



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

**Editorial:** Penyakit Infeksi dan Non Infeksi Bidang Dermatovenereologi: Penguatan Aspek Diagnostik dan Tata Laksana Terkini

Manifestasi Kulit Setelah Vaksin COVID-19: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Metaanalisis

Pioderma Gangrenosum Pasca Infeksi Herpes Zoster Pada Pasien Kanker Payudara

Laporan Kasus: Rosasea Tipe Papulopustular yang Diterapi Doksisisiklin Oral, Asam Azaleat dan Tretinoin Topikal

Gambaran Histopatologis dari Biopsi Kulit Multipel Lesi Kulit Berbeda Pada Pasien Kusta Tipe *Borderline Tuberculoid*

Variasi Hasil Anoskopi dan Perannya untuk Deteksi Kutil Intra-Anus: Serial Kasus

Panektomi Total Pada Pria 66 Tahun Dengan Karsinoma Sel Skuamosa Pada Penis

Perkembangan Terkini Manifestasi Klinis Frambusia

Perkembangan Kejadian Luar Biasa Pada Penyakit *Monkeypox* Tahun 2022: Sebuah Tinjauan Sistematis

Penggunaan *Filler* dan *Skin Booster* Pada Peremajaan Kulit

MDVI	Vol. 51	No. 2	Hal. 40 - 96	Jakarta April 2024	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	--------------	-----------------------	----------------

## DAFTAR ISI

**Editorial:** penyakit infeksi dan non infeksi bidang dermatovenereologi: penguatan aspek diagnostik dan tata laksana terkini 40

*Sri Linuwih SW Menaldi*

### ARTIKEL ASLI

Manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19: sebuah tinjauan sistematis dan metaanalisis 41 - 48  
*Monica Trifitriana\*, Rido Mulawarman, Hari Darmawan*

### LAPORAN KASUS

Pioderma gangrenosum pasca infeksi herpes zoster pada pasien kanker payudara 49 - 53  
*Adeline Jaclyn\*, Fadhli A Mughni, Agassi Suseno Sutarjo, Danang T Wahyudi, Aida SD Hoemardani*

Laporan kasus: rosasea tipe papulopustular yang diterapi doksisisiklin oral, asam azaleat dan tretinoin topikal 54 - 60  
*Aurelia Stephanie\*, Ketut Kwartantaya Winaya, IGN Darmaputra, Laksmi Hermina, Aurelia Stella*

Gambaran histopatologis dari biopsi kulit multipel lesi kulit berbeda pada pasien kusta tipe *borderline tuberculoid* 61 - 65  
*Frizam Dwindamuldan Sutisna\*, Hendra Gunawan*

Variasi hasil anoskopi dan perannya untuk deteksi kutil intra-anus: serial kasus 66 - 70  
*Melissa Halim\*, Ayutika Saraswati Adisasmito, Anggita Nur Aziza, Yudo Irawan, Hanny Nilasari, Melani Marissa*

Panektomi total pada pria 66 tahun dengan karsinoma sel skuamosa pada penis 71 - 74  
*Rezky Darmawan Hatta\*, Richard Hutapea*

### TINJAUAN PUSTAKA

Perkembangan terkini manifestasi klinis frambusia 75 - 81  
*Joanne Natasha\*, Sri Linuwih SW Menaldi, Yudo Irawan, Endi Novianto*

Perkembangan kejadian luar biasa pada penyakit *monkeypox* tahun 2022: sebuah tinjauan sistematis 82 - 91  
*Reiva Farah Dwiyanita\*, Ravika Khaila Arrum, Monica Trifitriana, Maulidina Agustin, Fatima Aulia Khairani*

Penggunaan *filler* dan *skin booster* pada peremajaan kulit 92 - 96  
*Sri Karunia Setio Wati\*, Nelva K. Jusuf*

### **PENYAKIT INFEKSI DAN NON INFEKSI BIDANG DERMATOVENERELOGI: PENGUATAN ASPEK DIAGNOSTIK DAN TATA LAKSANA TERKINI**

Sejawat para pembaca MDVI yang kami hormati,

Pada MDVI Edisi 2 di tahun 2024 ini, di tampilkan sembilan artikel yang terdiri atas empat artikel terkait infeksi dan lima non infeksi, berupa laporan kasus, tinjauan pustaka maupun penelitian berbasis telaah sistematis.

Frambusia sebagai penyakit infeksi terabaikan yang masih banyak ditemukan di Indonesia, perlu diwaspadai bentuk skar sebagai salah satu manifestasi klinis. Pemeriksaan penunjang serologi diperlukan untuk konfirmasi diagnosis dengan manifestasi skar yang seringkali terlewat saat pemeriksaan klinis.

Artikel terkait infeksi yang juga penting diulas adalah penyakit *Monkeypox*, yang memiliki gambaran klinis menyerupai penyakit infeksi virus lainnya. Hasil telaah sistematis menyimpulkan bahwa masih diperlukan penelitian berskala besar untuk mengungkap aspek epidemiologi, patogenesis penularan serta manifestasi klinis yang terjadi.

Penyakit infeksi menular seksual yang sangat banyak dijumpai ialah kutil anogenital, akibat perilaku seksual LSL. Pada artikel ini dilaporkan bahwa pemeriksaan anoskopi sangat penting untuk menilai kelainan intraanus, terutama kasus subklinis. Anoskopi juga digunakan untuk evaluasi hasil pengobatan. Agaknya anoskopi diperlukan sebagai tindakan rutin yang harus dikuasai oleh para dokter spesialis kulit khususnya yang menangani kasus venerologi.

Selain itu, terdapat satu kasus keganasan Karsinoma Sel

Skuamosa pada penis yang termasuk kasus jarang. Ketepatan menentukan diagnosis secara klinis dan histopatologik dapat meningkatkan kecepatan tata laksana, yang sangat penting untuk prognosis kasus tersebut.

Pada edisi ini juga dilaporkan tata laksana kasus rosasea, filler dan skin booster untuk kondisi penuaan kulit, pemberian immunosupresan pada pasien yang mengalami pioderma gangrenosum dengan riwayat herpes zoster dan kanker payudara. Manifestasi kulit pasien yang mendapat vaksin COVID-19 perlu juga diketahui sebagai pengingat, walaupun pandemik COVID-19 telah berlalu.

Semoga artikel yang dimuat dalam edisi ini bermanfaat untuk kita semua.

Salam sehat,

*Sri Linuwih SW Menaldi  
Tim Editor MDVI*

# MANIFESTASI KULIT SETELAH VAKSIN COVID-19: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN METAANALISIS

Monica Trifitriana\*<sup>1</sup>, Rido Mulawarman<sup>1</sup>, Hari Darmawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>2</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, Universitas Taruma Negara, Jakarta

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang telah terjadi hingga saat ini mendorong pemerintah dan berbagai negara untuk melakukan vaksinasi sebagai cara untuk melawan virus COVID-19. Hingga akhir Mei 2021, lebih dari 1,5 miliar dosis vaksin telah diberikan di seluruh dunia diikuti dengan bukti nyata adanya efek samping pada kulit terkait dengan penggunaan vaksin COVID-19. **Tujuan:** Mengetahui bukti terbaru dan pengetahuan dari manifestasi kulit yang terkait dengan kejadian setelah vaksinasi COVID-19 selama vaksinasi massal dapat membantu tenaga kesehatan dalam edukasi pasien. **Metode:** Pencarian dilakukan secara komprehensif pada topik yang menilai manifestasi kulit setelah vaksinasi COVID-19 dari awal bulan Desember hingga Mei 2022. **Hasil:** Terdapat 15 penelitian dari total 917 pasien yang menunjukkan reaksi kulit yang paling sering terjadi setelah vaksin COVID-19 adalah COVID-ARM (58,2%), urtikaria (22,3%), morbilliform eruption (10,6%), pityriasis rosea-like (6,1%), dan VZV reactivation (2,6%). Dari hasil tinjauan sistematis dan metaanalisis juga menunjukkan reaksi kulit yang dialami paling banyak terjadi pada wanita perempuan, middle-aged, setelah vaksin pertama (vaccine based mRNA) dengan onset 1-21 hari setelah vaksinasi. **Kesimpulan:** Manifestasi kulit yang didapat setelah vaksin COVID-19 terutama vaksin berbasis mRNA hampir sebagian besar hanya terbatas pada area tempat suntikan COVID-ARM, dapat sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan, dan tidak ada gejala sistemik yang berbahaya.

**Kata kunci :** COVID-19, manifestasi kulit, metanalisis, tinjauan sistematis, vaksinasi

## SKIN MANIFESTATION AFTER COVID-19 VACCINATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS

### ABSTRACT

**Introduction:** The 2019 coronavirus disease (COVID-19) which began to occur at the end of 2019 until now has prompted the government and various countries to find ways to fight the covid-19 virus. By the end of May 2021, more than 1.5 billion doses of the vaccine had been administered worldwide, followed by clear evidence of skin side effects associated with the use of the COVID-19 vaccine. **Objective:** To assess the latest evidence of skin manifestations after covid-19 vaccination and knowledge of these reactions. **Methods:** Performed a comprehensive search on topics that assesses skin manifestation related to covid-19 vaccination from inception up until May 2022. **Results:** There were 15 studies out of a total of 917 patients reported that the most common skin reaction after covid-19 vaccination is COVID-ARM (41,8%), urticaria (22,3%), morbilliform eruption (10,6%), pityriasis rosea-like (6,1%), dan VZV Reactivation (2,6%). From systematic review and metaanalysis, most experienced skin reactions occur in women, middle-aged, after the first dose of vaccine (vaccine based mRNA) with onset about 1-21 days after vaccination. **Conclusion:** It can be concluded that the skin manifestations after the covid-19 vaccination are mostly limited to the injection of site area, self-limiting, and there are no dangerous systemic symptoms.

---

#### Korespondensi:

Jl. Jendral Sudirman Km. 3,5, Palembang  
Telepon: 0711-314172  
E-mail: mtrifitriana18@gmail.com

**Keywords:** COVID-19, metaanalysis, skin manifestation, systematic review, vaccination

## PENDAHULUAN

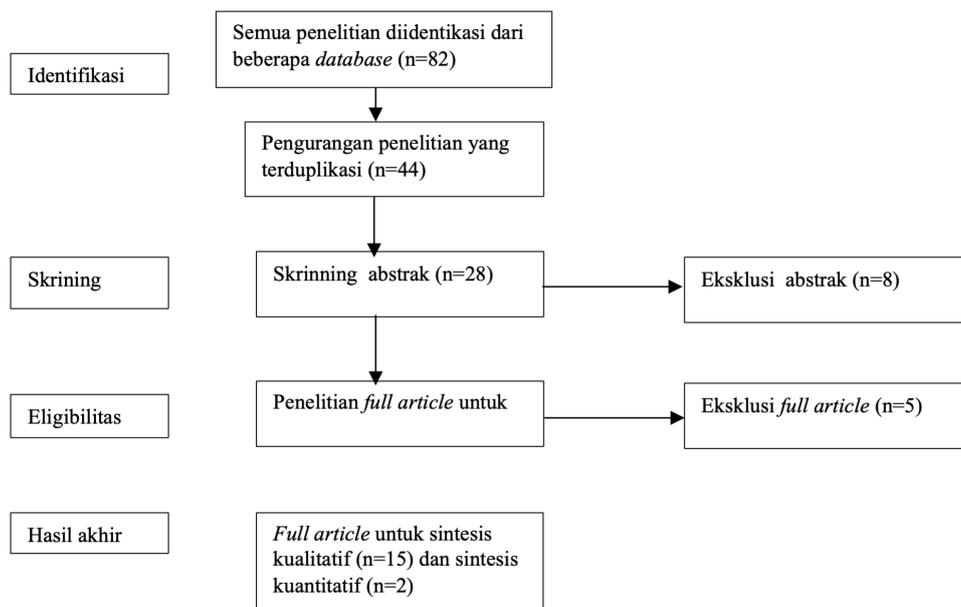
Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang mulai terjadi dari akhir tahun 2019 hingga saat ini telah mendorong pemerintah dan berbagai negara untuk mencari cara melawan virus COVID-19 melalui cara yang diyakini paling memungkinkan untuk terhindar dari bahaya COVID-19, yaitu vaksinasi.<sup>1</sup> Dengan perkembangan yang sangat pesat, vaksinasi dibuat oleh lebih dari 100 pebisnis dan universitas di seluruh dunia melalui berbagai penelitan eksperimental yang sangat relevan.<sup>2</sup> Sejak Desember 2020, kampanye vaksinasi besar-besaran telah diperkenalkan di Eropa, pertama menggunakan vaksin mRNA (Pfizer/BioNTech; BNT162b2) dan (Moderna; mRNA-1273), serta kemudian juga vaksin berbasis vektor virus (AstraZeneca ; AZD1222) yang semuanya baru-baru ini disetujui oleh *European Medicines Agency*. Selain itu, vaksin berbasis vektor (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S) kini juga telah disetujui untuk digunakan di Eropa. Namun, ada vaksin COVID-19 lainnya, termasuk CanSino Biologics, Gamaleya Research Institute, Sinovac yang telah disetujui oleh setidaknya satu negara. Platform vaksin dari vaksin yang disebutkan di atas termasuk mRNA, *non-replicating virus vector* atau *inactivated virus material* dan semua vaksin ini harus diberikan dengan injeksi intramuskular. Saat ini, serangkaian vaksinasi COVID-19 yang manjur dan aman telah diberikan di seluruh dunia.<sup>3-5</sup>

Imunitas antivirus (vaksinasi) diinduksi secara efektif oleh respons imun humoral dan seluler. Selain menggunakan virus hidup yang dilemahkan, sebagian besar jenis vaksinasi memerlukan banyak dosis dan/atau adjuvan ntuk bekerja secara efektif merangsang sistem

imun bawaan, yang kemudian memunculkan respons imunologis adaptif. *Danger-associated molecular patterns* (DAMPs) mengaktifkan *pattern recognition receptors* (PRR), termasuk *toll-like receptors* (TLR), yang memediasi efek imunogenik.<sup>6</sup> Asam nukleat (termasuk mRNA) adalah DAMP yang mengaktifkan PRR, termasuk TLR, yang memediasi efek imunogenik.<sup>5,6</sup> Akibatnya, vaksin mRNA COVID-19 yang sekarang tersedia tidak memerlukan adjuvan.<sup>6</sup>

Akhir Mei 2021, lebih dari 1,5 miliar dosis vaksin telah diberikan di seluruh dunia. Oleh karena itu, semakin banyak bukti nyata tentang efek samping terkait dengan penggunaan vaksin COVID-19.<sup>3-5</sup> Gejala umum yang juga sering diamati setelah penggunaan vaksin termasuk demam, sakit kepala, kelelahan, kedinginan, nyeri otot, diare dan reaksi di tempat suntikan lokal.<sup>7,8</sup> Walaupun gejala tersebut biasanya bersifat sementara, hal ini juga sangat sering dilaporkan. Mirip dengan infeksi COVID-19 yang berdampak pada kulit (misalnya lesi seperti *chilblain*, ruam morbiliform, dan vaskulitis) vaksin SARS-CoV-2 tampaknya juga berpotensi menginduksi reaksi atau efek samping kulit yang lebih luas. Terlepas dari kenyataan bahwa sebagian besar studi klinis tidak secara akurat mencerminkannya dari sudut pandang dermatologis.<sup>7</sup>

Dalam tinjauan sistematis ini, kami ingin menggali lebih dalam berbagai kemungkinan respons inflamasi kulit yang mungkin terjadi selama pemberian vaksinasi untuk membantu penyedia layanan kesehatan lebih memahami masyarakat yang melakukan vaksinasi. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk merangkum dan mengintegrasikan temuan penelitian mengenai efek samping kulit dari vaksin COVID-19 sehingga bila



Gambar 1. Alur Bagan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Metaanalysis* (PRISMA)

respons kulit (eritema, urtika, gatal) terjadi setelah vaksin COVID-19 para tenaga kesehatan dapat menjelaskan kepada masyarakat yang melakukan vaksinasi dan masyarakat diharapkan juga tetap melakukan vaksinasi COVID-19 mengingat banyaknya info yang tidak benar telah beredar mengenai vaksin COVID-19.

