapat memperbaiki tekstur permukaan kulit.<sup>2,10</sup> Retinoid topikal misalnya retinol 0,3% dioleskan 2x sehari selama 6 bulan. Jumlah yang dioleskan 3 mg/cm<sup>2</sup> dan akan diserap baik bila disertai pemijatan.<sup>8,11</sup>

Kosmetik topikal yang mengandung bahan aktif seperti *horse chestnut*, *pilosella*, *butcher's broom*, *ivy*, *ginkgo biloba*, *visnaga vera* dan ekstrak *coleus* seperti *Garcinia cambogia* ataupun kombinasi retinol, xantin dan vitamin C dan E (*Cellurase® Renewal Cream*) juga digunakan sebagai stimulan lipolisis yang dapat

mengurangi tanda-tanda eksternal selulit.<sup>6,8,10,15</sup> *Medium-deep chemical peel* dengan Jessner + resorsinol 53% + asam glikolat 10% mempunyai efek pengelupasan mencapai dermis retikularis dan efek yang berguna untuk terapi selulit.<sup>8</sup> Sebuah tinjauan uji klinis dengan total lebih dari 600 pasien yang berpartisipasi telah dipublikasikan, tentang pengobatan selulit dengan formulasi topikal. Terdapat bukti bahwa pengobatan topikal memiliki efek positif yang potensial pada penampilan selulit dengan *Level of evidence* 2b.<sup>10</sup>

## Perangkat berbasis energi

### Radio Frekuensi (RF)

Perangkat RF merupakan lipolisis termal yang diperoleh dengan getaran molekuler yang mirip dengan efek gelombang mikro, yaitu mengirimkan energi termal ke kulit / subkutan melalui elektroda. Dengan meningkatkan suhu jaringan di area target, denaturasi kolagen, *remodelling* dan neokolagenesis dirangsang, dan juga memicu lipolisis. Efek terbaik terapi RF ditunjukkan pada kulit kendur sebagai lipolisis.<sup>2,6,12,16</sup> Studi yang menggunakan perangkat RF (*Venus Legacy*) untuk mengevaluasi efikasinya dalam mengobati selulit perut pada 25 wanita dewasa yang menjalani delapan kali perawatan mingguan. Penurunan ketebalan subkutan di bidang aksial dan sagital perut diamati pada 1 minggu setelah pengobatan dimulai, dan penilaian pada 1, 4, dan 12 minggu setelah akhir pengobatan menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam penampilan selulit. Tidak ada efek samping yang dilaporkan, dan pengobatan tersebut dapat ditoleransi dengan baik dengan *level of evidence* 4.<sup>10,17</sup>

### Infrared Lipolysis

Beberapa perangkat baru-baru ini telah dikembangkan dengan menggunakan cahaya *infrared* dalam kisaran 700–1800 nm.<sup>2,6</sup> Sebagian besar bekerja langsung pada kolagen dan kulit yang kendur (seperti *Titan™ Cutera®*, *StarLux™ Palomar®*). Perangkat *VelaSmooth™*, yang menggabungkan *probe* RF bipolar dengan dioda pemancar cahaya *infrared* dan sistem pijat bergulir mekanis. Kombinasi dari ketiga sistem ini dalam satu perangkat bekerja pada dua dari tiga komponen selulit, retensi air dan fibrosis dan dapat memperbaiki penampilan kulit jeruk pada selulit dengan *level of evidence* 2b.<sup>10,16</sup>

### Low Level Laser Therapy (LLLT)

Merupakan prosedur yang berdiri sendiri menggunakan dioda 532 nm hijau untuk memperbaiki

tampilan selulit di paha dan bokong.<sup>12,18</sup> Dalam studi tersamar ganda, 55 subjek (88%) dalam kelompok LLLT mencapai penurunan satu tahap atau lebih pada tiga subjek (8,82%) dengan skala penilaian Nurnberger-Muller dibandingkan kelompok yang diobati dengan plasebo.<sup>18</sup> Satu studi bersifat acak, tersamar tunggal menggunakan perangkat LLLT yang menggunakan panjang gelombang 532 nm, menunjukkan peningkatan selulit yang signifikan dan pengurangan lingkaran dalam kelompok yang diobati dengan *level of evidence* 2b.<sup>10</sup>

### Perangkat laser dan cahaya

Teknologi untuk mengirimkan energi laser ke dalam struktur anatomi yang ditargetkan yang mendasari selulit dimana *thermal sensing canula* diintegrasikan dengan sistem penghantaran energi laser untuk mendistribusikan energi secara aman dan merata. Hanya dengan satu jenis terapi didapatkan perbaikan klinis selulit, kepuasan subjek yang tinggi dan efek samping yang minimal. Perangkat akan memancarkan energi ke dermis / subkutane tergantung pada panjang gelombang yang digunakan, sehingga dengan memanaskan jaringan lokal dapat menstimulasi *remodelling* kolagen, meningkatkan mikrosirkulasi dan dapat memperbaiki tampilan selulit.<sup>10</sup> Penelitian oleh Barri *et al*, dengan menggunakan minimal invasif laser Nd: YAG 1440-nm (*Cellulaze*) pada selulit terbukti aman dan dapat mempertahankan efektifitasnya setidaknya 1 tahun pasca perawatan dengan *level of evidence* 2.<sup>19</sup>

### Terapi injeksi / Mesotherapy

Diantara prosedur minimal invasif untuk selulit, terdapat beberapa obat-obatan yang dapat menstimulasi lipolisis seperti *phosphatidylcholine* (PPC), agen biologis aktif dan *dermal filler* juga telah digunakan untuk mengobati selulit, dengan hasil yang menjanjikan.<sup>2,6</sup> *Phosphatidylcholine* (PPC) telah dilaporkan efikasinya sebagai obat lipolisis pada timbunan lemak lokal. Namun publikasi lain melaporkan potensi efek samping jangka panjang terkait efek deterjennya pada kombinasi dengan *deoxycholate* yang dapat menyebabkan risiko pada otot. *Phosphatidylcholine* merangsang produksi P-selektin oleh trombosit sehingga dapat meningkatkan risiko trombosis vena. Namun injeksi PPC merupakan teknik yang telah banyak digunakan dan pilihan menarik untuk ditawarkan kepada pasien dalam praktik umum.<sup>6,20</sup>

*Collagenase Clostridium Histolyticum* (CCH) merupakan enzim kolagenase yang diisolasi dan dimurnikan dari fermentasi *Clostridium Histolyticum* digunakan dalam uji klinis untuk pengobatan selulit.<sup>2,12</sup> Pada sebuah studi acak, tersamar ganda, wanita dengan selulit sedang atau berat pada bokong atau paha

posterolateral, menerima hingga 3 sesi pengobatan (hari ke-1, ke-22, dan ke-43), dengan CCH subkutane 0,84 mg atau injeksi plasebo. *Collagenase Clostridium Histolyticum* secara signifikan meningkatkan penampilan selulit dibandingkan dengan plasebo, namun evaluasi lebih lanjut CCH untuk selulit diperlukan, dimana CCH ini masih dalam uji klinis tahap 2a.<sup>2,10,12,14</sup>

*Dermal filler* merupakan pilihan terbaru lainnya untuk mengobati selulit adalah injeksi *dermal filler* generasi baru seperti *calcium hydroxyapatite* (CaHa) dan mikrosfer *poli-l-lactic acid*.<sup>2</sup> *Filler* ini telah digunakan untuk menghaluskan kulit yang ireguler disebabkan selulit. Sebuah studi mengevaluasi efek dari *ultrasound microfocused* dengan visualisasi (*Ultherapy*) yang dikombinasi dengan *calcium hydroxyapatite* encer (CaHA; *Radiesse*) pada penampilan selulit pada 20 wanita. Hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan *baseline* untuk setiap item pada skala keparahan selulit. Kedua prosedur tersebut dapat ditoleransi dengan baik dan kepuasan subjek tinggi namun *level of evidence* belum didapatkan.<sup>2,21</sup>

### Subsisi

Subsisi manual telah dievaluasi untuk pengobatan selulit tingkat tinggi seperti stadium dua dan tiga, di mana lesi terlihat ketika pasien dalam posisi berdiri dan dengan otot gluteus yang rileks.<sup>22,23</sup> Selama prosedur ini diberikan anestesi topikal, lalu jarum (18 G) dimasukkan ke bawah kulit dengan teknik *fanning* dilakukan untuk melepaskan septa fibrosa sehingga mengurangi traksi pada kulit.<sup>5</sup> Kelemahan utama tindakan subsisi adalah efek sampingnya seperti edema, nyeri, hematoma dan dikaitkan dengan memar substansial serta pigmentasi hemosiderin yang memerlukan waktu beberapa bulan untuk sembuh.<sup>4,6,12,22,23</sup>

Studi terbaru, sistem *Tissue Stabilized-Guided Subsicion* (TS-GS) dan *Cellfina* (Merz North America, Inc, Raleigh, NC) telah dikembangkan dan disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) untuk perbaikan selulit di daerah bokong dan paha wanita dewasa. Keunggulan dibandingkan subsisi manual adalah kontrol yang tepat untuk kedalaman dan area jaringan (septum fibrosa) dan desain unik yang dibantu vakum. *Cellfina* telah ditunjukkan dalam berbagai studi klinis untuk memperbaiki selulit dengan hasil yang bertahan selama lebih dari 3 tahun dengan *level of evidence* 4.<sup>10,22,23</sup>

Laser subsisi (*Cellulaze*®) merupakan alternatif untuk memperbaiki selulit dengan menggunakan sebuah kamera kecil yang dimasukkan ke dalam kulit dan memungkinkan laser untuk memotong pita serat pada

selulit mirip dengan yang dilakukan oleh jarum atau pisau bedah.<sup>19,24</sup> Perawatan ini dapat memberikan hasil yang signifikan setelah satu sesi, namun dibutuhkan waktu hingga enam bulan untuk melihat hasil yang optimal.<sup>24</sup>

### **Cryolipolysis**

Merupakan metode non-invasif yang digunakan untuk mengurangi adiposit subkutan lokal tanpa melukai jaringan disekitarnya dan tanpa efek pada kadar lipid atau fungsi hati dalam darah.<sup>25</sup> Studi oleh Feraro *et al*, pada 50 wanita menggunakan *Ice-shock lipolysis* yaitu kombinasi gelombang akustik dan *cryolipolysis* menunjukkan penurunan rata-rata pada ketebalan lemak, Lingkar tubuh disertai dengan peningkatan signifikan dalam mikrosirkulasi. *Ice-shock lipolysis* menyebabkan pembentukan kembali serat kolagen dan memperbaiki tampilan kulit jeruk yang khas dari selulit.<sup>6,25,26</sup> Merupakan alternatif ideal untuk sedot lemak bagi pasien yang hanya membutuhkan perbaikan selulit dan memiliki jaringan adiposa dalam jumlah kecil atau sedang.<sup>25-27</sup>

Efikasi jangka panjang dari *cryolipolysis* belum banyak dievaluasi. Terdapat studi kasus kecil pada dua subjek yang diterapi dengan *cryolipolysis* dan diikuti secara fotografis hingga 5 tahun paska prosedur. Dalam studi ini pengurangan lemak terbukti tahan lama meskipun terjadi fluktuasi berat badan dan tidak terdapat bukti bahwa lemak dapat beregenerasi kembali.<sup>25,28</sup> Berdasarkan penelitian *cryolipolysis* memiliki *level of evidence* 4.<sup>27</sup>

### **Tindakan bedah**

Tindakan bedah dapat mengangkat atau merusak jaringan adiposa, mempertebal lapisan kulit, memutuskan pita jaringan fibrosa / septa, dan atau menghaluskan *dermis-hypodermis interface* untuk mengurangi *dimple*. Namun pengobatan ini dapat meningkatkan tampilan selulit karena terjadinya peningkatan inflamasi lokal dan aktivasi *remodeling* fibroblas.<sup>14</sup> Tindakan

bedah digunakan untuk memperbaiki lekukan dan meningkatkan kualitas kulit, yang memiliki manfaat tambahan dibandingkan dengan subsisi. Berdasarkan penelitian yang sudah ada teknik bedah memiliki *level of evidence* 4.<sup>29</sup>

### **Diet anti-selulit**

Diet selulit dengan mengurangi jumlah asam lemak jenuh, trigliserida dan sukrosa dalam makanan terjadi karena gangguan pengambilan glukosa oleh adiposit diatur hormon insulin yang berperan dalam lipogenesis. Selain itu, dianjurkan mengkonsumsi antioksidan (vitamin E dan C, beta-karoten, zink dan selenium), makanan tinggi serat, dan diet tinggi protein untuk menjaga kekencangan otot.<sup>6,8,11</sup> Flavonoid, polifenol dan derivat *grapeseed* dapat meningkatkan kerja drainase, sedangkan bawang putih, bawang merah dan jeruk bali dapat meningkatkan aliran darah.<sup>7,11,15</sup>

Formulasi campuran dari ekstrak tumbuhan seperti ekstrak biji anggur (*vitis vinifera*), *ginkgo biloba*, *asiatic centella*, *mellilotus (mellilotus officinalis)*, *fucus (fucus vesiculosus)*, minyak ikan dan minyak borage (*cellasenea* dan *medestea*) yang diberikan secara oral terbukti efektif sehingga dapat memperbaiki tanda dan gejala klinis yang terkait dengan kondisi ini dengan *level of evidence* 2b.<sup>10-12</sup>