## METODE

Penelitian ini melalui beberapa tahapan (Gambar 1):

### Strategi pencarian data

Penelitian ini dilakukan secara komprehensif dengan menilai manifestasi kulit setelah vaksin covid-19 dengan kata kunci “COVID-19” or “SARS-CoV-2” or “CORONA VIRUS” and “Vaccine” or “Vaccines” or “Vaccination” and “Skin manifestation” or “Cutaneous manifestations” dan sinonimnya dari Desember 2019 hingga Mei 2022. Pencarian yang dilakukan dari beberapa database elektronik termasuk *Pubmed*, *Europe PMC*, *Cochrane*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Mendeley*. Beberapa penelitian yang telah ditemukan kemudian dievaluasi secara sistematis dengan menilai dari kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dua penulis (MT dan RM) secara independen melakukan pencarian awal (memindai semua abstrak untuk menemukan penelitian yang relevan). Ketika terdapat perbedaan, penulis ketiga (EF) membuat penilaian terakhir. Penulis keempat (HM) menilai kelayakan dari *full article* teks. Pencarian data berdasarkan checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) yang disajikan pada Gambar 1.

### Kriteria pemilihan data

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua penelitian yang menilai manifestasi kulit berupa reaksi atau efek samping pada kulit setelah dilakukan vaksin COVID-19 baik dosis pertama, kedua, maupun ketiga/*booster* disertai desain penelitian dari publikasi yang dipilih termasuk *case report*, *case series*, penelitian observatif dan uji klinis. Kriteria eksklusi untuk penelitian ini adalah penelitian yang tidak menilai manifestasi kulit terkait vaksin COVID-19 dan desain penelitian misalnya *review article*, *meta-analysis*, penelitian yang tidak lengkap, dan editorial.

### Ekstraksi data

Ekstraksi data dan penilaian kualitas penelitian dilakukan oleh 4 penulis independen (MT, RM, HM, dan EF). Terdapat 2 tabel, tabel pertama melakukan penilaian meliputi penulis, tahun publikasi, jumlah

populasi, usia rata-rata, jenis kelamin, manifestasi kulit setelah COVID-19, durasi manifestasi, pengobatan, dan hasil akhirnya. Tabel kedua untuk menilai persentase manifestasi kulit yang paling sering terjadi pada subjek penelitian yang telah melakukan vaksin COVID-19.

### Analisis data

Analisis data menggunakan aplikasi revman 5.4 untuk mengetahui 5 efek samping yang terjadi pada vaksin berbasis mRNA (Moderna dan Pfizer).

## HASIL

### Karakteristik Penelitian

Tabel 1 menunjukkan terdapat 15 penelitian dengan jumlah populasi 917 yang terdiri atas berbagai negara meliputi 8 *case report* dari Arab Saudi, India, Turki, Jerman, dan Lebanon; 6 *case series* dari Italia, Jerman, Amerika Serikat, Meksiko, dan Swiss; 2 *cross-sectional studies*. Tabel 2 menunjukkan bahwa yang paling umum terjadi setelah vaksin COVID-19 di area sekitar tempat suntikan/ COVID-ARM (58,2%), urtikaria (22,3%), *morbilliform eruption* (10,6%), *pityriasis rosea-like* (6,1%), dan *VZV reactivation* (2,6%).<sup>9,13,14</sup>

Gambar 2 menunjukkan bahwa vaksin berbasis mRNA yaitu Moderna dan Pfizer memiliki efek samping pada kulit yang lebih sering terjadi dibandingkan vaksin jenis lainnya. Vaksin jenis moderna paling sering menyebabkan COVID-ARM dengan nilai (RR: 4,10) yang cukup tinggi, sedangkan pada vaksin Pfizer paling besar risiko menyebabkan urtikaria dengan nilai (RR: 0,45) tidak terlalu tinggi. Gambar 2 juga menjelaskan dengan nilai rata-rata RR (RR:1,16) secara keseluruhan, menyatakan bahwa vaksin Moderna memiliki risiko yang lebih tinggi 1,16 kali dibandingkan dengan vaksin Pfizer dalam timbulnya manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19

Tabel 1 juga melaporkan sebagian besar pasien menunjukkan manifestasi kulit setelah vaksinasi dosis pertama.<sup>9,13,14,17-19</sup> Beberapa pasien sangat jarang yang memiliki reaksi kulit yang merugikan setelah vaksin dosis pertama dan kedua.<sup>9,13,18</sup> Sebagian besar reaksi merugikan dilaporkan setelah vaksin berbasis mRNA.<sup>10,13-15,17</sup> Onset dan durasi manifestasi pada kulit setelah vaksin COVID-19 berkisar antara 1 hingga 21 hari kecuali tiga subjek penelitian yang reaksinya muncul dalam satu jam pertama setelah vaksinasi.<sup>11,12,15</sup> Selain itu, reaksi kulit akibat vaksin yang tertunda/*delayed* dapat terjadi setelah beberapa hari, baik sebagai manifestasi primer atau sebagai awal dari inflamasi kulit yang sudah ada sebelumnya.<sup>15</sup>

Tabel 1 melaporkan manifestasi kulit dari vaksin

Tabel 1. Hasil karakteristik penelitian

No	Studi	Desain Penelitian	Negara	Rerata usia (tahun)	Populasi N (L/P)	Status HIV	Status Hepatitis	Kadar CD4+ pada pasien HIV (+)	Riwayat IMS	Riwayat vaksinasi smallpox
1	Charniga dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat dan Belanda	37	40 (40/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	Duque dkk, 2022	Serial kasus	Portugal	N/A	27 (27/0)	HIV (14)	N/A	N/A	N/A	Ya (1), N/A (26)
3	Girometti dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	41	54 (54/0)	HIV (13), HIV pre-exposure prophylaxis (39)	N/A	> 500 sel/mm <sup>3</sup>	Pharyngeal gonorrhea (6), urethral gonorrhea (2), rectal gonorrhea (1), klamidia rectum (4), klamidia uretra (2)	N/A
4	Hammerschlang dkk, 2022	Laporan kasus	Australia	30	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 700 sel/mm <sup>3</sup>	Riwayat sifilis tahun 2021	N/A
5	Irith dkk, 2022	Potong lintang	Belgia	N/A	3 (3/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	Tidak (1)
6	Jang dkk, 2022	Laporan kasus	Korea Selatan	34	1 (1/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7	Martinez dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	35	508 (503/5)	HIV (225), HIV pre-exposure prophylaxis (56)	N/A	N/A	N/A	N/A
8	Mestres dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	38,5	12 (12/0)	HIV (4), HIV pre-exposure prophylaxis (7)	N/A	480–800 sel/uL	Nine out of 12 had previous STI (not specified), 3 patients had a concomitant STI	Ya (3), Tidak (3), N/A (6)
9	Miletto dkk, 2022	Laporan kasus	Italia	33	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 711 sel/uL	N/A	N/A
10	Minhaj dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat	40	17 (17/0)	HIV (3)	N/A	N/A	N/A	N/A
11	Ortiz-martinez dkk, 2022	Laporan kasus	Amerika Serikat	36	1 (1/0)	HIV pre-exposure prophylaxis (1)	N/A	N/A	Chlamydia trachomatis terkonfirmasi dengan pemeriksaan NAAT	N/A
12	Patel dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	38	197 (197/0)	HIV (70)	N/A	522–894 sel/uL	Gonore (34), klamidia (18), herpes simpleks (11), dan sifilis (6)	N/A

Tabel 1 bersambung di halaman berikutnya...

... sambungan dari Tabel 1

13	Thornhill dkk, 2022	Serial kasus	Inggris	38	528 (527/1)	HIV (218), HIV <i>pre-exposure prophylaxis</i> (176)	Hepatitis B (6), Hepatitis C (38)	513–861 sel/mm3	Gonore (32), klamidia (20), sifilis (33), HSV (3), limfogranuloma venerum (2), klamidia dan gonore (5), lain-lain (14)	N/A
14	Vicente dkk, 2022	Studi kohort	Spanyol	37	181 (175/6)	HIV (73)	N/A	8 orang memiliki kadar CD4+ dibawah 500 sel/mm3	Riwayat mendeita IMS dalam 12 bulan terakhir (99). Riwayat IMS saat ini: gonore (6), klamidia (10), herpes simpleks (2), <i>Mycoplasma genitalium</i> (2), sifilis (13)	Ya (32)

**Tabel 2.** Hasil presentase manifestasi kulit yang paling sering terjadi setelah

Manifestasi Kulit	Jumlah (N=917)	Persentase (%)
COVID-ARM	534	58,20%
Urtikaria	205	22,30%
<i>Morbiliform eruption</i>	98	10,60%
<i>Pityriasis like rosacea</i>	56	6,10%
<i>VZV Reactivation</i>	24	2,60%

COVID-19 tampaknya lebih umum pada perempuan (84%)<sup>9,13-17,20</sup>, dari berbagai kelompok usia; namun, sebagian besar berusia setengah tua/*middle-aged*.<sup>9,13-17,20</sup> Tidak ada subjek penelitian yang mengalami reaksi atau efek samping kulit setelah dilakukannya vaksin dosis pertama vaksin dilarang untuk diberikan vaksin dosis kedua, kecuali pada enam subjek penelitian yang disarankan untuk tidak menerapkan dosis kedua.<sup>19,12</sup> Selain itu, 18 orang tidak berencana untuk menerima dosis kedua.<sup>9,17,18</sup> Tidak ada gejala sisa jangka panjang dari orang yang mengalami reaksi kulit setelah vaksinasi.<sup>14</sup>

Sebagian besar reaksi kulit yang ditemui bersifat *self-limiting*, dan hanya memerlukan sedikit atau tanpa intervensi terapeutik.<sup>20</sup> Beberapa pasien yang diobati secara konservatif dengan anti-histamin,<sup>9,10,14,16-18</sup> glukokortikoid topikal,<sup>9,14,16-18</sup> prednisolon,<sup>16,18,20</sup> antibiotik,<sup>16,18</sup> antivirus sistemik,<sup>16</sup> dan metilprednisolon intravena.<sup>15</sup>

Dalam penyelidikan tentang manifestasi kulit yang merugikan, ditemukan indikasi bahwa reaksi alergi tipe I mungkin terjadi sebagai akibat dari dimerisasi reseptor IgE dengan afinitas tinggi pada individu yang peka setelah terpapar alergen. Sebagai contoh polyethylene glycol-2000 (PEG-2000), yang merupakan salah satu

bahan tambahan dalam vaksin, telah diidentifikasi sebagai potensi pemicu reaksi alergi setelah vaksinasi.<sup>9,13,18</sup> Reaktivasi *varicella-zoster virus* (VZV) dan infeksi herpes zoster telah dilaporkan terjadi pada beberapa pasien,<sup>9,13</sup> penjelasan yang masuk akal untuk reaktivasi VZV pada pasien tersebut adalah kombinasi dari faktor usia dan vaksinasi.<sup>11</sup>

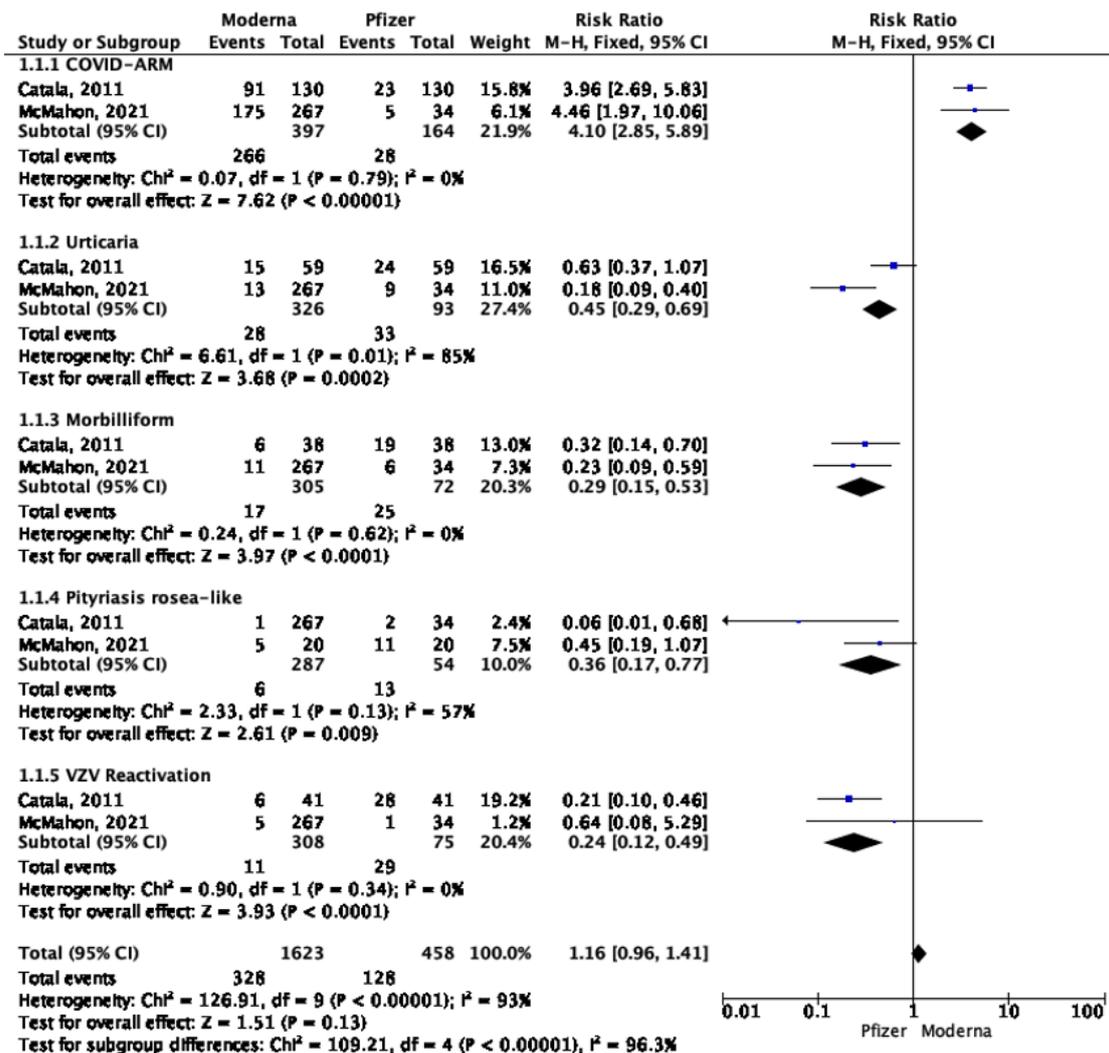
## DISKUSI

Pandemi COVID-19 berlangsung hingga akhir 2022 membuat pemerintah semakin menghimbau para masyarakat di negaranya untuk melakukan vaksinasi, yang diharapkan dapat menurunkan angka kejadian COVID-19. Pemberian vaksin secara besar-besaran sedang terjadi di seluruh dunia mulai dari vaksin dosis pertama hingga ketiga/*booster*. Banyak sekali masyarakat yang mengeluhkan efek samping setelah vaksinasi COVID-19 termasuk reaksi kulit yang dialaminya sehingga membuat beberapa masyarakat takut/tidak ingin melakukan vaksin dosis selanjutnya. Oleh karena itu, pentingnya memahami manifestasi kulit setelah vaksin COVID-19 yang merupakan faktor kunci untuk memberikan panduan yang tepat untuk vaksin. Tinjauan

sistematis ini merangkum dan mengintegrasikan temuan studi mengenai efek samping kulit akibat vaksin COVID-19.