### **PENUTUP**

Selulit bukanlah penyakit, namun dianggap sebagai disfungsi kronis yang menyebabkan masalah estetik yang khas dan lebih sering pada perempuan. Telah diuraikan mengenai beberapa teori patogenesis selulit yang hingga saat ini masih kontroversial dan dipengaruhi oleh multifaktorial. Pemahaman yang lebih baik dari patogenesis selulit diharapkan dapat menjadi dasar penatalaksanaan selulit yang lebih optimal. Tata laksana selulit masih menjadi tantangan, membutuhkan waktu jangka panjang, dan keseimbangan dari faktor-faktor yang mempengaruhi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Young VL, DiBernardo BE. Comparison of cellulite severity scales and imaging methods. *Aesthet Surg J.* 2021;41(6):NP521–37.
2. Sadick N. Treatment for cellulite. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(1):68–72.
3. de Godoy JMP, de Godoy ACP, Godoy M de FG. Considering the hypothesis of the pathophysiology of cellulite in its treatment. *Dermatol Reports.* 2017;9(2):7352.
4. Draelos ZD. Cellulite Pathophysiology. In: Mitchel P. Goldman DH, editor. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment (Basic and Clinical Dermatology Book)*. London, England: CRC Press; 2019. p. 24–6.
5. Hexsel D GMP, editor. Definition, Clinical Aspects, Classifications, and Diagnostic Techniques. In: *Pathophysiology and Treatment 2nd Edition (Basic and Clinical Dermatology)*. London, England: CRC Press; 2019. p. 14–21.
6. Blanchemaison P, Frucot J. 48. Cellulite and non-surgical fat destruction. In: *Cosmetic Medicine and Surgery*. Taylor & Francis Group, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742: CRC Press; 2016. p. 525–36.
7. Kang S. Cellulite Removal: Noninvasive Body Contouring. In: SEWON KANG, MD, MPH MASAYUKI AMAGAI, MD, PhD ANNA L. BRUCKNER, MD, MSCS ALEXANDER H. ENK, MD DAVID J. MARGOLIS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York : McGraw-Hill Education; 2019. p. 3865–9.
8. Harris B. selulit. *Ibnu Sina Biomedika.* 2018;2(1):104–15.
9. Conti G, Zingaretti N, Amuso D, Dai Prè E, Brandi J, Cecconi D, et al. Proteomic and ultrastructural analysis of cellulite-new findings on an old topic. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2077.
10. Luebberding S, Krueger N, Sadick NS. Cellulite: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(4):243–56.
11. Widaty S. Deposit Lemak dan Selulit. In: Sandra Widaty,Hardyanto Soebono, Hanny Nilasari, Yulianto Listiawan, Agnes Sri Siswati, Danang Triwahyudi, Cita Rosita, Reti Hindritiani, Satya Wydya Yenny, editor. *Deposit Lemak dan Selulit Panduan praktik klinis. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI)*; 2017. p. 263–5.
12. Bass LS, Kaminer MS. Insights into the pathophysiology of cellulite: A review. *Dermatol Surg.* 2020;46 Suppl 1(1):S77–85.
13. Christina Rudolph, B.A. Casey Hladik, B.A. Hassan Hamade Konstantin Frank, M.D. Michael S. Kaminer, M.D. Doris Hexsel, M.D. Robert H. Gotkin, M.D. Neil S. Sadick, M.D. Jeremy B. Green, M.D. Sebastian Cotofana. Structural Gender Dimorphism and the Biomechanics of the Gluteal Subcutaneous Tissue: Implications for the Pathophysiology of Cellulite. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2019;143(4):1077–86.
14. Sadick NS, Goldman MP, Liu G, Shusterman NH, McLane MP, Hurley D, et al. Collagenase *Clostridium histolyticum* for the treatment of edematous fibrosclerotic panniculopathy (cellulite): A randomized trial. *Dermatol Surg.* 2019;45(8):1047–56.
15. Christensen MS. A successful topical therapy for cellulite. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6(4):349–53.
16. Krueger N, Sadick NS. New-generation radiofrequency technology. *Cutis.* 2013;91(1):39–46.
17. Wanitphakdeedecha R, Sathaworawong A, Manuskiatti W, Sadick NS. Efficacy of multipolar radiofrequency with pulsed magnetic field therapy for the treatment of abdominal cellulite. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(4):205–9.
18. Jackson RF, Roche GC, Shanks SC. A double-blind, placebo-controlled randomized trial evaluating the ability of low-level laser therapy to improve the appearance of cellulite. *Lasers Surg Med.* 2013;45(3).
19. DiBernardo BE, Sasaki GH, Katz BE, Hunstad JP, Petti C, Burns AJ. A multicenter study for cellulite treatment using a 1440-nm Nd:YAG wavelength laser with side-firing fiber. *Aesthet Surg J.* 2016;36(3):335–43.
20. Rotunda AM. Injectable treatments for fat and cellulite. *Fat Removal.* 2015;37–58:4.
21. Casabona G, Pereira G. Microfocused ultrasound with visualization and calcium hydroxylapatite for improving skin laxity and cellulite appearance. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(7):e1388.
22. Hexsel D, Rosemarie M, and Mariana Soirefmann. Subcision; Cellulite Pathophysiology. In: Mitchel P. Goldman DH, editor. *Pathophysiology and Treatment, 2nd Edition (Basic and Clinical Dermatology)*. London, England: CRC Press; 2019. p. 174–9.
23. A multicenter pivotal study to evaluate tissue stabilized guided subcision using the Cellfina device for the treatment of cellulite with 3year follow-up. *Dermatol Surg.* 2017;43(10).
24. Brian JS, Jonathan K, Vidhi VS, Reduction KNF, Cellulite. *Beautiful Skin: A Dermatologist's Guide to a Younger Looking You.* Vol. 15. 2017. p. 124–135.
25. Putra IB, Jusuf NK, Dewi NK. Utilisation of Cryolipolysis among Asians: A Review on Efficacy and Safety. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(9).
26. Ferraro GA, De Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea F. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthet Plast Surg.* 2012;36(3).
27. Nassab R. The Evidence Behind Noninvasive Body Contouring Devices. *Aesthet Surg J.* 2015;35(3):279–293.
28. Krueger N, Mai SV, Luebberding S, Sadick NS. Cryolipolysis for noninvasive body contouring: clinical efficacy and patient satisfaction. *Clin, Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7):201–205.
29. Uebel CO, Piccinini PS, Martinelli A, Aguiar DF, Ramos RFM. Cellulite: A surgical treatment approach. *Aesthet Surg J.* 2018;38(10).

### DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA NEVUS HORI

Sarah Diba\*, Cayadi Sidarta Antonius, Yuli Kurniawati, Soenarto Kartowigno, Susanti Budiamal

Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi  
FK Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

#### ABSTRAK

Nevus Hori (NH) merupakan hiper melanosis dermal didapat yang ditandai dengan bercak coklat keabuan. Nevus hori bermanifestasi terutama di daerah fasial seperti zigomatikum, dahi, pelipis, kelopak mata, dan pangkal hidung, serta di ekstra fasial. Nevus hori memengaruhi kualitas hidup penderitanya karena dapat mengganggu penampilan. Awitan NH bervariasi, dapat terjadi antara usia 12–72 tahun. Genetik memegang peran penting dalam patofisiologi NH. Beberapa faktor pencetus yang telah diidentifikasi terkait NH antara lain, inflamasi, radiasi ultraviolet, kehamilan, kontrasepsi, dan kosmetik. Manifestasi klinis NH sering menyerupai kelainan hiperpigmentasi dermal lain seperti melasma, nevus Ota, dan melanosis Riehl, sehingga masih sering terjadi kesalahan diagnosis. Penegakan diagnosis dilakukan dengan mempertimbangkan manifestasi klinis pasien. Pemeriksaan penunjang tidak rutin dilakukan pada kasus NH. Bila diperlukan, pemeriksaan baku emas berupa pemeriksaan histopatologi dapat dilakukan. Tata laksana NH memiliki tantangan tersendiri. Tata laksana NH yang utama adalah menghindari tersediri. Tata laksana definitif untuk kasus NH dilakukan dengan terapi kombinasi, baik terapi farmakologis dan non-farmakologis. Pilihan terapi yang dapat digunakan adalah terapi topikal, dan tindakan invasif seperti dermabrasi, krioterapi dan laser.

**Kata kunci :** Nevus Hori, acquired bilateral nevus of Ota like macules, acquired circumscribed dermal melanosis, diagnosis, tata laksana

### DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HORI'S NEVUS

#### ABSTRACT

Hori's nevus (HN) is an acquired dermal hypermelanosis characterized by gray-brown patches. NH manifests mainly in facial areas such as the zygomatic, forehead, temples, eyelids, and nose, but can also be extrafacial. NH affects patients' quality of life because it can influence their appearance. The onset of NH varies and can occur between the ages of 12-72 years. Genetics plays an essential role in the pathophysiology of NH. Several precipitating factors that have been identified related to NH include inflammation, ultraviolet radiation, pregnancy, contraception, and cosmetics. The clinical manifestations of NH often resemble other dermal hyperpigmentation disorders, such as melasma, nevus of Ota, and Riehl's melanosis. Thus misdiagnosis is still common. Diagnosis is made based on the clinical manifestations of the patient. Laboratory examinations are not routinely performed in cases of NH. If necessary, the histopathological examination can be performed as the gold standard. NH management has its challenges. The central management of NH is to avoid the precipitating factors. Definitive management for NH cases is done by combining pharmacological and non-pharmacological therapy. Treatment options that can be used are topicals and procedures such as dermabrasion, cryotherapy, and laser.

**Key word:** Hori's nevus, acquired bilateral nevus of Ota like macules, acquired circumscribed melanocytoses, diagnosis, management

---

#### Korespondensi:

Alamat Institusi: Jl. Jend. Sudirman No.  
KM. 3.5 RW 05  
Telepon Institusi: 0711314712  
Email: sarah\_diba\_dr@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Nevus Hori (NH) atau *acquired bilateral nevus of Ota-like macules* (ABNOM) atau *nevus fusco-caeruleus zygomaticus* atau *acquired circumscribed dermal facial melanocytoses* merupakan salah satu hiper melanosis dermal didapat yang ditandai bercak coklat keabuan terutama di wajah. Nevus Hori pertama kali dilaporkan oleh Hori tahun 1984 sebagai ABNOM.<sup>1</sup>

Prevalensi NH bervariasi dari berbagai populasi atau ras. Nevus Hori banyak ditemukan pada negara Asia Timur, terdiri dari Cina, Korea, dan Jepang. Di Cina kisaran 2,5% dari total populasi terdapat NH. Awitan NH terjadi antara usia setelah usia 15 tahun, dengan rerata pada usia 35,4 tahun. Perbandingan laki-laki dan perempuan NH adalah 1:12,8.<sup>1,2</sup> bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM Data epidemiologi NH di Indonesia masih terbatas, sedangkan data di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSUP MH), tahun 2018-2020 belum terdapat NH.

Manifestasi klinis NH sering menyerupai dengan kelainan hiperpigmentasi lain seperti melasma, nevus Ota, dan Riels melanosis.<sup>1,2</sup> Kesalahan diagnosis pada NH yang didiagnosis sebagai melasma sebesar 14% terutama diperkirakan karena terdapat kemiripan klinikopatologis antara NH dan melasma terutama jika gambaran klinis lesi berwarna kecoklatan.<sup>1,2</sup> Pada hasil pemeriksaan histopatologik, NH sulit dibedakan dengan nevus Ota<sup>3</sup>, namun pemeriksaan dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis hiperpigmentasi lainnya.<sup>4</sup>

Tinjauan pustaka ini akan membahas etiopatogenesis, manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, diagnosis, diagnosis banding, tata laksana, komplikasi, dan prognosis NH. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini untuk lebih memahami NH, sehingga dapat dilakukan diagnosis dan tata laksana lebih tepat dan adekuat.

## ETIOPATOGENESIS

Faktor genetik berperan dalam kejadian HN. Pasien dengan riwayat keluarga tingkat pertama (orangtua) dan kedua memiliki faktor risiko NH.<sup>2</sup> bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM) Salah satu bukti faktor genetik juga berperan pada patogenesis NH adalah insiden lebih tinggi di antara populasi Asia, dan perempuan, serta terjadi dalam tingkat keluarga.

Usia awitan NH bervariasi, hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain pajanan sinar UV. Penelitian retrospektif Zhong dkk. melaporkan kota Shanghai memiliki rerata usia pasien ketika timbulnya NH adalah 27,2, tahun, di Guangzhou, Cina terdapat rerata usia mulai timbulnya NH ketika usia 17-18 tahun, dan di Korea Selatan terdapat rerata usia awitan NH 31,5 hingga 33,1. Perbedaan awitan pada ketiga kota ini dikarenakan

index UV yang berbeda, semakin tinggi index UV, semakin cepat awitan NH.<sup>5</sup>

Beberapa faktor pencetus yang telah diidentifikasi terkait dengan terbentuknya NH antara lain, inflamasi, radiasi ultraviolet (UV), dan stimulasi hormonal.<sup>2</sup> bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM) Terdapat penelitian tahun 2017 yang menyatakan pajanan radiasi layar komputer selama lebih dari 6 jam per hari dapat mencetuskan NH. Selain itu penelitian tersebut juga menyatakan stimulasi hormonal seperti penggunaan kontrasepsi oral dan kehamilan, penggunaan kosmetik dan kulit sensitif berpotensi sebagai pencetus NH.<sup>2</sup>

Patogenesis NH belum sepenuhnya dipahami, namun terdapat beberapa hipotesis yang diduga berperan dalam patogenesis NH, yaitu migrasi melanosit epidermal dari lapisan basal epidermis ke dermis ("*dropping off*"), reaktivasi *resting* melanosit imatur di dermal, migrasi melanosit dari bulbus rambut, dan manifestasi dari melanosit laten di dermal.<sup>1</sup>