Pertama, berdasarkan temuan yang didapat, perlu diketahui bahwa efek samping kulit yang parah sangat jarang terjadi dan vaksin yang disetujui memiliki keamanan yang baik. Temuan kami sesuai dengan studi prospektif observasional dari Italia dengan sampel 2.740 subjek penelitian, yang menunjukkan bahwa reaksi kulit setelah vaksinasi COVID-19 jarang terjadi.<sup>18</sup> Temuan yang didapatkan juga membagi reaksi kulit menjadi onset cepat yaitu mencakup efek samping pada kulit yang muncul dalam beberapa jam atau hari setelah vaksinasi dan onset lambat yaitu merujuk kepada reaksi kulit yang muncul beberapa hari atau bahkan beberapa minggu setelah vaksinasi. Penting untuk dicatat bahwa sebagian besar efek samping setelah vaksinasi COVID-19 bersifat ringan hingga sedang. Sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa sebagian besar reaksi kulit dapat sembuh sendiri dan memerlukan sedikit atau tanpa

pengobatan. Selain itu, temuan tinjauan ini menunjukkan reaksi di area tempat suntikan adalah efek samping kulit yang lazim akibat vaksin COVID-19.<sup>24</sup> Sesuai juga dengan temuan kami, penelitian Sprute dkk. (2021), onset reaksi injeksi lokal/ditempat suntikan termasuk eritema, pruritus, pembengkakan, dan indurasi adalah efek samping kulit yang paling sering dengan vaksin COVID-19.<sup>19</sup> Studi lain melaporkan bahwa rasa sakit dan eritema adalah efek samping kulit yang paling sering dari semua vaksin COVID-19.<sup>17-19</sup> Lebih lanjut, reaksi lokal besar yang tertunda yang juga disebut sebagai “COVID-ARM”, yang ditandai dengan karakteristik *patch* eritematosa dan edema di area lokasi penyutikan dengan onset 4 hari atau lebih setelah vaksinasi, dilaporkan terutama pada vaksin berbasis mRNA.<sup>9</sup> Meskipun reaksi ini bersifat *self-limiting*, steroid topikal atau obat oral dapat diterapkan untuk meringankan reaksi ini.<sup>15,19</sup> Klasifikasi klinikopatologi dapat membantu dalam diagnosis dini dan pengelolaan reaksi kulit terhadap vaksin mRNA COVID-19.<sup>20</sup>



Gambar 1. Forest plots menunjukkan manifestasi pada kulit setelah vaksinasi COVID-19

Pada hasil temuan kami mengungkapkan efek samping kulit dari vaksin COVID-19 sebagian besar pada populasi usia paruh baya. Demikian pula, bukti saat ini menunjukkan bahwa reaksi di tempat suntikan lebih terlihat pada populasi yang lebih muda dibandingkan orang yang lebih tua.<sup>17,19</sup> Selain itu, menurut temuan kami, onset manifestasi kulit yang paling banyak adalah 1-21 hari setelah vaksinasi, sampai saat ini masih tidak diketahui secara pasti apakah itu harus dianggap sebagai faktor risiko anafilaksis, meskipun waktu onset setelah paparan tidak konsisten dengan reaksi yang dimediasi oleh reaksi tipe 1 (Ig-E). Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa reaksi kulit yang merugikan paling sering terjadi dalam 7 hari setelah injeksi, hal ini sering terjadi setelah menerima vaksin ditandai dengan sistem kekebalan tubuh yang mulai merespons dengan cara memproduksi antibodi untuk melawan penyakit yang ditargetkan oleh vaksin. Ini adalah bagian dari proses alami yang disebut "reaksi imun". Pada beberapa individu, reaksi ini dapat mencakup perubahan pada kulit, seperti kemerahan atau pembengkakan. Reaksi kekebalan awal ini sering terjadi dalam beberapa hari hingga hari ke-7 setelah vaksinasi.<sup>20</sup>

Penelitian saat ini menunjukkan bahwa efek samping kulit dari vaksin COVID-19 tampaknya lebih umum pada perempuan. Perempuan menunjukkan respons imun yang lebih kuat terhadap antigen eksternal daripada laki-laki. Oleh karena itu, banyak penelitian menunjukkan bahwa perempuan memiliki lebih banyak respons imun terhadap vaksin dan juga mengalami lebih banyak efek samping.<sup>13,15</sup> Namun, tingginya prevalensi efek samping vaksin COVID-19 di kalangan wanita dapat juga menyebabkan bias pelaporan, karena sebagian besar perempuan merupakan tenaga kesehatan yang juga merupakan kelompok pertama yang divaksinasi COVID-19.<sup>20</sup> Selain itu, tenaga kesehatan lebih mungkin untuk dikunjungi oleh dokter.<sup>9</sup> Alasan lain adalah bahwa perempuan sensitif terhadap situasi kesehatan dan masalah kulit.<sup>18</sup> Namun, tidak ada alasan pasti yang teridentifikasi untuk masalah ini dan perlu ditangani dalam penelitian lebih lanjut.

Reaksi kulit dari vaksin COVID-19 paling sering terjadi setelah dosis pertama<sup>13,14,17,18,20</sup> yang konsisten dengan Peigottu dkk. (2021),<sup>18</sup> Menurut temuan kami, reaksi efek samping pada kulit jarang berulang setelah pemberian dosis kedua vaksin COVID-19 dan hanya enam orang yang diberi saran untuk tidak menerapkan dosis kedua karena urtikaria difus dan ruam makulopapular. Hal tersebut diakibatkan oleh adanya pertemuan pertama dengan antigen yaitu ketika seseorang menerima dosis pertama vaksin COVID-19, itu adalah pertemuan pertama tubuh dengan antigen virus yang terkandung dalam vaksin. Tubuh merespons dengan memproduksi antibodi

dan mengaktifkan sistem kekebalan. Respons pertama ini mungkin lebih kuat dan merasakan gejala lebih berat dibandingkan dengan respon vaksin setelahnya.<sup>17</sup>

Reaksi alergi kulit terhadap COVID-19 dapat berupa reaksi tipe langsung (*immediate-type reactions*) dan reaksi tertunda (*delayed-type reactions*). Reaksi tipe langsung misalnya gatal dan urtikaria terjadi karena pelepasan mediator dari granula sel mast dan sebagian besar reaksi ini diperantarai oleh Ig E dan dimulai dalam beberapa menit hingga satu jam setelah vaksinasi. Reaksi kulit yang tertunda biasanya terlihat beberapa hari setelah vaksinasi.<sup>14</sup> Reaksi lokal besar yang tertunda juga disebut sebagai "lengan COVID" atau "COVID-ARM", yang ditandai dengan *patch* eritematosa dan edema pada area injeksi dengan onset 4 hari atau lebih setelah vaksinasi, dilaporkan terutama terjadi pada vaksin berbasis mRNA.<sup>8,14</sup> Penelitian menunjukkan bahwa reaksi hipersensitivitas yang dimediasi sel-T memiliki peran utama dalam timbulnya lesi kulit ini.<sup>12,15</sup> Namun, mekanisme kemungkinan reaksi kulit terkait dengan vaksin COVID -19 belum dijelaskan, dan kemungkinan alergen belum dikenali. Namun, penelitian kami menunjukkan bahwa sebagian besar reaksi merugikan kulit terkait dengan vaksin berbasis mRNA, yang sesuai dengan penelitian sebelumnya.<sup>20</sup> Di antara berbagai eksipien dalam vaksin COVID-19, tampaknya PEG dalam vaksin mRNA adalah salah satu dugaan penyebab reaksi alergi.<sup>18,19</sup> Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali fenomena lebih dalam dan mengungkapkan mekanisme imunologis yang mendasari dan menentukan jenis vaksin yang paling sesuai untuk kelompok tertentu agak terhindari dari efek samping vaksin COVID-19. Infeksi herpes zoster (reaktivasi VZV) telah dialami oleh beberapa pasien.<sup>11,13</sup> Vaksinasi COVID-19 pada pasien tua juga dapat menyebabkan reaktivasi VZV.<sup>11</sup>

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa manifestasi kulit yang didapat setelah vaksin COVID-19 hampir sebagian besar hanya terbatas pada area tempat suntikan, dapat sembuh dengan sendirinya tanpa pengobatan, dan tidak ada gejala sistemik yang berbahaya. Penting bagi individu untuk memahami bahwa reaksi ini adalah bagian dari respons tubuh terhadap vaksin dan cenderung sembuh dengan sendirinya. Selain itu, konseling sebelum vaksinasi dapat membantu individu yang rentan terhadap alergi untuk lebih memahami dan merasa nyaman dengan proses vaksinasi. Penelitian lebih lanjut dengan populasi yang lebih banyak dibutuhkan untuk dapat menilai lebih sah mengenai efek yang terjadi pada kulit setelah vaksin COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114
2. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
3. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *NatRev Immunol.* 2020;20(10):615-32.
4. Vasireddy D, Atluri P, Malayala SV, Vanaparthi R, Mohan G. Review of COVID-19 Vaccines Approved in the United States of America for Emergency Use. *J Clin Med Res.* 2021; 13: 204–13.
5. Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. *ACS Central Sci.* 2021; 7: 512–33.
6. Blumental S, Debre P. Challenges and issues of anti-SARS-CoV-2 vaccines. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 664179.
7. Mazzatenta C, Piccolo V, Pace G, Romano I, Argenziano G, Bassi A. Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35: e543–e54.
8. Preissner KT, Fischer S, Deindl E. Extracellular RNA as a versatile DAMP and alarm signal that influences leukocyte recruitment in inflammation and infection. *Front Cell Develop Biol.* 2020;8:1618.
9. Pascolo S. Synthetic messenger RNA-based vaccines: from scorn to hype. *Viruses.* 2021;13(2):270.
10. Al-Ansari RY, Al-Sharari M, Al-Saadi T. Palms and soles itchiness as a side effect of COVID-19 vaccination. *J Infect Public Health.* 2021;14(10):1389-91.
11. Arora P, Sardana K, Mathachan SR, Malhotra P. Herpes zoster after inactivated COVID-19 vaccine: a cutaneous adverse effect of the vaccine. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3389-90.
12. Cebeci F, Kartal I. Petechial skin rash associated with CoronaVac vaccination: first cutaneous side effect report before phase 3 results. *Eur J Hosp Pharm: Sci Pract.* 2023;30(1);e1.
13. Farinazzo E, Ponis G, Zelin E. Cutaneous adverse reactions after m-RNA COVID-19 vaccine: early reports from Northeast Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):e548-e51.
14. Hoff NP, Freise NF, Schmidt AG. Delayed skin reaction after mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: a rare clinical reaction. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):98.
15. Hussain K, Kawsar A, Weir J. Severe cutaneous adverse reaction following COVID-19 vaccination and immunotherapy: a second hit? *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(1):e149-51.
16. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C. Cutaneous reaction after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol.* 2021;186:142-52.
17. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol.* 2021;49: 34-41.
18. Lopatynsky-Reyes EZ, Acosta-Lazo H, Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML, Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers. *Cureus.* 2021;13(4):1–6.
19. Peigottu MF, Ferreli C, Atzori MG, Atzori L. Skin adverse reactions to novel messenger RNA coronavirus vaccination: A Case Series Diseases. 2021;9(3):58–64.
20. Sprute R, Schumacher S, Pauls M, Pauls W, Cornely OA. Delayed cutaneous hypersensitivity reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs in R&D.* 2021;21:371-74.
21. Tihy M, Menzinger S, André R, Laffitte E, Toutous-Trellu L, Kaya G. Clinicopathological features of cutaneous reactions after mRNA-based COVID-19 vaccines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2456-61.

### PIODERMA GANGRENOSUM PASCA INFEKSI HERPES ZOSTER PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

*Adeline Jaclyn\*, Fadhli A Mughni, Agassi Suseno Sutarjo, Danang T Wahyudi, Aida SD Hoemardani*

*Satuan Medis Fungsional Kulit dan Kelamin  
Pusat Kanker Nasional, Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta*

#### **ABSTRAK**

*Pendahuluan: Pioderma gangrenosum (PG) adalah dermatosis inflamasi neutrofilik langka yang ditandai dengan gambaran klasik berupa ulkus kulit yang khas, berkembang dengan cepat dan sangat nyeri. Lebih dari 50% lesi berkembang karena fenomena patergi, yaitu timbulnya lesi PG di lokasi kulit yang mengalami trauma. Sebanyak 50-75% kasus memiliki penyakit sistemik yang mendasari. Diagnosis PG biasanya sulit ditegakkan secara dini. Kasus: Wanita 68 tahun dengan riwayat kanker payudara menunjukkan lesi ulseratif progresif di area perut hingga punggung, yang muncul setelah infeksi herpes zoster (HZ). Biopsi dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan suatu keganasan, infeksi, atau vaskulitis, dan mendukung diagnosis PG. Terapi kortikosteroid sistemik dosis tinggi menunjukkan penurunan jumlah dan ukuran ulkus serta pengurangan rasa nyeri dalam 1 minggu. Diskusi: Pioderma gangrenosum ulseratif adalah varian yang paling sering ditemui, termasuk pada PG yang terkait paraneoplastik. Terdapat dua kriteria diagnostik yang dapat membantu penegakan diagnosis PG, yaitu kriteria diagnostik PG ulseratif dan sistem penilaian PARACELSUS. Kesimpulan: Pioderma gangrenosum perlu menjadi pertimbangan diagnosis pada kasus ulseratif dengan kemungkinan adanya fenomena patergi dan penyakit sistemik yang mendasari. Pemeriksaan histopatologis perlu dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding dan pengobatan dengan agen immunosupresif dianjurkan untuk PG.*

*Kata kunci : herpes zoster; kanker payudara, pioderma gangrenosum.*

### **PYODERMA GANGRENOSUM POST HERPES ZOSTER INFECTION IN BREAST CANCER PATIENT**

#### **ABSTRACT**

*Introduction: Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare inflammatory neutrophilic dermatosis characterised by the classic appearance of characteristic, rapidly growing, and very painful skin ulcers. More than 50% of lesions develop due to pathergic phenomena, i.e., the appearance of PG lesions at the site of trauma. As many as 50–75% of cases have an underlying systemic disease. The diagnosis of PG is usually difficult to establish early. Case: A 68-year-old woman with a history of breast cancer presented with progressive ulcerative lesions on the abdomen and back, which appeared after a herpes zoster (HZ) infection. A biopsy was performed to rule out malignancy, infection, or vasculitis and to support the diagnosis of PG. High-dose systemic corticosteroid therapy shows a reduction in the number and size of ulcers and a reduction in pain within 1 week. Discussion: Ulcerative pyoderma gangrenosum is the most common variant, including paraneoplastic-associated PG. There are two diagnostic criteria that can help establish the diagnosis of PG, namely the diagnostic criteria for ulcerative PG and the PARACELSUS scoring system. Conclusion: Pyoderma gangrenosum should be a diagnostic consideration in ulcerative cases with the possibility of pathergic phenomena and underlying systemic disease. Histopathological examination is necessary to rule out the differential diagnosis, and treatment with immunosuppressive agents is recommended for PG.*

---

#### **Korespondensi:**

Jalan Letjen S. Parman Kav. 84-86, Jakarta  
11420  
Telp : 021-5681570/08212502888  
Email: adeline2108@gmail.com

*Keywords: breast cancer, herpes zoster, pyoderma gangrenosum*

## PENDAHULUAN

Pioderma gangrenosum (PG) adalah dermatosis inflamasi neutrofilik langka dengan prevalensi diperkirakan 3 kasus per 100.000 orang dan 0,63 kasus baru terdiagnosis per tahun per 100.000 orang.<sup>1,2</sup> Gambaran klasik berupa ulkus kulit yang sangat nyeri dan berkembang dengan cepat, dinding bergaung, tepi tidak teratur, serta eritematosa-violaseus di sekitarnya. Hampir seluruh pasien, yaitu sekitar 85% kasus mengeluhkan nyeri luar biasa yang tidak sesuai dengan gambaran klinis.<sup>1-4</sup> Selain varian klasik, PG memiliki beberapa varian lain, yaitu: bulosa, pustular, dan vegetatif.<sup>1</sup>

Meskipun lesi kulit dapat timbul secara spontan, lebih dari 50% lesi berkembang karena hiperaktivitas kulit di tempat trauma yang disebut dengan istilah fenomena patergi atau Koebner.<sup>2,3</sup> Pada 50-75% kasus, PG timbul pada pasien dengan penyakit lain, misalnya *inflammatory bowel disease* (IBD), kelainan hematologi, *rheumatoid arthritis*, kelainan endokrin, serta keganasan. Patogenesis PG masih belum dipahami dengan jelas, namun disfungsi neutrofil, variasi genetik, dan gangguan autoinflamasi sistemik memainkan peran penting.<sup>5-7</sup>

Diagnosis PG bersifat eksklusional karena tidak memiliki gambaran klinis atau pemeriksaan penunjang yang spesifik, mengakibatkan diagnosis akurat, serta tatalaksana yang tepat secara dini menjadi suatu tantangan bagi klinisi.<sup>8</sup> Tujuan dari laporan kasus ini yaitu menampilkan kasus yang langka berupa PG setelah fenomena patergi infeksi herpes zoster (HZ) pada pasien kanker payudara yang sukses diterapi dengan kortikosteroid sistemik. Manfaat laporan kasus ini sebagai referensi penegakan diagnosis dini PG untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi atau mencegah morbiditas karena kasusnya jarang ditemukan.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan berusia 68 tahun datang dengan keluhan muncul ruam kemerahan dengan lenting dan lepuh ditengahnya, disertai luka lecet yang terasa nyeri sejak 11 hari sebelumnya. Tidak disertai keluhan demam. Pasien memiliki riwayat kanker payudara kiri yang telah menjalani mastektomi radikal modifikasi tiga setengah tahun lalu dilanjutkan radioterapi dengan dosis 50Gy sebanyak 35 kali selesai dua tahun lalu. Terdapat riwayat penyakit komorbid lain berupa hipertensi.