Pigmentasi dermis seperti NH dapat terjadi akibat migrasi melanosit ke dermis. Migrasi melanosit dari epidermis ke dermis melalui melanofag. Pada kondisi fisiologis, membran basalis tidak dapat dilewati oleh benda asing dan berfungsi sebagai penyokong epidermis. Pada kondisi patologis seperti inflamasi, terjadi kerusakan dan gangguan fungsi fisiologis tersebut sehingga menyebabkan melanosom "*dropping off*" ke dermis dan menetap sehingga mencetuskan bercak coklat keabuan.<sup>6</sup>

Secara fisiologis saat embriogenik terjadi perpindahan melanosit dari *neural crest* menuju epidermis. Pada kondisi tertentu melanosit tidak menuju ke epidermis, tetapi ke dermis dan tersimpan sehingga laten di dermis yang menyebabkan terbentuk *resting* melanosit.<sup>7</sup> *Resting* melanosit dapat diaktivasi karena fluktuasi hormonal saat kehamilan, sinar UV yang dapat menyebabkan inflamasi dermis, atrofi atau penuaan sehingga terjadi degenerasi epidermis, dan dermis. Penelitian di Jepang menyatakan bahwa inflamasi kronik seperti dermatitis atopik parah diduga dapat memicu NH.<sup>8</sup>

Pemeriksaan analisis imunohistokimia pada dermis pasien NH didapatkan hasil peningkatan *stem cell factor* (SCF) dan *c-kit*.<sup>7</sup> *Stem cell factor* adalah sitokin parakrin yang diproduksi oleh fibroblas, keratinosit, dan sel endotel. *C-Kit* adalah reseptor tirosin kinase yang diekspresi pada melanosit. *Stem cell factor* dan reseptor *c-kit* berperan menstimulasi sel *mast*, dan melanogenesis. Pengikatan SCF ke *c-kit* merangsang tirosin kinase untuk transmisi sinyal pada melanogenesis. Beberapa penelitian bahkan membuktikan peningkatan ekspresi SCF yang diamati setelah pajanan sinar UV, terutama UVB pada keratinosit dan fibroblas yang berpengaruh pada melanogenesis NH.<sup>9</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi lesi NH dapat ditemukan di wajah dan ekstrasfasial. Predileksi fasial antara lain terdapat di zigomatikum, dahi, pelipis, kelopak mata dan pangkal hidung.<sup>1,2</sup> bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM) Pada awal bercak kehitaman muncul pada area zigomatikum. Usia pasien yang lebih tua memiliki insiden keterlibatan ekstra zigomatikum lebih tinggi.<sup>5</sup> Jumlah area yang muncul NH berkorelasi positif dengan usia, tetapi usia awitan tidak memengaruhi area yang terkena.<sup>5</sup>

Lesi NH dapat muncul di ekstra fasial seperti di mukosa dan ekstremitas. Laporan kasus Bath, dkk melaporkan kelainan hiperpigmentasi mukosa palatum dan sklera kedua mata yang diagnosis sebagai NH dengan alasan pada pemeriksaan histopatologik didapat melanosit pada perivaskular, hiperpigmentasi tidak sejak lahir, dan lokasi pada regio zigomatikum.<sup>4</sup> *Acquired dermal melanocytosis* (ADM) juga disebut sebagai NH ekstra fasial. Lasi ekstra fasial biasanya unilateral, serta sering ditemukan pada ekstremitas atas, namun dapat juga muncul di dada dan ekstremitas bawah tetapi jarang.<sup>10</sup>

Karakteristik lesi NH bervariasi, yaitu berupa makula biru kecoklatan dan keabuan berkelompok, berukuran 3-4 mm, batas tegas dengan berbetuk bulat, oval. Pola lesi dapat berupa *speckled*, *patchy*, dan *band-like*. (**Gambar 1 dan 2**).<sup>2,11</sup> Progresivitas NH dapat dinilai melalui warna lesi, semakin gelap lesi maka kelainan sudah lebih lama dan sebaliknya.<sup>5</sup> Awal munculnya NH berupa makula coklat dan kelamaan menjadi *bluish-gray* difus.<sup>4</sup>

## PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang tidak rutin dilakukan pada NH, namun dapat dilakukan pada kasus yang meragukan. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain dermoskopi, histopatologi, dan *confocal laser scanning microscopy* (CLSM). Baku emas untuk diagnosis adalah pemeriksaan histopatologi, namun dapat meninggalkan skar.<sup>3</sup>

Hasil pemeriksaan histopatologi dari biopsi kulit lesi NH didapatkan pigmen dendritik melanosit di bagian superfisial dan tengah dermis (**Gambar 3**), dan melanosit tersebar di daerah perivaskular.<sup>13</sup> Pulasan Fontana-Masson pada NH didapatkan pigmen pada dermis dan melanin



**Gambar 1.** Manifestasi klinis NH makula hiperpigmentasi pada zigomatikum<sup>12</sup>



**Gambar 2.** Manifestasi klinis NH berupa makula hiperpigmentasi bilateral, diskret (panah) terletak di daerah malar dan pipi.<sup>11</sup>

yang terdiri dari sel DOPA. Hasil pemeriksaan dengan mikroskop elektron menunjukkan dominasi melanosom stadium IV dan dendrit melanosit yang mengelilingi serat elastin.<sup>14</sup> Long dkk. menemukan bahwa pada pemeriksaan histopatologik semakin dipiper warna lesi NH, terdapat lebih banyak jumlah melanosit dan sel mononuklear yang berdekatan dengan perivaskuler di atas dermis. Hasil penelitian ini didapatkan 50% lesi NH terdapat epidermal hiperpigmentasi. Penelitian Momosawa menduga bahwa hiperpigmentasi epidermal NH terutama disebabkan oleh produksi melanin yang abnormal oleh melanosit seperti melasma. Penelitian ini menghipotesiskan bahwa bahwa reaksi inflamasi mungkin telah memulai aktivasi melanosit dermal, namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mekanisme tersebut.<sup>15</sup>

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan dermoskopi dan *confocal laser scanning microscopy* (CLSM). Hasil pemeriksaan dermoskopi NH berupa pola distribusi pigmen tidak merata di area sekitar folikel rambut tanpa pola yang khas.<sup>5</sup> Pada pemeriksaan CLSM pada NH didapati hasil kandungan pigmen pada lapisan basal epidermis normal, sedangkan pada superfisial dan tengah dermis tampak *cord like* atau dendritik melanosit terdapat diantara serat kolagen.<sup>3</sup>

## DIAGNOSIS DAN DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis NH yang khas dapat ditegakkan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik.<sup>12</sup> Pada anamnesis yang harus ditanyakan, antara lain awitan muncul bercak coklat keabuan di wajah, durasi, jenis tipe kulit, warna bercak pada awal muncul, area pertama kali muncul, faktor pencetus, riwayat keluarga, dan terapi yang sudah diberikan.<sup>12</sup>