Pada pemeriksaan fisis, didapatkan peningkatan tekanan darah sebesar 153 / 90 mm/HG, denyut frekuensi nadi 106 kali per menit. Laju frekuensi napas dan suhu dalam batas normal. Status dermatologikus regio abdomen hingga punggung sisi kanan (sesuai distribusi dermatom T10 dan T11) tampak vesikel dan bula multipel, berisi

cairan jernih dan hemoragik, sebagian berkelompok, dengan dasar kulit berupa plak tipis eritematosa. Pasien didiagnosis sebagai HZ dan diberikan tata laksana berupa valasiklovir 3 x 1000 mg per oral selama 10 hari. Pasca konsumsi antivirus, tidak ada penambahan lesi baru.

Sepuluh hari pasca terapi antivirus, pasien mengeluhkan nyeri pada luka lecet yang mengering. Status dermatologikus menunjukkan plak tipis eritematosa dengan sebagian ulkus dangkal ireguler, tertutup krusta kuning kehitaman di atasnya (Gambar 1). Pasien didiagnosis sebagai infeksi HZ disertai dengan ektima, dan diterapi dengan klindamisin 3 x 300 mg selama 7 hari, asam mefenamat 3 x 500 mg, gabapentin 3 x 300 mg, krim asam fusidat 2% dua kali sehari.

Satu minggu pasca terapi antibiotik, didapatkan ulkus ireguler berkrusta dengan tepi indurasi, dinding bergaung, dan eritematosa-violaseus di sekitarnya yang berangsur-angsur meluas, dengan rasa nyeri yang hebat dengan VAS 5-6 (Gambar 2). Perjalanan klinis tidak respons terhadap pengobatan rutin, sehingga dilakukan biopsi kulit dengan diagnosis banding metastasis kanker dan PG.

Hasil biopsi menunjukkan ulkus dengan sebaran sel radang neutrofil, limfosit, dan histiosit pada stroma jaringan ikat subepitelial. Tampak area nekrosis dan abses. Tidak tampak sel tumor ganas. Kesimpulan dari temuan ini adalah *ulcer with mixed dermal inflammation*, tidak spesifik, tetapi dapat merupakan bagian dari PG.

Berdasarkan riwayat klinis, progresivitas, dan pemeriksaan histopatologis, maka diagnosis PG ditegakkan. Pasien kemudian diterapi dengan metilprednisolon 3 x 32 mg (setara 1,5 mg/kgBB prednison) per oral, cetirizin 1 x 10 mg, gabapentin 3 x 300 mg, krim mometason furoat 0,1% sekali sehari, serta krim asam fusidat 2% dua kali sehari.

Satu minggu pasca terapi kortikosteroid sistemik, didapatkan penurunan jumlah dan ukuran ulkus serta pengurangan rasa nyeri (VAS 2-3). Dosis kortikosteroid diturunkan secara bertahap, dan delapan minggu pasca pengobatan, pasien kontrol kembali dengan perbaikan lesi klinis yang signifikan bermakna disertai beberapa jaringan parut *cribiform* (Gambar 3).

## DISKUSI

Dari berbagai varian PG, ulseratif merupakan varian yang paling sering ditemui. Sebesar lebih dari 50% kasus PG, diawali fenomena patergi, yaitu timbulnya lesi PG di lokasi kulit yang mengalami trauma, meskipun hanya trauma minor.<sup>2,3,8</sup> Dalam kasus ini, infeksi HZ bertindak sebagai pemicu fenomena patergi yang mendahului timbulnya lesi pada pasien.

Selain itu, PG ulseratif dapat merupakan bagian dari

sindroma paraneoplastik tumor ganas padat.<sup>7,9</sup> Dalam tinjauan literatur, Shah dkk. (2020)<sup>10</sup> mengidentifikasi hubungan kuat antara PG ulseratif dan keganasan organ padat yang terutama pada kanker payudara. Diperkirakan bahwa tumor memediasi produksi *granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF), yang menyebabkan kelebihan neutrofil dalam darah yang akhirnya menginfiltrasi ke dalam dermis dan menyebabkan lesi PG.<sup>10</sup> Pada kasus kami, pasien memiliki riwayat kanker payudara yang mungkin memiliki hubungan terhadap terjadinya PG, meskipun pada kasus kami fenomena patergi yang terjadi, bukan dari tata laksana kanker payudara.<sup>2</sup>

Beberapa studi melaporkan kasus serupa, yaitu Huynh J dan Aronowitz P yang menemukan lesi PG pada

penderita pasien karsinoma sel skuamosa laring yang mengalami infeksi HZ dua minggu sebelumnya di lokasi yang sama.<sup>11</sup> Kasus lain dilaporkan Alani A dan Ahmad K yaitu melaporkan lesi PG pada kulit kepala pasien karsinoma sel skuamosa esofagus yang delapan bulan sebelumnya terjadi infeksi HZ di lokasi yang sama.<sup>12</sup>

Awalnya diagnosis PG berdasarkan sifat klinis dan berdasarkan eksklusi dari penyebab lain, terutama dalam kasus riwayat luka sebelumnya. Biopsi kulit meskipun tidak bersifat diagnostik, dapat membantu mendukung diagnosis dengan menyingkirkan penyebab ulserasi kulit lainnya, misalnya keganasan, infeksi, atau vaskulitis.<sup>2,12</sup> Pemeriksaan histopatologis dari tepi ulkus yang menunjukkan infiltrasi neutrofilik penting didapatkan untuk menegaskan diagnosis PG. Tidak adanya infeksi



**Gambar 1.** Regio abdomen hingga punggung sisi kanan (sesuai distribusi dermatom T10 dan T11) sepuluh hari pasca terapi antivirus



**Gambar 2.** Regio abdomen hingga punggung sisi kanan (sesuai distribusi dermatom T10 dan T11) satu minggu pasca terapi antibiotik



**Gambar 3.** Regio abdomen hingga punggung sisi kanan (sesuai distribusi dermatom T10 dan T11) delapan minggu pasca terapi kortikosteroid sistemik

**Tabel 1.** Kriteria diagnostik Pioderma Gangrenosum ulseratif

Keterangan	Kriteria
Biopsi dengan infiltrasi neutrofilik	Mayor
Eksklusi infeksi pada histologi	Minor
Patergi	Minor
Riwayat pribadi IBD atau radang sendi	Minor
Papul, pustul, atau vesikel yang cepat mengalami ulserasi	Minor
Eritema perifer, dinding bergaung, dan nyeri di tempat ulserasi	Minor
Ulserasi multipel (minimal 1 di tungkai bawah anterior)	Minor
Bekas luka kertas berbentuk cribiform atau berkerut di tempat ulkus yang sembuh	Minor
Penurunan ukuran ulkus setelah pengobatan imunosupresif	Minor

IBD = *inflammatory bowel disease*. Modifikasi dari: Maverakis E dkk<sup>8</sup>

dianggap membantu tetapi tidak diperlukan dalam mendiagnosis PG. Biopsi yang menunjukkan infiltrasi campuran atau vaskulitis leukositoklastik tidak dianggap menyingkirkan diagnosis PG karena temuan ini dapat dilihat pada lesi PG.<sup>8</sup> Pada kasus kami ditemukan ulkus dengan sebaran sel radang neutrofil dan tidak ditemukan sel tumor ganas yang dapat mendukung diagnosis PG.

Saat ini terdapat kriteria diagnostik yang dihasilkan dari sebuah konsensus Delphi (Tabel 1) yang menjabarkan satu kriteria mayor dan delapan kriteria minor untuk diagnosis PG ulseratif. Terpenuhinya satu kriteria mayor dan empat kriteria minor dapat mendiagnosa PG ulseratif dengan sensitivitas 86% dan spesifisitas 90%.<sup>8</sup> Jockenhofer dkk. (2019)<sup>13</sup> membuat suatu sistem penilaian PARACELSUS (Tabel 2) untuk mengindikasikan kemungkinan PG yang tinggi dan membedakannya dari ulkus kaki vena, yaitu dengan terpenuhinya skor minimal 10 poin.<sup>13</sup> Pada kasus ini, didapatkan terpenuhinya satu kriteria mayor dan enam kriteria minor pada kriteria diagnostik PG ulseratif dan total skor 19 pada sistem penilaian PARACELSUS.

Minimnya laporan mengenai PG mengakibatkan belum tersedianya tata laksana baku emas untuk dermatosis ini. Pengobatan biasanya ditujukan pada penyakit terkait yang mendasari. Selain itu, metode yang paling sering diandalkan dan dilaporkan yaitu terapi imunosupresif.<sup>2,12</sup>

Terapi glukokortikoid sistemik diperlukan untuk penyakit yang luas yaitu prednison oral 1-2 mg/kg/

**Tabel 2.** Sistem penilaian PARACELSUS

Kriteria	Keterangan	Skor
Mayor	Penyakit progresif: ulkus progresif kurang dari 6 minggu secara klinis	3
	Eksklusi diagnosis banding yang relevan	3
	Tepi luka merah-keunguan	3
Minor	Perbaikan dengan obat imunosupresan	2
	Bentuk ulkus yang khas tidak beraturan (bizzare)	2
	Nyeri hebat >4/10 pada visual analogue scale (VAS)	2
	Fenomena patergi lokal	2
Tambahan	Inflamasi supuratif pada histopatologi	1
	Dinding bergaung	1
	Penyakit sistemik	1

Modifikasi dari: Jockenhofer dkk<sup>1</sup>

hari.<sup>14</sup> Respons biasanya cepat, dan tanda-tanda sistemik, termasuk nyeri, hilang dalam waktu 1-2 minggu. Namun, karena penyembuhan ulkus yang sempurna membutuhkan waktu berbulan-bulan, pengurangan glukokortikoid diperlukan ketika perkembangan penyakit berhenti dan terdapat perbaikan nyeri untuk menghindari efek merugikan dari penggunaan steroid sistemik dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama.<sup>1,5,14</sup>

Rubaian dkk. (2022)<sup>4</sup> melaporkan sebuah kasus PG pada pasien dengan kanker payudara metastasis yang bermanifestasi pada batang tubuh, bokong, ekstremitas atas dan bawah. Pada kasus tersebut terjadi juga resolusi komplrit dari ulkus setelah penggunaan kortikosteroid sistemik.<sup>4</sup> Pada kasus ini didapatkan respons cepat terhadap kortikosteroid sistemik yaitu dalam satu minggu, dan resolusi komplrit setelah delapan minggu pengobatan.

## KESIMPULAN

Pioderma gangrenosum perlu menjadi pertimbangan diagnosis pada pasien dengan riwayat keganasan yang menunjukkan lesi ulseratif dengan kemungkinan faktor penyerta yang dapat mencetuskan fenomena patergi. Pemeriksaan histopatologis perlu dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan keganasan, infeksi, atau vaskulitis. Jika terkonfirmasi, pengobatan dengan agen imunosupresif efektif dalam memperbaiki lesi klinis dan mengurangi keluhan pasien.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med*. 2019;19(3):224-8.
2. Kuroda F, Urban C, Mendes E, Raymundo AR, Fornazari AAC, Durigan TR. Breast cancer and pyoderma gangrenosum: a complication after conservative surgery and radiotherapy. *Mastolo gy*. 2020;30:e20200032:1-5.
3. Flora A, Frew JW. Pyoderma gangrenosum: a review of the clinical, mechanistic and therapeutic landscape. *WPR*. 2022;30(1):16-23.
4. Rubaian NB, Al-Mulhim A, Shaikh L. Pyoderma gangrenosum in a patient with metastatic breast cancer. *Our Dermatol Online*. 2022;13(3):299-301.
5. Kim D, Hur S, Lee JS, Chin S, Lim CW, Kim Z. Pyoderma gangrenosum mimicking wound infection after breast cancer surgery. *J Breast Cancer*. 2021;24(4):409-16.
6. Qureshi A, Persaud K, Zulfiqar S, Dande R, Puri C, Awasthi S. Atypical pyoderma gangrenosum: a case of delayed recognition. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(2):242-8.
7. Alassani F, Kassang P, Amouzou E, Tchangai B, Sakiye KA, Darre T, et al. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum associated with adenocarcinoma of the rectosigmoid junction: a case report. *J Med Case Reports*. 2019;13(372):1-5.
8. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum a delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatology*. 2018;154:461-6.
9. Vernaci GM, Meroni M, Dieci MV, Sibene T, Montesco MC, Orvieto E, et al. Postsurgical pyoderma gangrenosum in a breast cancer patient: a case report and literature review. *Case Rep Oncol*. 2021;14:160-4.
10. Shah M, Sachdeva M, Gefri A, Jfri A. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum in solid organ malignancy: a literature review. *Int J Dermatol*. 2020;59:154-8.
11. Huynh J, Aronowitz P. Pyoderma gangrenosum secondary to herpes zoster. *Ann Internal Med: Clinical Cases*. 2022;e220841:1-2.
12. Alani A, Ahmad K. Pyoderma gangrenosum of the scalp: pathergic response to herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:281-9.
13. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, Benson S, Dissemmond J. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):615–20.
14. Jourabachi N, Lazarus GS. Pyoderma gangrenosum. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Morgolis DJ, et al., penyunting. *Fitzpatrick's dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019.h.605-16.

---

## Laporan Kasus

---

### LAPORAN KASUS: ROSASEA TIPE PAPULOPUSTULAR YANG DITERAPI DOKSISIKLIN ORAL, ASAM AZALEAT DAN TRETINOIN TOPIKAL

*Aurelia Stephanie\**, Ketut Kwartantaya Winaya, IGN Darmaputra, Laksmi Hermina, Aurelia Stella

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

#### ABSTRAK

Rosacea merupakan suatu kondisi inflamasi kronis mengenai daerah sentrofasial. Rosacea ditandai oleh adanya makula-patch eritema, telangiectasis, papul, pustul dan fimatosa yang disertai rasa gatal, terbakar, tersengat atau nyeri. Laki-laki, 49 tahun, mengeluhkan adanya bercak kemerahan dan benjolan kecil kemerahan sebagian berisi nanah pada kedua pipi, dagu, hidung dan dahi disertai rasa nyeri seperti terbakar dan gatal sejak 2 tahun yang lalu. Keluhan ini dipicu oleh pajanan sinar matahari, makanan pedas, sup panas, dan kopi panas. Status dermatologikus menunjukkan patch eritema dengan papul dan pustul multipel pada sentrofasial. Pemeriksaan dermoskopi ditemukan pembuluh darah yang tersusun poligonal, follicular plugs, pustul, dan skuama putih halus. Pemeriksaan histopatologis ditemukan Demodex di dalam folikel rambut. Tatalaksana berupa doxsisiklin 100 mg oral tiap 12 jam, asam azaleat 20% cream topikal tiap 24 jam, tabir surya topikal, tretinoin 0,025% cream topikal tiap 24 jam memberikan perbaikan klinis pada minggu ketujuh. Terapi kombinasi doxsisiklin oral, asam azaleat dan tretinoin 0,025% topikal serta menghindari faktor pencetus memberikan perbaikan klinis yang baik.

**Kata kunci :** eritema, inflamasi, papulopustular, rosacea, telangiectasis

### CASE REPORT: PAPULOPUSTULAR TYPE OF ROSACEA WHICH WAS TREATED BY ORAL DOXYCYCLINE, AZELAIC ACID AND TOPICAL RETINOID

#### ABSTRACT

Rosacea is a chronic inflammatory condition affecting the centropacial area. Rosacea is characterized by erythematous macules-patches (transient to persistent), telangiectasis, papules, pustules and phymatoses accompanied by itching, burning, stinging or pain.

Male, 49 years old, came with redness, multiple erythematous bumps containing pus on both cheeks, chin, nose and forehead accompanied by burning pain and itch since 2 years ago. This complaint is triggered by sun exposure, spicy food, hot soup, and hot coffee. Dermatologic status showed patches of erythema with multiple centropacial papules and pustules. Dermoscopy examination revealed vascular pattern of polygonal vessels, follicular plugs, pustules and fine white scales. Histopathological examination revealed Demodex in the hair follicle. The patient was treated with doxycycline 100 mg orally every 12 hours, azelaic acid 20% cream topically every 24 hours, topical sunscreen, topical tretinoin 0,025% cream every 24 hours provided clinical improvement in the seventh week. Combination therapy of oral doxycycline, topical azelaic acid and tretinoin 0,025%, also avoiding precipitating factors provides good clinical improvement.

**Keywords:** erythema, inflammation, papulopustular, rosacea, telangiectasia

---

#### Korespondensi:

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr.  
IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia  
Telp.: 082287188187  
Email: draurel2015@gmail.com

## PENDAHULUAN

Rosasea seringkali mempengaruhi penampilan seseorang yang berdampak pada psikologis dan kualitas hidup penderita.<sup>1,2</sup> Rosasea telah dilaporkan di negara-negara seperti Afrika, Asia, dan Amerika Selatan dengan prevalensi mencapai 10%.<sup>3</sup> Di Amerika Serikat terdapat 13 juta orang dengan rosasea. Penelitian prospektif dari Jerman melaporkan prevalensi rosasea mencapai 12%, dengan sub tipe eritematotelangiectasis dan papulopustular masing-masing mencapai 9% dan 3%.<sup>4</sup> Rosasea lebih banyak mengenai wanita daripada pria dengan perbandingan 3:1. Onset pada wanita antara usia 35 hingga 45 tahun, sedangkan pada pria umumnya pada usia 45 hingga 55 tahun.<sup>1</sup>

Rosasea melibatkan faktor genetik dan faktor eksternal. Riwayat rosasea dalam keluarga ditemukan pada 25% penderita. Faktor eksternal yang memicu rosasea antara lain sinar matahari, cuaca panas atau dingin, paparan sinar matahari, aktivitas, stres psikologis, konsumsi alkohol, minuman panas, makanan pedas, infestasi *Demodex folliculorum*.<sup>1,2</sup>

Beberapa modalitas terapi rosasea terdiri dari pemberian anti-inflamasi, antibiotik, imunomodulator, *pulsed dye laser*, *intense pulsed light device*, laser Nd:YAG, dan pentingnya menghindari faktor pencetus mengingat perjalanan rosasea yang kambuh-kambuhan.<sup>1,2</sup>

Kejadian rosasea cukup sering dijumpai, rekuren, mengganggu penampilan bahkan kualitas hidup pasien sehingga menjadi tantangan terapeutik bagi dokter spesialis dermatologi dan venereologi. Laporan kasus ini bertujuan untuk memaparkan terapi rosasea tipe papulopustular menggunakan doksisisiklin oral yang dikombinasikan dengan asam azaleat dan tretinoin topikal cukup efektif dengan efek samping minimal dan biaya yang relatif terjangkau.

## KASUS

Seorang laki-laki, usia 49 tahun, warga negara Indonesia, suku Jawa, datang dengan keluhan utama berupa kemerahan disertai benjolan kecil berwarna kemerahan sebagian berisi nanah pada kedua pipi, dagu, hidung dan dahi sejak 2 tahun yang lalu. Awalnya benjolan kecil hanya sedikit dibagian pipi dan dahi kemudian semakin banyak. Wajah terasa nyeri seperti terbakar saat pasien beraktivitas siang hari di luar ruangan. Rasa gatal terkadang dirasakan. Sehari-hari pasien hanya menggunakan sabun wajah untuk mencuci muka 2 kali sehari. Keluhan sistemik seperti demam terus-menerus ataupun nyeri pada persendian disangkal. Tidak terdapat keluhan pada mata. Perubahan bentuk hidung atau bagian wajah lainnya disangkal.

Riwayat keluhan serupa sebelumnya disangkal. Riwayat penyakit kronis seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung dan autoimun (lupus) disangkal. Riwayat mengoleskan minyak tradisional disangkal. Riwayat alergi obat disangkal. Riwayat berganti-ganti produk perawatan wajah disangkal. Riwayat keluarga yang mempunyai keluhan serupa disangkal. Riwayat pengobatan 2 tahun yang lalu pasien sempat membeli sendiri obat jerawat namun tidak kunjung membaik. Enam bulan yang lalu pasien berobat ke RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah, dilakukan biopsi dan didiagnosis rosasea tipe papulopustular diberikan terapi topikal asam azaleat 20% krim dan tabir surya namun pasien tidak kontrol. Kemudian pasien berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin lain diberikan krim racikan dan doksisisiklin 50 mg tiap 24 jam selama 1 bulan namun pasien merasa belum mengalami perbaikan.

Pasien bekerja sebagai seorang tukang kebun yang beraktivitas setiap hari pukul 10.00 hingga 12.00 WITA mengaku sering merasa kepanasan karena terpapar



**Gambar 1.** Pada wajah tampak makula-patch eritema dengan papul eritema dan pustul diatasnya

matahari dengan hanya menggunakan topi tanpa menggunakan tabir surya. Pasien mengaku sering makan makanan pedas, sup dan soto, serta meminum kopi panas setiap pagi. Riwayat konsumsi alkohol disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien baik dan tanda vital dalam batas normal, *Visual Analogue Scale* (VAS) 1. Status generalis dalam batas normal. Status dermatologis pada wajah (dahi, hidung, kedua pipi dan dagu) didapatkan effloresensi makulapatch eritema multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran 0,5x1 sampai 1x2 cm, berkonfluens, distribusi simetris di atasnya terdapat papul eritema dan pustul multipel. Tidak ditemukan adanya komedo (Gambar 1a-c). Pada pemeriksaan dermoskopi didapatkan gambaran pembuluh darah linear tersusun poligonal (*vascular polygon*), *follicular plugs* berwarna kuning, pustul dan skuama putih halus (Gambar 2).

Pemeriksaan histopatologis menunjukkan gambaran infiltrat perivaskuler, infiltrat limfohistiositik perifolikuler, telangiectasis dan *Demodex* di dalam folikel rambut sesuai gambaran rosasea (Gambar 3a-d).

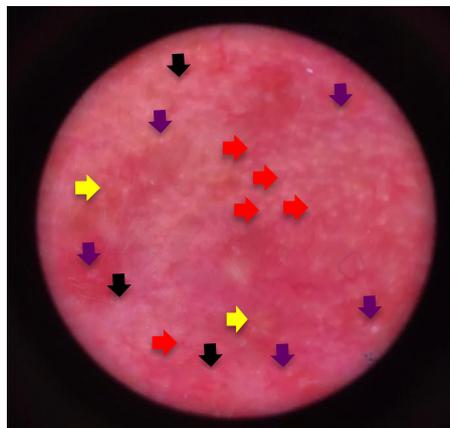
Diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang adalah rosasea tipe

papulopustular. Penatalaksanaan yang diberikan yaitu doksisisiklin 100 mg oral tiap 12 jam selama 4 minggu kemudian dosis diturunkan menjadi 100 mg oral tiap 24 jam pada minggu kelima karena terjadi perbaikan klinis, asam azaleat 20% krim topikal tiap 24 jam (pagi hari), tabir surya topikal dengan *Sun Protector Factor* (SPF) 45, dan tretinoin 0,025% krim topikal tiap 24 jam (malam hari).

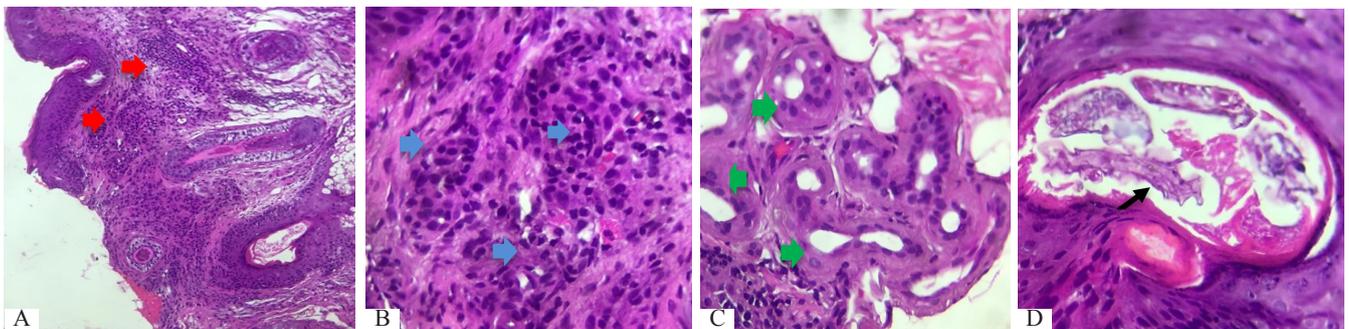
Pada pengamatan minggu ketujuh, keluhan merah dan benjolan pada wajah sudah berkurang namun merasa kulit menjadi kering dan mengelupas. Nyeri seperti terbakar dan gatal disangkal. Nilai VAS 0. Pemeriksaan status generalis dalam batas normal.

Pada status dermatologis lokasi wajah (dahi, hidung, kedua pipi dan dagu) didapatkan effloresensi makulapatch eritema hingga hiperpigmentasi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran 0,5x1- 1x2 cm dengan di atasnya terdapat papul hiperpigmentasi multipel. Tidak ditemukan komedo (Gambar 4a-c).

Pasien mengalami perbaikan klinis secara signifikan sehingga terapi yang diberikan berupa doksisisiklin 50 mg tiap 24 jam intra oral selama 2 minggu, asam azaleat 20% krim topikal tiap 24 jam (pagi hari), tabir surya topikal



**Gambar 2.** Pada pemeriksaan dermoskopi tampak *vascular polygon* (panah merah), *follicular plugs* (panah kuning), dan pustul (panah ungu), skuama putih halus yang tersebar (panah hitam)



**Gambar 3.** (A) Tampak sel radang limfosit, neutrofil, dan makrofag (panah merah), (B) infiltrat limfohistiositik perifolikuler (panah biru), (C) telangiectasis (panah hijau), (D) *Demodex* di dalam folikel rambut (panah hitam)

dengan SPF 45 dan adapalene 0,1% gel topikal tiap 24 jam (malam hari) karena pasien mengalami iritasi setelah mengoleskan tretinoin.

## DISKUSI

Rosasea berasal dari bahasa Yunani yang berarti “*rose-like*” memiliki gejala khas berupa wajah memerah atau *flushing* berulang maupun kombinasi dengan eritema transien atau persisten.<sup>1</sup> Rosasea umumnya dijumpai antara usia 35 hingga 55 tahun, lebih sering pada wanita, sedangkan perubahan fimatosa lebih sering pada laki-laki.<sup>1,2</sup> Pada kasus, pasien seorang laki-laki berusia 49 tahun.

Faktor pemicu rosasea yang spesifik untuk setiap individu harus diidentifikasi. Beberapa faktor umum yang diduga sebagai pencetus rosasea yaitu cuaca, stres emosional, suhu panas atau dingin, minuman (alkohol, minuman panas seperti coklat, kopi atau teh), makanan (makanan pedas, bumbu kari, kecap, produk olahan susu, coklat, cuka), kosmetik, obat-obatan (kortikosteroid, vasodilator seperti *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, *calcium channel blocker* dan statin) dan olahraga.<sup>1-5</sup>

Penyebab dan patogenesis rosasea bersifat multifaktorial.<sup>1,2,6</sup> Faktor genetik diduga berperan pada rosasea yakni riwayat keluarga dan kembar monozigot meningkatkan resiko rosasea sebesar 25% kasus. Pasien dengan riwayat keluarga rosasea mengalami onset rosasea yang lebih awal.<sup>1,5,7</sup> Pada kasus, tidak dijumpai riwayat keluarga dengan rosasea.

Manifestasi klinis rosasea berupa makula-*patch* eritema, papul, pustul dan telangiectasis disertai rasa terbakar atau tersengat, gatal, kulit kering, edema, fimatosa dan kelainan pada mata. Pada rosasea tidak

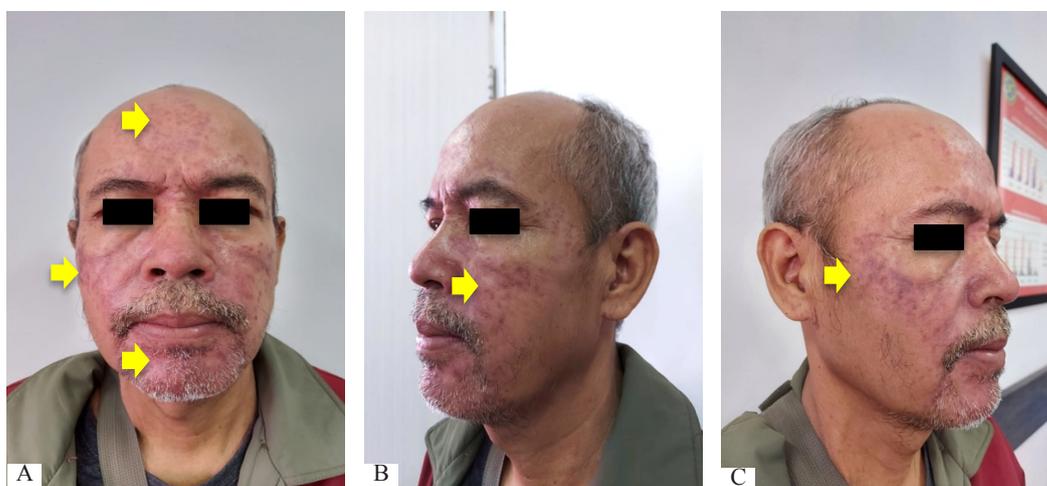
dijumpai komedo. Rosasea dibagi menjadi 4 tipe, yaitu eritematotelangiectasis, papulopustular, fimatosa, dan okuler.<sup>1,2</sup>

Rosasea tipe papulopustular (PPR) ditandai dengan papul dan pustul dengan dasar eritematosa yang persisten, distribusi simetris, terutama di daerah wajah bagian sentral namun dapat menyebar ke leher, dada dan dahi, disertai rasa terbakar atau menyengat, dan dapat dijumpai telangiectasis. *Patch* eritema dapat berkembang menjadi plak.<sup>1</sup> Papul dan pustul pada subtype ini menyerupai akne, namun tidak ditemukan komedo.<sup>1,5,8</sup> Pada kasus, manifestasi klinis sesuai dengan rosasea tipe papulopustular.

Pemeriksaan dermoskopi menunjukkan pembuluh darah linear yang tersusun poligonal (*vascular polygon*), *follicular plugs*, pustul, skuama putih halus yang tersebar dijumpai pada tipe papulopustular.<sup>9-11</sup> Pada kasus, gambaran dermoskopi sesuai dengan pustaka.

Gambaran histopatologis PPR tampak infiltrat limfositosis perivaskuler yang mengelilingi folikel rambut dan kelenjar sebacea, infiltrat terdiri dari neutrophil, limfosit, makrofag dan sel plasma, dilatasi pembuluh darah dan edema dermis. Neutrofil banyak ditemukan di sekitar infundibulum dan tampak *Demodex folliculorum*. *Demodex folliculorum* sering ditemukan dalam folikel rambut dan kelenjar sebacea, namun dapat juga ditemukan pada semua tipe rosasea (20-50% kasus).<sup>12-14</sup> Pada kasus, gambaran histopatologis sesuai dengan pustaka.

Diagnosis rosasea papulopustular pada kasus ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.<sup>1,5,15</sup> Penatalaksanaan rosasea pada prinsipnya adalah menghindari faktor pencetus dan mengurangi inflamasi. Pada kasus, pasien diberikan terapi berupa doksisisiklin yang diberikan selama 9 minggu, asam azaleat 20% krim, tabir surya dengan



**Gambar 4.** Pada wajah tampak makula-*patch* eritema hingga hiperpigmentasi. Jumlah papul berkurang. Tidak ditemukan pustul maupun komedo

SPF 45, tretinoin 0,025% krim topikal pada malam hari. Pasien sempat merasa perih karena efek samping tretinoin topikal berupa iritasi sehingga diganti menjadi adapalene topikal.