Diagnosis banding NH terdiri dari Riehl's melanosis, hiperpigmentasi pasca inflamasi, nevus Ota, melasma, dan okronosis eksogenus. (**Tabel 1**)<sup>1,16</sup>

## TATA LAKSANA

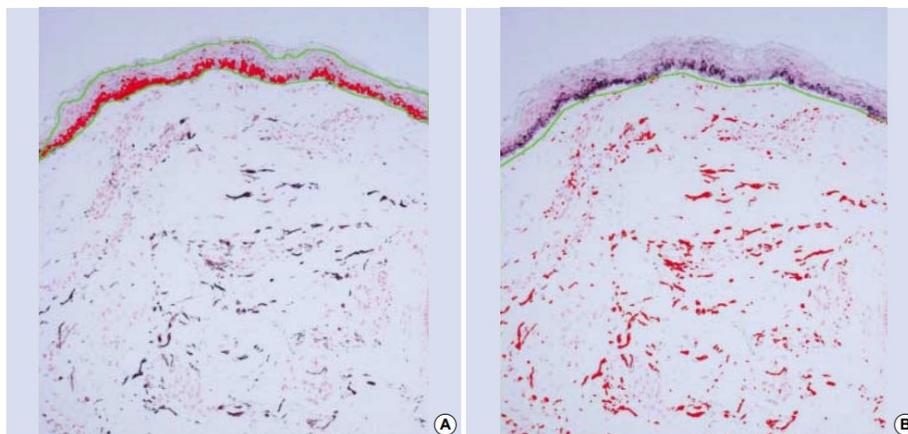
Tata laksana NH masih menjadi tantangan, karena MH memiliki manifestasi klinis sama dengan hiperpigmentasi pasca inflamasi akibat laser. Penatalaksanaan NH dapat dilakukan secara farmakologis dan non farmakologis. Berbagai modalitas tatalaksana NH, yaitu terapi topikal, dermabrasi, krioterapi, dan laser.<sup>11</sup> Secara umum, tata laksana pertama adalah mengilangkan faktor pencetus NH dengan penggunaan tabir surya penting.<sup>5</sup> Penggunaan tabir surya yang disarankan adalah tabir surya inorganik, spektrum luas, fotostabil, *water resistant*, tidak iritatif, tidak komedogenik dan bertoksisitas rendah dengan minimal SPF 30 dan UVAPF minimal PA+++.<sup>17</sup>

## Terapi Topikal

Hale dkk. melaporkan pasien NH yang diterapi topikal menggunakan hidrokuonin dan tretinoin. Laporan kasus ini melaporkan hasil yang kurang baik pada terapi topikal untuk HN, sehingga disarankan terapi laser.<sup>18</sup> Salah satu terapi topikal yang sedang dikembangkan adalah modulator reseptor hormon yang selektif. Long dkk. menunjukkan peranan mekanisme aksi reseptor androgen terhadap patogenesis NH, sehingga memungkinkan untuk mencari modalitas terapi topikal yang baru, seperti terapi topikal yang memodulasi reseptor androgen selektif. Namun hal tersebut masih diperlukan penelitian lebih lanjut.<sup>15</sup>

## Dermabrasi

Dermabrasi adalah prosedur pembedahan untuk menghilangkan atau mengabrasi seluruh lapisan epidermis dan dermis atas secara terkontrol dengan kedalaman tertentu. Dermabrasi menyebabkan abrasi untuk menghilangkan epidermis dan dermis superfisial



**Gambar 3.** Gambaran histopatologik NH. (A) bintik merah menunjukkan pigmen melanin di epidermis dan (B) bintik merah menunjukkan pigmen melanin di dermis.<sup>13</sup>

Tabel 1. Diagnosis banding NH<sup>1,16</sup>

Penyakit	Riels's melanosis	Hiperpigmentasi pasca inflamasi	Nevus ota	Melasma	Ochronosis eksogenus
Usia	Usia pertengahan	Semua usia	Sejak lahir	Usia pertengahan	Usia >50 tahun
Jenis kelamin	P>L*	P=L*	P=L*	P>L*	P>L*
Etiologi	Kontak dermatitis dan fotokontak	Alergi, infeksi, trauma	Genetik	Pajanan sinar matahari, hormonal	Pajanan sinar matahari, penggunaan jangka panjang hidrokuinon
Manifestasi klinis	Bercak kecoklatan pada pipi dan dahi, jika berat hingga warna kehitaman	Hipermelanosis berdasarkan lokasi terkena. Lesi warna coklat kehitaman	Pigmentasi pada kulit wajah, mukosa seperti wajah dan oral	Bercak kecoklatan pada pipi dan dahi. Terdapat tipe epidermal dan dermal	Hiperpigmentasi pada area terpapar cahaya terutama area zigomatikum, berwarna abu kecoklatan atau biru kehitaman
Histopatologi	Degenerasi basal sel liquefaksi. Bagian atas dermis terdapat infiltrat limfohistiositik.	Epidermal : peningkatan pigmen melanin di lapisan sel basal. Dermis : dermis atas, dengan inkontinensia pigmen karena peningkatan jumlah melanofag di dermis papiler	Melanosit distribusi secara difus ke seluruh dermis papilar dan retikular	Penumpukan melanin pada epidermis hingga stratum korneum	Tampak serat berbentuk pisang berwarna oker di dermis. Homogenisasi dan pembengkakan pada kolagen di dermis.

\*P: perempuan; L: Laki-laki

sehingga juga menghilangkan pigmen.<sup>19</sup>

Kunachak dkk. meneliti pada 320 pasien NH diterapi dengan dermabrasi melaporkan 97% pasien mengalami 100% kehilangan pigmentasi dan sebanyak 3% mengalami sisa pigmen sebesar 5%. Penelitian ini menyatakan dermabrasi merupakan salah satu modalitas yang efektif untuk NH karena dermabrasi dapat mencapai target pada melanin dermis, namun memiliki efek samping hiperpigmentasi pasca tindakan.<sup>20</sup>

### Krioterapi

Krioterapi merupakan salah satu teknik terapi yang dapat digunakan untuk NH dengan menghancurkan jaringan menggunakan suhu rendah. Jenis krioterapi antara lain, kontak, spray dan intralesi.<sup>21</sup> Krioterapi merupakan terapi lesi hiperpigmentasi yang murah, dan efektif. Cara kerja krioterapi yaitu dengan merusak sel dan pigmen akibat dibekukan pada lokasi yang di terapi. Mekanisme yang terjadi setelah disentuh krioterapi, kemudian terjadi hiperosmotik, dan mulai terjadi kerusakan sel. Keuntungan krioterapi adalah tidak memerlukan anestesi.<sup>21</sup> Efek samping yang dapat timbul pada krioterapi adalah tidak dapat memprediksi hasil yang diinginkan, dan memiliki insiden skar dan hipopigmentasi permanen yang tinggi.<sup>21</sup>