Rosasea tipe PPR membaik lebih cepat menggunakan kombinasi terapi topikal dengan antibiotik oral.<sup>16,17</sup> Antibiotik oral seperti doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, klaritromisin, atau klindamisin dapat diberikan selama 4-8 minggu. Doksisisiklin merupakan tetrasiklin generasi kedua berspektrum luas, memiliki bioavailabilitas baik, waktu paruh lebih lama dan dapat diminum bersama dengan makanan untuk mengurangi efek samping gastrointestinal, sekaligus merupakan antimikroba oral satu-satunya yang disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi sistemik utama pada rosasea.<sup>18</sup>

Doksisisiklin bekerja dengan menekan produksi sitokin pro-inflamasi IL-1 dan TNF- $\alpha$ , menghambat kemotaksis neutrofil, menghambat ekspresi matriks metalloproteinase (MMP), *reactive oxygen species* (ROS) serta menghambat vasodilatasi yang dimediasi *nitric oxide* (NO).<sup>15,19-21</sup> Mekanisme inhibisi ekspresi MMP menyebabkan hambatan terhadap aktivasi peptide katelisin dan aktivitas serine protease *kallikrein-related peptidase-5* (KLK5), produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang merupakan stimulator poten angiogenesis. Doksisisiklin 40 mg per hari umumnya diberikan di Amerika Serikat sebagai dosis sub-antimikroba. Dosis sub-antimikroba bekerja hanya sebagai anti-inflamasi bukan sebagai antimikroba dan dikatakan tidak menyebabkan resistensi pada penelitian setelah penggunaan selama 9 bulan. Jika dosis sub-mikroba tidak menunjukkan perbaikan, dosis dapat ditingkatkan menjadi 100-200 mg per hari. Doksisisiklin 100-200 mg per hari bekerja sebagai anti-inflamasi sekaligus antimikroba. Setelah perbaikan klinis, dosis dapat diturunkan perlahan dengan durasi terapi antara 8-12 minggu.<sup>18</sup> Efek samping tersering yaitu gangguan gastrointestinal berupa nyeri ulu hati, gastritis, mual, muntah dan diare dan fotosensitivitas. Pada pasien dengan alergi, intoleran atau wanita hamil, dapat digunakan eritromisin atau klaritromisin.<sup>21</sup> Pada kasus, doksisisiklin diberikan dosis 200 mg dengan penurunan dosis disesuaikan perbaikan klinis dan tidak ditemukan efek samping doksisisiklin.

Studi Torresani et al. membandingkan doksisisiklin 100 mg 2 kali sehari selama 4 minggu kemudian 100 mg 1 kali sehari selama 4 minggu dibandingkan klaritromisin 250 mg 2 kali sehari selama 4 minggu kemudian 250 mg 1 kali sehari selama 4 minggu sebagai terapi rosasea. Pada minggu kedelapan terapi, tidak ditemukan perbedaan signifikan lesi eritema, telangiectasis maupun jumlah papul dan pustul di antara kedua kelompok.<sup>22</sup> Terapi

oksitetrasiklin 500 mg 2 kali sehari, doksisisiklin 100 mg 2 kali sehari, minosiklin 50 mg per hari, eritromisin 500 mg 2 kali sehari dilaporkan berhasil dan dapat ditoleransi dengan baik. Pada umumnya terapi sistemik diberikan selama 8-12 minggu dan perbaikan klinis mulai terlihat pada minggu kedua atau ketiga. Jika terjadi perbaikan klinis maka dosis obat dapat diturunkan bertahap sambil terapi topikal tetap dilanjutkan. Terapi *maintenance* dengan terapi topikal ivermektin, metronidazole dan asam azaleat. Jika eritema masih menetap, *adrenergic receptor blocker* (brimonidine, oksimetazolin) topikal dapat diberikan. Terapi topikal *maintenance* bermanfaat untuk mencegah rekurensi.<sup>2,3</sup>

Rosasea tipe PPR yang refrakter atau tidak respon terhadap pengobatan, dapat dipertimbangkan isotretinoin oral. Isotretinoin oral dosis rendah (10-20 mg setiap hari atau kurang dari 0,5 mg/kg/hari) selama 4-6 bulan cukup efektif, dapat ditoleransi, membantu menghambat progresivitas terjadinya *rhinophyma*.<sup>23</sup> Sebuah *randomized controlled trial* tahun 2016 membandingkan isotretinoin oral (0,25 mg/kg/hari) atau 10 mg setiap hari dengan plasebo, setelah 4 bulan jumlah papul dan pustul berkurang hingga 90%.<sup>24</sup> Metronidazole, klaritromisin dan azitromisin efektif dengan onset relatif lebih cepat dan lebih sedikit efek samping terhadap gastrointestinal dibandingkan eritromisin dan resiko hiperpigmentasi lebih kecil dibandingkan minosiklin.<sup>1,19</sup>

Asam azaleat memiliki efek anti-inflamasi, anti-keratinisasi dan antibakteri.<sup>25</sup> Kombinasi asam azaleat dengan antibiotik oral menunjukkan perbaikan yang lebih signifikan dibandingkan antibiotik oral monoterapi.<sup>26</sup> Sediaan dalam bentuk gel 15% dan krim 20%, namun gel 15% memiliki kemampuan absorpsi dan penetrasi lebih tinggi. Frekuensi aplikasi 1 atau 2 kali sehari memiliki efikasi yang sama.<sup>27</sup> Beberapa studi menunjukkan asam azaleat gel 15% maupun krim 20% memberi perbaikan klinis lebih signifikan dibandingkan krim metronidazole 0,75% sehingga asam azaleat menjadi terapi alternatif yang efektif dan aman.<sup>27,28</sup>

Kombinasi asam azaleat dengan antibiotik oral menunjukkan perbaikan yang lebih signifikan pada PPR ringan-sedang dibandingkan antibiotik oral monoterapi. Efek samping antara lain iritasi ringan atau sementara, tetapi umumnya dapat ditoleransi dengan baik tanpa memerlukan penghentian pengobatan dan dapat digunakan jangka panjang.<sup>29,30</sup> Pada kasus, diberikan terapi topikal asam azaleat 20% krim dikarenakan sediaan 15% gel tidak tersedia, terjadi perbaikan secara klinis dan dapat ditoleransi oleh pasien.

Retinoid topikal memiliki efek anti-inflamasi dan memperbaiki kulit akibat *photodamaged* dengan menginduksi *remodeling* jaringan dan menghambat ekspresi *toll-like receptor 2*, lipooksigenase dan

metabolisme oksidatif asam arakhidonat.<sup>15</sup> Retinoid topikal yang berhasil untuk PPR hanya tretinoin 0,025% dan adapalene gel. Tretinoin 0,025% tanpa atau dengan kombinasi antibiotik (kombinasi tretinoin 0,025% dengan klindamisin 1,2%) dapat bermanfaat untuk lesi rosacea papulopustular maupun eritematotelangiectasis.<sup>31,32</sup> Adapalene 0,1% gel sama efektifnya dengan tretinoin 0,025% untuk lesi inflamasi, lebih tidak iritatif serta lebih stabil.<sup>29,33</sup>

Adapalene 0,1% gel sama efektifnya dengan tretinoin 0,025% untuk lesi inflamasi, lebih tidak iritatif serta lebih stabil.<sup>32,33</sup> Jika dibandingkan dengan metronidazole 0,75% gel, pada adapalene terjadi penurunan jumlah lesi papul dan pustul yang lebih signifikan namun eritema dan telangiectasis tidak berbeda secara signifikan. Efek samping berupa iritasi, kemerahan dan kering, pengelupasan kulit ringan yang akan membaik setelah pemakaian dihentikan, maka disarankan memulai terapi dari dosis rendah kemudian dinaikkan secara bertahap.<sup>33</sup> Pada kasus, terjadi efek samping tretinoin topikal berupa iritasi, sehingga diganti dengan adapalene dan terjadi perbaikan secara klinis.

Selain pengobatan topikal dan oral, rosacea khususnya untuk lesi eritema dan telangiectasis dapat diterapi dengan laser vaskular dan terapi *intense pulsed light* (IPL).<sup>1,2</sup> Kedua modalitas ini dapat digunakan sebagai tambahan dengan terapi topikal dan oral pada rosacea untuk resolusi yang lebih cepat. Modalitas non-ablatif ini dapat menghilangkan telangiectasis, mengurangi atau menghilangkan eritema, mengurangi

jumlah papul atau pustul, dan mampu memperpanjang durasi remisi. Beberapa kekurangannya adalah biaya dan efek samping, yang mungkin timbul yaitu eritema sementara, edema, purpura, bula, diskromia, luka bakar, dan yang jarang yaitu bekas luka.<sup>1</sup>

Perawatan kulit meliputi menggunakan pembersih wajah yang lembut, pH sedikit asam-netral, bebas pewangi, tidak abrasif, fotoproteksi seperti topi dan tabir surya minimal SPF 30, alas bedak untuk menyamarkan kemerahan, dan pelembap.<sup>1,28</sup>

Progresivitas rosacea setiap individu bervariasi tergantung paparan faktor-faktor resiko. Remisi total rosacea rata-rata membutuhkan waktu cukup lama bahkan hingga 56 bulan. Prognosis rosacea papulopustular derajat ringan-sedang lebih baik daripada pasien dengan subtype lain, dapat mencapai remisi total selama 2 tahun. Terapi yang tepat dan menghindari faktor pencetus umumnya dapat mengurangi kekambuhan rosacea.<sup>1,34</sup> Pada kasus, prognosis dubius.

## SIMPULAN

Diagnosis rosacea ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Terapi yang tepat dan menghindari faktor pencetus umumnya dapat mengurangi kekambuhan rosacea. Rosacea bukan merupakan penyakit yang mengancam jiwa, namun sangat mengganggu secara kosmetik, bahkan dapat menimbulkan komplikasi berupa *rhinophyma* dan blepharitis atau keratitis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ OJ. Fitzpatrick's Dermatology Ninth Edition. 2019. 1419–1443 p.
- Saghari, Keri, Shamlar, Baumann. Cosmetic Dermatology second ed. Dermatology. Illustrated Study Guide and Comprehensive Board Review. 2009. 128–132 p.
- Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361574.
- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):428–34.
- Fernandes A, Indramaya DM. Studi retrospektif : profil penyakit rosacea (Retrospective study : profile of rosacea). *BIKKK*. 2015;30(2):145–53.
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148–55.
- Dall'Oglio F, Fusto C, Micali G. Intrafamilial Transmission of Rosacea Spanning Six Generations: A Retrospective Observational Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(2):35–9.
- Gonçalves MMBMM, De Pina MESRT. Dermocosmetic care for rosacea. *Brazilian J Pharm Sci*. 2017;53(4):1–16.
- Kang IH, Seo JK SM. Useful Dermoscopic Finds for Differentiating Rosacea from Seborrheic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2020;65:316–8.
- Errichetti E. Dermoscopy in Monitoring and Predicting Therapeutic Response in General Dermatology (Non-Tumoral Dermatoses): An Up-To-Date Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1199–214.
- Deshapande A, Ankad BS. Dermoscopic Monitoring of Response to Intense Pulsed Light in Rosacea: A Case Report. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020058.
- Mikkelsen CS, Bjerring P, Holmgren HR, Salava A. Rosacea : Time for a New Approach Review Rosacea : Time for a New Approach. 2017;22(1):1–12.
- Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol Ther (Heidelb)*.

- 2020;10(6):1229–53.
14. Woo Jin Lee, Joon Min Jung, Ye Jin Lee, Chong Hyun Won, Sung Eun Chang, Jee Ho Choi, Kee Chan Moon MWL. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(5):347–52.
  15. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Ski Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
  16. Sallerasa M, M. Alegreb, V. Alonso-Useroc, P. Boixedad, J. Domínguez-Silvae JF-H. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. *ACTAS*. 2019;110(7):533–45.
  17. Wang L, Li X-H, Wen X, Li X-X, Du D, Li Y, et al. Retrospective analysis of 19 papulopustular rosacea cases treated with oral minocycline and supramolecular salicylic acid 30% chemical peels. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):1048–1052.
  18. Del Rosso JQ, Brantman S, Baldwin H. Long-term inflammatory rosacea management with subantibiotic dose oral doxycycline 40 mg modified-release capsules once daily. *Dermatol Ther*. 2022;35(1):1–8.
  19. Maor D, Chong AH. Rosacea. *Aust Fam Physician*. 2017;46(5):277–81.
  20. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432–45.
  21. FJ Navarro-Triviño, I Pérez-López RR-V. Doxycycline, an antibiotic or an anti-inflammatory agent? The Most Common uses in dermatology. *ACTAS*. 2020;111(7):561–6.
  22. Sheila Valentín, Adisbeth Morales, Jorge L Sánchez AR. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:129–140.
  23. Esther van Zuuren, Fedorowicz Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. 136AD;6:1081–3.
  24. Setiawan R. Aspek Klinis Rosacea. *CDK*. 2020;47(1):35–8.
  25. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 3: A status report on systemic therapies. *Cutis*. 2014;93(1):18–28.
  26. Rosso D, Bhatia. Azelaic Acid gel 15% in the Management of Papulopustular Rosacea: a Status Report on Available Efficacy Data and Clinical Application. *Cutis*. 2011;88:67–72.
  27. King S, Campbell J, Rowe R, Daly M-L. A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(10):2650–62.
  28. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, Goren A. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):1895–904.
  29. Rivero AL, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr*. 2018;41(1):20–4.
  30. Helfrich YR, Maier LM. Topical and oral therapeutic approach to rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35:74–8.
  31. Engin B, Özkoca D, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Conventional and novel treatment modalities in rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:179–86.
  32. Rusu A, Tanase C, Pascu GA, Todoran N. Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals*. 2020;13(9):1–22.
  33. Kryczyk-Poprawa A, Kwiecień A, Opoka W. Photostability of topical agents applied to the skin: A review. *Pharmaceutics*. 2020;12(1).
  34. Lee WJ, Lee YJ, Lee MH, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Prognosis of 234 rosacea patients according to clinical subtype: The significance of central facial erythema in the prognosis of rosacea. *J Dermatol*. 2016;43(5):526–31.