### Laser

Laser merupakan modalitas terapi utama terapi NH saat ini, karena dapat selektif mencapai melanosit dermis. Berbagai laser dapat digunakan untuk tata laksana NH antara lain *quality-switch alexandrite*, *quality-switched ruby*, dan fraksional nonablative 2940-nm erbium: *yttrium-aluminum-garnet* (YAG), laser carbon dioksida (CO<sub>2</sub>) ablatif, telah digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi terapi.<sup>11</sup>

#### Laser Q-switch alexandrite

Q-switched alexandrite laser (QSAL) adalah laser dengan panjang gelombang 755 nm, durasi *pulse* 50-100 nanodetik, ukuran spot 3 mm dan *fluence* 4,5-8 J/cm dengan target melanin. Q-switched alexandrite laser memiliki panjang gelombang yang besar dengan durasi *pulse* singkat sehingga dapat digunakan untuk lesi pigmentasi di epidermis dan dermis.<sup>25</sup> Q-switched alexandrite laser memiliki efek samping pembentukan jaringan parut, kerusakan jaringan, purpura, hipopigmentasi dan hiperpigmentasi. Q-switched ruby laser dan QSAL memiliki efikasi dan keamanan yang hampir sama, namun efek samping hipopigmentasi lebih jarang terjadi pada QSAL.<sup>24</sup>

Penelitian Lam dkk. terhadap 32 perempuan berusia 28-66 tahun dengan NH menunjukkan bahwa QSAL

efektif digunakan sebagai modalitas terapi. Penelitian ini menggunakan laser *Q-switched alexandrite* 755 nm, ukuran spot 3 mm, durasi *pulse* 100 ns, *fluence* 8 J/cm<sup>2</sup>. Pemberian QSAL dilakukan 2-13 sesi dengan rerata rentang waktu 33 hari (7-332 hari). Penelitian ini didapatkan 11 pasien tidak terjadi komplikasi, 16 pasien terjadi efek samping hipopigmentasi dan 4 pasien hiperpigmentasi. Pada penelitian tidak terdapat efek samping skar.<sup>25</sup>

### Laser *Q-switched* Nd: YAG

Laser *Q-switched neodymium yttrium-aluminum-garnet* (Nd: YAG) (QSNYL) memiliki 2 panjang gelombang, yakni sinar inframerah dengan panjang gelombang 1064 nm dan sinar hijau dengan panjang gelombang 532 nm. Pemberian QSNYL dilakukan dengan durasi *pulse* 5-10 ns. Laser *Q-switched* Nd: YAG 1064 nm aman digunakan tipe kulit Fitzpatrick III–VI karena memiliki absorpsi melanin lebih sedikit. Penggunaan QSNYL menyebabkan jaringan parut, hipopigmentasi, hiperpigmentasi, kerusakan jaringan dan purpura.<sup>24</sup>

Penelitian Lee dkk. sebanyak 29 pasien NH mendapatkan terapi QSNYL 1064 nm, durasi *pulse* 5-7 ns; ukuran spot 3 mm dan *fluence* 8-9,5 J/cm<sup>2</sup>. Studi dilakukan dalam 10 sesi pengobatan dengan durasi 4-12 pekan. Pemberian laser dilakukan hingga lesi tampak putih. Pada evaluasi menemukan sebanyak 28% menunjukkan hasil perbaikan klinis sangat baik dengan rerata sesi yang dijalani adalah 6 sesi. Sebanyak 28% pasien mengalami perbaikan baik. Studi ini menemukan bahwa terdapat korelasi antara jumlah sesi yang dijalani pasien dengan perbaikan klinis. Laporan studi ini tidak menemukan hubungan antara lokasi atau warna lesi dengan keberhasilan terapi. Seluruh pasien mengalami eritema pasca terapi yang bertahan hingga 1-2 pekan. Sebanyak 40% pasien (12 orang) mengalami hiperpigmentasi yang bertahan hingga 4 pekan.<sup>24</sup>

### Laser *Q-switched* ruby

Laser *Q-switched ruby* (QSRL) adalah laser dengan panjang gelombang 694 nm, *fluence* 4-10 J/cm<sup>2</sup>, ukuran spot 5-7 mm dan durasi *pulse* 20-40 ns. Laser *Q-switched ruby* memiliki kemampuan infiltrasi kulit kurang dari 1 mm sehingga digunakan lesi pigmentasi superfisial. Selain itu, QSRL memiliki afinitas yang tinggi pada melanin dan memiliki risiko hipopigmentasi sehingga tidak disarankan pada pasien dengan tipe kulit gelap.<sup>23</sup>

### Terapi kombinasi laser

Penelitian Tian dkk. menggunakan kombinasi antara laser fraksional non ablatif 2940 nm Er: YAG dan

1064 nm fluensi rendah *Q-switched* Nd: YAG.<sup>26</sup> Laser fraksional non ablatif Er: YAG memiliki keuntungan tidak merusak jaringan kulit dan menstimulasi produksi kolagen dan elastin.<sup>27</sup> Laser Er: YAG ditemukan dapat menyebabkan eritema jangka pendek dan penurunan dermal melanosit.<sup>28</sup>any age group Penelitian Tian dkk. digunakan satu sesi laser non ablatif Er: YAG 2940 nm; *fluence* 0,7 J/cm<sup>2</sup>; ukuran spot 12 mm dan frekuensi 15 Hz dilanjutkan dengan laser Nd: YAG 1064 nm; *fluence* 2 J/cm<sup>2</sup>; ukuran spot 4 mm dan frekuensi 2 Hz. Pemberian laser dilakukan hingga terjadi eritema atau ptekie ringan. Pemberian terapi dilakukan dalam 3 sesi dengan jarak masing-masing 1 pekan. Setelah satu bulan pasca tindakan, dilakukan evaluasi dan ditemukan bahwa lebih dari 80% pasien mengalami perbaikan klinis sangat baik, bahkan 2 pasien mengalami resolusi sempurna. Seluruh pasien mengalami eritema dan timbul skuama pasca sesi pertama selama 5-7 hari.<sup>26</sup>

Penelitian Zeng dkk. membandingkan laser Nd: YAG 1064 nm; laser *alexandrite* 755 nm; dan laser *ruby* 694 nm. Penelitian ini menemukan bahwa ditemukan perbedaan efisiensi yang bermakna pada hasil terapi sangat memuaskan pada QSNYL (52,5%) dan QSAL (51,9%) dibandingkan dengan QSRL (39,5%). Namun demikian, evaluasi pasca 6 sesi terapi didapati bahwa remisi sempurna ditemukan pada 100% pasien yang mendapatkan QSAL dan QSRL namun hanya 85% pada pasien yang mendapatkan terapi QSNYL. Pada ketiga jenis laser tersebut ditemukan adanya korelasi positif antara luaran terapi dengan jumlah sesi terapi yang dijalani.<sup>29</sup>