# GAMBARAN HISTOPATOLOGIS DARI BIOPSI KULIT MULTIPLE LESI KULIT BERBEDA PADA PASIEN KUSTA TIPE *BORDERLINE TUBERCULOID*

*Frizam Dwindamuldan Sutisna\*, Hendra Gunawan*

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung*

### **ABSTRAK**

*Pemeriksaan histopatologis pada beberapa kasus kusta dapat membantu penegakan diagnosis dan menentukan tipe kusta. Salah satu hal penting dalam pemeriksaan histopatologis yaitu penentuan lokasi biopsi kulit. Dilaporkan kasus kusta tipe borderline tuberculoid (BT) pada seorang perempuan berusia 54 tahun dengan keluhan bercak kemerahan yang baal di lengan bawah kanan. Pada pemeriksaan fisis ditemukan tiga makula eritem hipestesi yang berkonfluens, sebagian berbentuk bulat, sebagian anular, disertai satu lesi satelit di lengan bawah kanan. Hasil pemeriksaan bakteriologis tidak ditemukan bakteri tahan asam. Biopsi kulit multipel dilakukan dari lesi kulit berbentuk bulat, anular, dan lesi satelit. Gambaran histopatologis dari makula eritem berbentuk bulat ditemukan epidermis atrofi, infiltrat limfosit, disertai granuloma epitelioid di dermis, yang mendukung kusta tipe BT. Gambaran histopatologis dari lesi anular dan lesi satelit ditemukan infiltrat limfosit pada dermis, perivaskular, sekitar kelenjar ekkrin dan folikel rambut, yang sesuai kusta tipe indeterminate. Pada kusta, angka kesesuaian gambaran histopatologis dengan manifestasi klinis menunjukkan hasil bervariasi. Apabila terdapat lesi kulit multipel dengan bentuk berbeda, sebaiknya dilakukan biopsi kulit multipel. Pada kasus ini, setelah dikorelasikan antara gambaran klinis dengan histopatologis, mendukung kusta tipe BT. Gambaran histopatologis dari biopsi kulit multipel dapat memberikan gambaran bervariasi, sehingga korelasi dengan manifestasi klinis perlu dilakukan untuk penegakan diagnosis.*

**Kata kunci :** *biopsi kulit multipel, gambaran histopatologis, kusta*

## **HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF MULTIPLE SKIN BIOPSIES FROM DIFFERENT SKIN LESIONS IN BORDERLINE TUBERCULOID LEPROSY PATIENT**

### **ABSTRACT**

*The histopathological examination helps in prompt diagnosis and type of disease in some cases of leprosy. Determination of the biopsy site on the skin lesion is important. We report a case of borderline tuberculoid (BT) leprosy in a 54-year-old female who complained of numb red patches on the right forearm. From physical examination, three confluent hypoesthetic round shapes and annular erythematous macules, accompanied with one satellite lesion on the right forearm were found. The bacteriological examination revealed no acid-fast bacteria. Multiple skin biopsies were performed on round, annular, and satellite lesions. Histopathological features of the round erythematous macule demonstrated atrophic epidermis, lymphocyte infiltration, with epithelioid granulomas in the dermis, which supported BT leprosy. Histopathological features of the annular and satellite lesions showed lymphocyte infiltration in the dermis, perivascular, around the eccrine glands, and hair follicles, which corresponded to indeterminate leprosy. In leprosy, the concordance between histopathological and clinical features shows varying results. Multiple skin biopsies should be performed for multiple different skin lesions. The diagnosis of BT leprosy was established in this case after a clinicopathological correlation was done. In a leprosy patient, multiple skin biopsies obtained from different skin lesions could reveal a varied histopathological picture. Therefore, clinical and pathological correlation is needed in order to establish the diagnosis.*

---

### **Korespondensi:**

Jl. Pasteur No. 38, Bandung 40161  
Telp.: (022)2551111,  
Email: frizamwindamuldan@gmail.com

**Keywords:** *histopathological, leprosy, multiple skin biopsies*

## PENDAHULUAN

Kusta merupakan suatu penyakit granulomatosa kronik yang disebabkan *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Penyakit ini terutama mengenai saraf perifer dan kulit, tetapi dapat pula mengenai beberapa organ lain.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, terdeteksi 127.396 kasus baru kusta di dunia dan 74% dari semua kasus baru tersebut ditemukan di tiga negara, yaitu India, Brazil, dan Indonesia. Pada tahun 2020, jumlah kasus baru kusta di Indonesia dilaporkan sebanyak 11.173 kasus.<sup>3</sup>

Diagnosis kusta dapat ditegakkan apabila ditemukan minimal satu dari tiga tanda kardinal kusta, yaitu adanya lesi kulit disertai gangguan sensasi, pembesaran saraf tepi disertai gangguan fungsi, atau ditemukan basil tahan asam (BTA) dari *slit-skin smear* (SSS).<sup>4</sup> Pada beberapa kasus kusta, pemeriksaan histopatologis dapat membantu penegakan diagnosis dan menentukan tipe kusta.<sup>5</sup> Namun, hasil pemeriksaan histopatologis tersebut perlu dikorelasikan dengan gambaran klinis. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemeriksaan histopatologis adalah penentuan lokasi biopsi kulit. Lokasi pengambilan jaringan kulit saat biopsi berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan histopatologis.<sup>6</sup> Dari suatu penelitian kusta diketahui bahwa biopsi kulit multipel dari beberapa lokasi lesi kulit memberikan gambaran histopatologis yang bervariasi dan diketahui pula bahwa biopsi kulit multipel yang diambil dari satu lesi kulit yang besar memberikan gambaran histopatologis yang berbeda.<sup>7</sup>

Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan variasi gambaran histopatologis dari biopsi tiga lesi kulit berbeda yang berdekatan pada seorang pasien kusta tipe BT. Manfaat dari laporan kasus ini untuk menekankan pentingnya korelasi antara manifestasi klinis dengan gambaran histopatologis dalam penentuan tipe kusta.

## ILUSTRASI KASUS

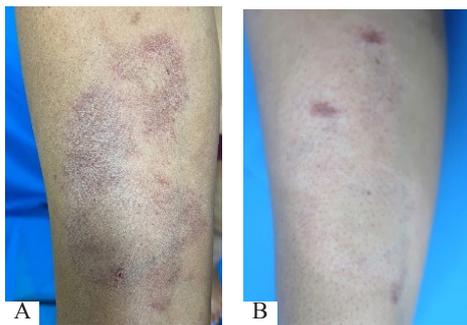
Seorang perempuan, 54 tahun, tamat sekolah menengah atas, buruh pabrik, suku Sunda, agama Islam, janda cerai mati, dirujuk oleh dokter Spesialis Kulit dan Kelamin (SpKK) ke Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dengan keluhan utama bercak kemerahan yang baal di lengan bawah kanan.

Dua tahun sebelum berobat ke RSHS, timbul makula eritem seukuran numular di lengan bawah kanan bagian ventral yang tidak gatal atau nyeri (lesi kulit pertama). Satu tahun kemudian, timbul makula eritem baru berbentuk anular seukuran numular yang tidak gatal atau nyeri di bawah lesi kulit pertama. Enam bulan kemudian, makula eritem bentuk anular tersebut meluas menjadi seukuran plak dan terasa baal. Pasien tidak mengobati

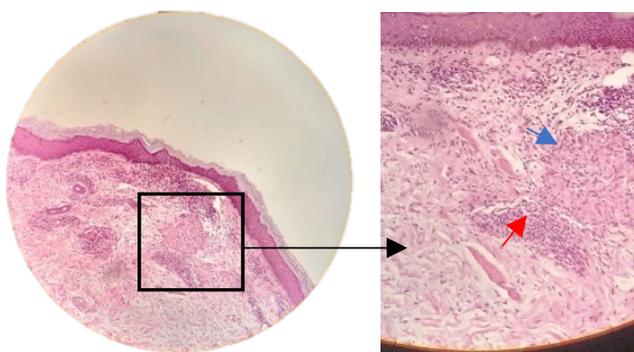
keluhan tersebut. Empat bulan sebelum berobat, timbul makula eritem baru berbentuk anular seukuran gutata yang baal di bagian atas lesi kulit pertama. Untuk keluhan ini pasien berobat beberapa kali ke dokter SpKK, tetapi tidak terdapat perbaikan. Lebih kurang satu bulan sebelum berobat, timbul lesi satelit di bagian bawah lesi kulit pertama. Pasien berobat kembali ke dokter SpKK, kemudian dirujuk ke RSHS untuk penapisan kusta. Pasien lahir dan besar di daerah nonendemis kusta, serta tidak memiliki keluarga atau tetangga yang memiliki gejala kusta.

Pada pemeriksaan fisis, tanda vital dalam keadaan normal, *overweight*, dan tidak didapatkan alopesia, *facies leonine*, *madarosis*, *lagofthalmus*, *saddle nose*, infiltrat di kedua cuping telinga, dan perubahan bentuk pada anggota gerak. Pada status dermatologikus, distribusi lesi regioner. Pada lengan bawah kanan bagian ventral tampak lesi multipel (tiga lesi) yang berkonfluens, bentuk sebagian bulat, sebagian anular, ukuran 3x2 cm hingga 5x4 cm, batas sebagian tegas, berupa makula eritem. Tampak pula satu lesi satelit (searah jarum jam 5 dari lesi utama), ukuran 1,5x1 cm, batas tidak tegas, berupa makula eritem. Pada status neurologikus didapatkan hipestesi pada semua lesi kulit dan hampir seluruh kulit tampak kering. Pemeriksaan SSS tidak ditemukan BTA. Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis, pasien didiagnosis kusta tipe BT dan *overweight*. Pasien diterapi losion urea 10% pada seluruh tubuh, rencana *multidrug therapy* (MDT) pausibasilar (PB) bulan ke-1 (rifampisin 600 mg/bulan dan dapson 100 mg/hari (rencana diberikan 6 bulan) per oral setelah dilakukan biopsi.

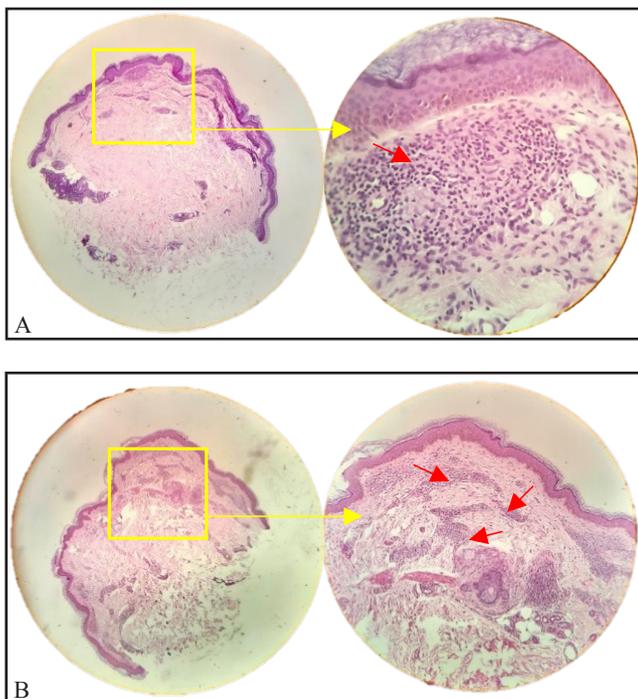
Pasien selanjutnya dilakukan tindakan biopsi kulit multipel pada tiga lesi kulit yang berbeda, yaitu: 1) bagian tengah lesi makula eritem berbentuk bulat, 2) *outer margin* lesi anular, dan 3) pada lesi satelit berupa makula eritem di lengan bawah kanan bagian ventral untuk pemeriksaan histopatologis. Hasil pemeriksaan histopatologis sebagai berikut: 1) Gambaran histopatologis dari lesi makula eritem berbentuk bulat ditemukan epidermis sebagian atrofik, *rete ridges* mendatar. Pada seluruh lapisan dermis sampai perbatasan lemak subkutis tampak infiltrat limfosit, dengan proliferasi sel epiteloid memadat di antaranya. *Giant cells* Langhans tidak teridentifikasi jelas. Hasil tersebut sesuai dengan kusta tipe BT. 2) Gambaran histopatologis dari lesi anular tampak epidermis hiperkeratotik dan pigmentasi sel basal yang bertambah. Pada seluruh lapisan dermis tampak infiltrat limfosit, terutama di perivaskular dan sekitar asini kelenjar ekrin, disertai proliferasi sel epiteloid di antaranya. *Giant cells* tidak teridentifikasi jelas. Gambaran ini sesuai kusta tipe *indeterminate*. 3). Gambaran histopatologis dari lesi satelit ditemukan pigmentasi sel basal epidermis yang bertambah. Pada dermis tampak infiltrat limfosit,



**Gambar 1.** (A) Lesi makula eritem pada hari ke-1 di lengan bawah kanan. (B) Lesi makula eritema pada hari ke-96 di lengan bawah kanan yang telah memudar



**Gambar 2.** Gambaran histopatologis dari lesi makula eritem berbentuk bulat menunjukkan infiltrat sel limfosit (panah merah) dan granuloma (panah biru)



**Gambar 3.** Gambaran histopatologis dari lesi anular (A) dan lesi satelit (B) menunjukkan infiltrat sel limfosit (panah merah)

terutama di perivaskular dan sekeliling folikel rambut, disertai proliferasi sel epiteloid di antaranya. *Giant cells* tidak teridentifikasi jelas. Gambaran histopatologis ini sesuai kusta tipe *indeterminate*. Satu bulan setelah pengobatan MDT-PB tampak seluruh makula eritem di lengan bawah kanan mulai memudar dan setelah tiga bulan pengobatan, intensitas makula eritema makin memudar.

## DISKUSI

Manifestasi klinis kusta tipe BT dapat berupa makula, papul, dan atau plak eritem. Lesi kulit dapat berbentuk anular dan dapat disertai lesi satelit,<sup>2</sup> dengan jumlah lesi dari satu hingga beberapa lesi (sampai dengan 10 lesi).<sup>2,8</sup> Ukuran lesi kulit dapat melebihi diameter 10 cm,<sup>9</sup> dengan distribusi lesi asimetris, dan permukaan lesi kering.<sup>2,8</sup> Pada kusta tipe BT dapat ditemukan pembesaran saraf tepi, bersifat asimetris, dan umumnya tidak melebihi dua saraf tepi,<sup>2</sup> disertai adanya defisit sensoris dan motoris.<sup>10</sup> Pada pemeriksaan SSS umumnya tidak ditemukan BTA.<sup>2</sup> Pasien pada laporan kasus ini memiliki lesi kulit berupa makul eritem yang sebagian berbentuk anular, terdapat lesi satelit, distribusi lesi asimetris, dengan permukaan lesi kering, disertai gangguan sensibilitas. Pada pasien tidak ditemukan pembesaran saraf tepi dan pemeriksaan SSS tidak ditemukan BTA yang mendukung diagnosis kusta tipe BT.

Biopsi kulit untuk pemeriksaan histopatologis merupakan salah satu prosedur penting dalam penegakan diagnosis di bidang dermatologi, termasuk kusta.<sup>11</sup> Terdapat tiga hal penting yang perlu diperhatikan dalam hubungannya dengan biopsi kulit dan hasil pemeriksaan histopatologis pada kasus kusta, yaitu: 1) diagnosis kusta secara histopatologis tidak mungkin dihasilkan dengan baik apabila tidak terdapat data klinis pasien yang lengkap, seperti anamnesis yang berhubungan dengan daerah endemik kusta dan kontak dengan pasien kusta; pemeriksaan fisis yang menyeluruh, seperti jumlah, distribusi, dan tipe lesi kulit, dengan atau tanpa gangguan sensibilitas, 2) prosedur dan teknik biopsi kulit yang tepat, seperti kedalaman jaringan yang terambil harus mencapai jaringan lemak subkutan, dengan ukuran alat biopsi plong (*puncher*) minimal 4 mm, dan 3) penentuan lokasi biopsi lesi kulit, yang diharapkan dapat mempresentasikan lesi kulit secara keseluruhan.<sup>6,11</sup> Pasien pada laporan kasus ini dilakukan biopsi kulit multipel dengan biopsi plong berukuran 6 mm pada tiga lokasi lesi kulit, yaitu 1) bagian tepi lesi anular, 2) bagian tengah lesi makula eritem (lesi utama), dan 3) lesi satelit berupa makula eritem di lengan bawah kanan bagian ventral. Biopsi kulit multipel ini dilakukan untuk mengetahui gambaran histopatologis dari tiga lesi kulit berbeda yang berdekatan pada pasien.

Pemeriksaan histopatologis pada kusta berguna untuk membantu menentukan tipe kusta, tetapi hanya sebagian kasus yang memberikan kesesuaian atau korelasi positif antara gambaran klinis dan hasil pemeriksaan histopatologis.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Shresta dkk.<sup>13</sup> di Nepal pada 50 kasus kusta didapatkan kesesuaian antara gambaran klinis dan histopatologis hanya sebesar 39,58%. Pada gambaran histopatologis kusta tipe BT, epidermis dapat mengalami atrofi.<sup>6</sup> Pada dermis menunjukkan gambaran *no well-defined granuloma* yang berasal dari sel epiteloid imatur, dengan jumlah limfosit yang sedikit.<sup>2</sup> *Multinucleated giant cells* tipe Langhans pada tipe BT berukuran lebih kecil (*medium size-giant cells*) dan berjumlah sedikit.<sup>2,6</sup> Pada pasien laporan kasus ini, gambaran histopatologis dari bagian tengah lesi kulit pertama berupa makula eritem berbentuk bulat ditemukan epidermis sebagian atrofi dengan *rete ridges* mendatar. Pada dermis hingga perbatasan lemak subkutis tampak infiltrat limfosit, dengan proliferasi sel epiteloid memadat di antaranya. Sel Langhans tidak teridentifikasi jelas. Kesimpulan dari hasil pemeriksaan histopatologis sesuai kusta tipe BT. Gambaran histopatologis dari lesi makula eritem berbentuk anular ditemukan epidermis hiperkeratotik dan pigmentasi sel basal yang bertambah. Pada dermis tampak infiltrat limfosit dalam jumlah sedikit, terutama di perivaskular dan sekeliling kelenjar ektrin, dengan beberapa proliferasi sel epiteloid di antaranya, dan sel Langhans tidak teridentifikasi jelas. Kesimpulan gambaran histopatologis ini sesuai kusta tipe *indeterminate*. Gambaran histopatologis dari lesi satelit berupa pigmentasi sel basal epidermis yang bertambah. Pada dermis tampak infiltrat limfosit dalam jumlah sedikit, terutama di perivaskular dan sekitar folikel rambut. Beberapa proliferasi sel epiteloid tampak di antara limfosit dan sel Langhans tidak teridentifikasi jelas. Kesimpulan gambaran histopatologis ini sesuai kusta tipe *indeterminate*. Pada laporan kasus ini, dari

hasil biopsi kulit multipel didapatkan gambaran hasil pemeriksaan histopatologis yang berbeda, yaitu satu dengan kesimpulan kusta tipe BT dan dua kusta tipe *indeterminate*.