### Kombinasi topikal dan laser

Salah satu metode terapi kombinasi HN adalah terapi topikal dan laser. Metode topikal digunakan untuk menghilangkan pigmen epidermis dan membantu penetrasi ke terapi ke dermis agar lebih efektif. Terapi topikal berupa *bleaching agent* seperti hidrokuinon dan tretinoin. Terapi topikal diberikan selama 4-6 pekan dilanjutkan laser *Q-switched ruby* didapatkan hasil menurunkan risiko hiperpigmentasi pasca inflamasi dan menurunkan sesi laser.<sup>30</sup>

### KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS

Nevus Hori dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien karena dapat mengganggu penampilan terutama apabila lesi pada area terbuka seperti wajah.<sup>1</sup> Terdapat komplikasi pasca terapi tindakan seperti dermabrasi, krioterapi dan laser, seperti hiperpigmentasi pasca tindakan.<sup>28</sup>

## KESIMPULAN

Nevus Hori merupakan salah satu hiperpigmentasi dermal didapat yang terdapat di fasial dan ekstra fasial. Manifestasi klinis NH sering menyerupai hiperpigmentasi dermal lain, sehingga anamnesis dan pemeriksaan fisik

yang adekuat diperlukan untuk menghindari kesalahan diagnosis. Pada kasus yang meragukan diperlukan pemeriksaan penunjang. Berbagai modalitas terapi dapat dilakukan untuk menatalaksana NH. Namun hingga saat ini, laser masih menjadi terapi utama NH.

## DAFTAR PUSTAKA

- Vashi NA, Wiryasa 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.
- Zhang Q, Jiang P, Tan C, Yang G. Clinical profile and triggering factors for acquired, bilateral nevus of Ota-like macules. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(4):327–30.
- Lu Q, Yang C, Wu J, Wei Z, Xu S, Wang C, et al. Confocal laser scanning microscopy, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: an observational study. *Ski Res Technol.* 2019;25(6):871–6.
- Bhat RM, Pinto HP, Dandekeri S, Ambil SM. Acquired bilateral nevus of ota-like macules with Mucosal involvement: A new variant of Hori's nevus. *Indian J Dermatol.* 2014;59(3):293–6.
- Zhong Y, Huang L, Yan T, Chen Y, Yang B, Man MQ. Both age and disease duration are associated with clinical phenotype of hori's nevus in chinese: A retrospective analysis of 497 cases. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:65–71.
- Ando H, Yoshimoto S, Yoshida M, Shimoda N, Tadokoro R, Kohda H, et al. Dermal fibroblasts internalize phosphatidylserine-exposed secretory melanosome clusters and apoptotic melanocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):1–14.
- Lee JY, Kim EH, Kim KH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules: an immunohistological analysis of dermal melanogenic paracrine cytokine networks. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):580–5.
- Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Acquired symmetrical dermal melanocytosis (nevus of Hori) developing after aggravated atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):903–8.
- Li PH, Liu LH, Chang CC, Gao R, Leung CH, Ma DL, et al. Silencing stem cell factor gene in fibroblasts to regulate paracrine factor productions and enhance c-Kit expression in melanocytes on melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5).
- Lee JY, Lee JS, Kim YC. Histopathological features of acquired dermal melanocytosis. *Eur J Dermatol.* 2010;20(3):345–8.
- Park JM, Tsao H, Tsao S. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori nevus): etiologic and therapeutic considerations. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):88–93.
- Ee HL, Wong HC, Goh CL, Ang P. Characteristics of Hori nevus: a prospective analysis. *Br J Dermatol.* 2006;154(1):50–3.
- Lee B, Kim Y, Kang W, Al. E. Comparison of characteristics of acquired bilateral nevus of Ota-like macules and nevus Ota according to therapeutic outcome. *J Korean Med Sci.* 2004;19:554–9.
- Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X. *Lever's Histopathology of The Skin.* Eleventh. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- Long TF, Liu L, He L, Shen L Da, Gu H, Yang Z, et al. Androgen, estrogen and progesterone receptors in acquired bilateral nevus of Ota-like macules. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(1):144–6.
- Bhattar PA, Zawar VP, Godse K V, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM. Exogenous ochronosis. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):537–43.
- Indonesia KSDK dan PDSKK dan K. *Pedoman Diagnosis dan Tata Laksana Melasma di Indonesia.* Wasitaadmaja SM, Norawati L, editors. Indonesia: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
- Hale J, Dorton D, Kooi K Van Der. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori's nevus): a case report and treatment update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB218.
- Rahayu T, Putra E, Endy M, Diana R, Mochtar M. Prosedur dermabrasi di bidang dermatologi. *Cermin Dunia Kedokt* 286. 2020;47(5):387–94.
- Kunachak S, Kunachak S, Sirikulchayanonta V, Leelaudomniti P. Dermabrasion is an effective treatment for acquired bilateral nevus of Ota-like macules. Vol. 22, *Dermatologic Surgery.* 1996. p. 559–62.
- Akarsu S, Kamberoglu I. Cryotherapy for common premalignant and malignant skin disorders. *Dermatol Surg Proced.* 2017;
- Kagami S, Asahina A, Watanabe R, Mimura Y, Shirai A, Hattori N, et al. Treatment of 153 Japanese patients with Q-switched alexandrite laser. *Lasers Med Sci.* 2007;22(3):159–63.
- Agustine R, Yenn SW. Penggunaan Laser Pada Lesi Hiperpig-

- mentasi. MDVI. 2011;38(2):96–103.
24. Lee WJ, Han SS, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Q-switched Nd:YAG laser therapy of acquired bilateral nevus of Ota-like macules. *Ann Dermatol*. 2009;21(3):255–60.
  25. Lam AYM, Wong DSY, Lam LK, Ho WS, Chan HHL. A retrospective study on the efficacy and complications of Q-switched alexandrite laser in the treatment of acquired bilateral nevus of Ota-like macules. *Dermatologic Surg*. 2001;27(11):937–42.
  26. Tian BWCA. Novel treatment of Hori's nevus: A combination of fractional nonablative 2,940-nm Er:YAG and low-fluence 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015;8(4):227–9.
  27. Modena D, Miranda A, Grecco C, Liebano R, Cordeiro R, Guidi R. Efficacy, safety, and guidelines of application of the fractional ablative laser erbium YAG 2940 nm and non-ablative laser erbium glass in rejuvenation, skin spots, and acne in different skin phototypes: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2020 Dec;35.
  28. Kaur H, Sarma P, Kaur S, Kaur H, Prajapat M, Mahendiratta S, et al. Therapeutic options for management of Hori's nevus: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):1–10.
  29. Zeng R, Liu Y-Z, Lin T, Guo L-F, Ge Y-P, Zhang M-L, et al. Effects of Q-switched laser treatments on acquired bilateral nevus of Ota-like macules. *Int J Dermatology Venereol*. 2019;2(2):70–6.
  30. Tay Y-K. Treatment of pigmented lesions in the Asian skin. In: Tay Y-K, editor. *Textbook of Laser and Light Dermatology in the Asian Skin*. United Kingdom: World Scientific; 2011. p. 37–51.