Kusta tipe *indeterminate* merupakan tahap awal dari berbagai tipe kusta, yang gejala klinisnya belum terlihat jelas.<sup>2,8</sup> Gambaran histopatologis pada kusta tipe *indeterminate*, epidermis tampak normal dan ditemukan penurunan kadar melanin pada lapisan sel basal. Pada dermis tampak infiltrat limfosit perivaskular tanpa disertai gambaran granuloma.<sup>2</sup> Pada beberapa kasus, infiltrat tersebut lebih dominan di daerah adneksa (kelenjar ektrin, kelenjar sebacea, dan folikel rambut). Berdasarkan korelasi gambaran klinis dengan histopatologis, pasien pada laporan kasus ini lebih sesuai dengan kusta tipe BT, sehingga diagnosis akhir pasien ini adalah kusta tipe BT.

Biopsi kulit yang dilakukan secara multipel pada pasien kusta dapat memberikan hasil pemeriksaan histopatologis yang bervariasi, walaupun biopsi kulit multipel tersebut dilakukan dari satu lesi soliter yang besar. Gupta dkk. melakukan penelitian pada 20 pasien kusta yang belum diobati. Masing-masing pasien dilakukan biopsi kulit multipel. Dari hasil penelitian tersebut diketahui ketidaksesuaian antara diagnosis klinis dan hasil pemeriksaan histopatologis terdapat pada 84 dari 93 biopsi kulit (90,3%).<sup>7</sup>

## KESIMPULAN

Pemeriksaan histopatologis pada kusta dapat membantu dalam penegakan diagnosis tipe kusta. Biopsi kulit multipel dari lesi kulit yang berbeda dapat memberikan gambaran histopatologis yang berbeda. Korelasi antara gambaran klinis dan gambaran histopatologis tetap harus dipertimbangkan dalam menentukan diagnosis tipe kusta.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37(3):200-12.
2. Salgado CG, Brito ACd, Salgado UI, Spencer JS. Leprosy. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9 ed. New York: McGraw-Hill; 2019. p. 2892-919.
3. Organization WH. *Weekly epidemiological record.* 2021;96(36):421-44.
4. RI KK. *Pedoman nasional program pengendalian penyakit kusta.* 57. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan. Lingkungan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012.
5. Pokhrel K, Parajuli S, Shah M, Subedi S. Clinico-histopathological correlation of leprosy in western region of Nepal-A pioneer pilot study. *Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology.* 2016;2:93.
6. Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):38-45.
7. Gupta S, Singh R, Iyengar B, Reddy BS. A study of clinico-histologic correlation in lesions of borderline leprosy with multiple skin biopsies from different sites. *Lepr India.* 1983;55(4):686-93.
8. Kumar B, Dogra S. Case definition and clinical types of leprosy. In: Kumar B, Kar H, editors. *IAL textbook of leprosy.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2016. p. 236-53.
9. Lee D, Rea T, Modlin R. Leprosy. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2253-62.
10. Roy P, Dhar R, Patro DP, Sahu DS. Histopathological Study of Leprosy Patients in a Tertiary Care Hospital in Navi Mumbai. *Int J Heal Sci Res.* 2019;9(2):6-12.
11. Stevenson P, Rodins K. Improving diagnostic accuracy of skin biopsies. *Aust J Gen Pract.* 2018;47(4):216-20.
12. Atram MA GP, Gangane NM. A Clinicohistopathological Correlation of Hansen's Diseases in Rural Tertiary Care Hospital India. *J Glob Infect Dis.* 2020;12:191-96.
13. Shrestha A, Chauhan S, Mathur M. Clinicohistopathological correlation of leprosy. *Journal of Pathology of Nepal.* 2017;7(1):1095-102.

### VARIASI HASIL ANOSKOPI DAN PERANNYA UNTUK DETEKSI KUTIL INTRA-ANUS: SERIAL KASUS

Melissa Halim\*, Ayutika Saraswati Adisasmito, Anggita Nur Aziza, Yudo Irawan,  
Hanny Nilasari, Melani Marissa

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

#### ABSTRAK

Kutil intra-anus, yang disebabkan oleh infeksi human papillomavirus (HPV), meningkat insidennya terutama pada kelompok risiko tertentu seperti laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) dan individu dengan infeksi HIV. Dilaporkan empat kasus kutil intra-anus yang mendasari pemeriksaan anoskopi sebagai alat diagnostik utama, diikuti dengan pemeriksaan tes asam asetat dan aplikasi asam trikloroasetat (TCA) 90%. Hasil pemeriksaan menunjukkan variasi dalam presentasi klinis kutil intra-anus, dengan satu kasus mengarah pada diagnosis lesi subklinis. Variasi dalam presentasi klinis kutil intra-anus menekankan pentingnya pemantauan berkala dengan anoskopi disertai evaluasi dari terapi yang telah diberikan.

**Kata kunci :** kutil intra-anus, anoskopi, tes asam asetat, aplikasi asam trikloroasetat

### VARIABILITY OF ANOSCOPY RESULTS AND THEIR ROLE IN INTRA-ANAL WART DETECTION: A CASE SERIES

#### ABSTRACT

Intra-anal warts, caused by human papillomavirus (HPV) infection, have seen an increasing incidence, particularly in specific high-risk groups such as men who have sex with men (MSM) and individuals with HIV. We present four cases of intra-anal warts that prompted anoscopy as the primary diagnostic tool, followed by the use of the acetowhite test and 90% trichloroacetic acid (TCA) treatment. Examination results revealed variations in the clinical presentation of intra-anal warts, with one case leading to the diagnosis of subclinical lesions. Variability in the clinical presentation of intra-anal warts underscores the importance of regular monitoring through anoscopy, along with evaluation of the provided therapy.

**Keywords:** intra-anal warts, anoscopy, acetowhite test, trichloroacetic acid application

---

#### Korespondensi:

Jl. Diponegoro No.71, Jakarta Pusat 10430  
Telepon: (021) 31935383  
No HP: 081289384538  
email: melissahalim27@gmail.com

## PENDAHULUAN

Kutil intra-anus disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV).<sup>1</sup> Penyebaran HPV secara langsung ke mukosa (terutama anus dan oral), dapat melalui kontak seksual. Infeksi HPV pada kulit dan mukosa dapat bermanifestasi sebagai kutil datar (*veruca plana*), *veruca vulgaris*, kutil area plantar (*veruca plantaris*), dan kondiloma akuminata (kutil anogenital pada genitalia, anus, atau perianus).<sup>2</sup> Terdapat 180 subtipe HPV yang berbeda, dan menyebabkan kutil serta kanker anorektal. Insiden kutil anus dari beberapa studi berkisar antara 15,7 hingga 62% (Miles, Nadal, dan Safavi, dkk. dikutip dari Kim dkk.<sup>1</sup>). Sekitar 50% kasus didiagnosis pada usia antara 16 hingga 24 tahun (Saslow dan Widschwendter, dkk. dikutip dari Kim dkk.<sup>1</sup>). Kutil intra-anus berpotensi tinggi untuk mengalami kekambuhan dan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker anus.<sup>3</sup>

Kejadian kutil intra-anus terus meningkat sehingga deteksi dini dan manajemen yang efektif menjadi penting. Kutil intra-anus sering terjadi pada laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki (LSL) dan pada populasi dengan infeksi HIV.<sup>3</sup> Kutil intra-anus secara umum diamati pada individu yang melakukan hubungan seks anal reseptif.<sup>4</sup> Pemeriksaan anoskopi merupakan alat diagnostik penting dalam evaluasi penyakit anorektal, memainkan peran sentral dalam diagnosis dan pemantauan kutil intra-anus.<sup>2</sup> Pemeriksaan anoskopi diindikasikan untuk semua pasien yang memiliki keluhan atau gejala pada anus dan rektum. Pasien sebaiknya diperiksa anoskopi apabila alat tersedia.<sup>5</sup>

Beberapa terapi yang diindikasikan untuk mengatasi kutil intra-anus dapat berupa obat/farmakologis topikal (TCA, podofilotoksin, dan imiquimod) dan pembedahan (*cryotherapy*, laser, dan eksisi). Tantangan dari terapi kutil intra-anus adalah tingginya angka rekurensi, pentingnya pemantauan, serta evaluasi subtipe HPV risiko tinggi.<sup>1</sup> Serial kasus ini bertujuan untuk menampilkan variasi keragaman presentasi klinis kutil intra-anus, yang didukung dari pemeriksaan anoskopi, dilanjutkan dengan tes asam asetat, dan aplikasi TCA 90%.

## ILUSTRASI KASUS

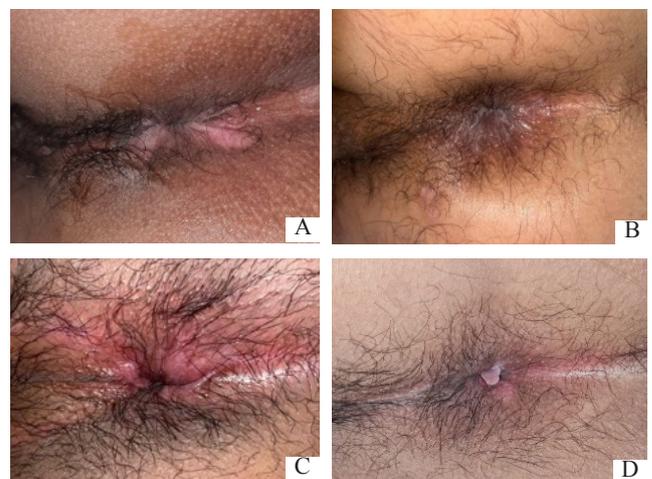
Pada keempat kasus yang dibahas secara serial, dilakukan anamnesis mendalam tentang faktor risiko infeksi menular seksual (IMS) sebelum pemeriksaan fisis, dan didapatkan riwayat kontak anogenital reseptif pada LSL. Selanjutnya, *informed consent* dilakukan pada pasien yang direncanakan anoskopi sesuai dengan indikasi. Tabel 1 menampilkan riwayat penyakit pasien dan diagnosis awal yang ditegakkan berdasarkan klinis dan pemeriksaan asam asetat sebelum dilakukan anoskopi.

Langkah pemeriksaan anoskopi diawali dengan inspeksi daerah perianus dilanjutkan prosedur *rectal touche*. Anoskopi dilakukan sebagai pemeriksaan lanjutan untuk menginspeksi kutil yang dicurigai pada kanal anus. Pemeriksaan anoskopi mengacu pada Pedoman Nasional IMS tahun 2016 sesuai dengan langkah-langkah prosedur.<sup>5</sup> Pemeriksa harus menggunakan alat pelindung diri (APD). Pasien harus berbaring dalam posisi lateral dekubitus. Pemeriksaan diawali dengan memasukkan lidokain 2% gel ke kanal anus selama sekitar 10 menit.<sup>5</sup>

Bagian obturator anoskop dipastikan telah terpasang dengan benar. Pelumas dioleskan pada badan anoskop, serta dimasukkan dengan sedikit tekanan untuk melawan tahanan akibat kontraksi otot sfingter anus eksterna. Alat anoskop didorong hingga mencapai bagian anorektum, serta batas luar anoskop mengenai tepi anus. Setelah dipastikan alat anoskop masuk dengan sempurna, obturator dapat ditarik keluar. Sambil menarik anoskop perlahan, seluruh mukosa anus diinspeksi, diperhatikan apakah ada lesi yang dicurigai sebagai kutil intra-anus.<sup>5</sup>

Pemeriksaan asam asetat dilakukan dengan menggunakan swab kapas steril yang dibungkus dengan kassa steril hingga menyelubungi tangkai swab. Kemudian kassa steril dibasahi dengan larutan asam asetat 5% kemudian dimasukkan ke lubang obturator. Swab kapas dan kassa yang dibasahi tersebut dibiarkan di dalam anus selama 3-5 menit, sementara anoskop dapat dikeluarkan. Evaluasi hasil pemeriksaan asam asetat dilakukan dengan memasukkan anoskop kembali untuk mengamati apakah terdapat lesi *acetowhite*. Pada lesi *acetowhite* kemudian dilakukan aplikasi TCA 90%.<sup>5</sup>

Dari keempat kasus, didapatkan diagnosis kutil intra-anus pada 3 dari 4 kasus. Kasus ketiga menemukan area *acetowhite* pada intra-anus yang mengarahkan lesi subklinis kutil intra-anus. Tabel 2 menunjukkan diagnosis dan tindakan yang dilakukan saat pemeriksaan



**Gambar 1.** Gambaran klinis perianus: (A) Kasus 1; (B) Kasus 2; (C) Kasus 3; (D) Kasus 4

anoskop. Keempat kasus disarankan untuk melakukan pemeriksaan anoskopi ulang dalam 3 sampai 6 bulan.

## DISKUSI

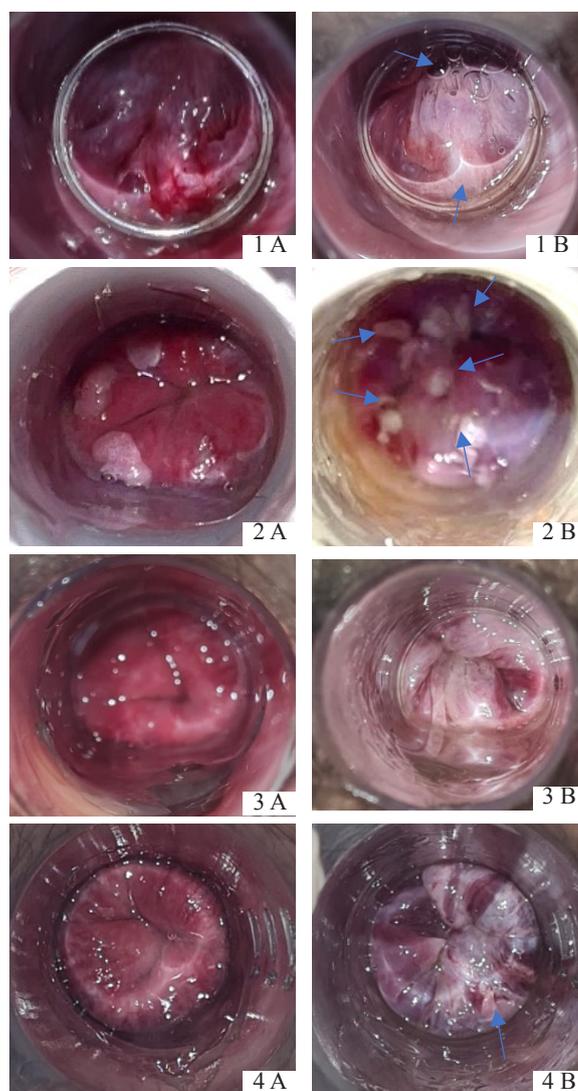
Kutil maupun kelainan lain pada mukosa kanal anus dapat divisualisasi dengan pemeriksaan anoskopi. Selama anoskopi, anoskop ditempatkan ke dalam anus dengan pelumas lidokain, dan kemudian kapas atau kassa yang dibasahkan larutan asam asetat 3%-5% dimasukkan ke dalam kanal anus sementara anoskop dikeluarkan selama beberapa menit. Aplikasi asam asetat dapat menyebabkan perubahan *acetowhite*, yaitu perubahan warna menjadi putih atau disebut *acetowhite* positif, pada area epitel transisi yang abnormal termasuk area mukosa yang datar atau sedikit menonjol dengan atau tanpa kelainan pola vaskular.<sup>6</sup> Langkah pemeriksaan anoskopi di atas sudah diterapkan pada prosedur anoskopi keempat kasus yang dilaporkan.

Dalam serial kasus ini, pemeriksaan yang dilakukan adalah anoskopi standar yang hanya membutuhkan anoskop, gel, dan pencahayaan yang cukup dengan teknik pemeriksaan yang mampu laksana dan efektif pembiayaan. Salah satu pemeriksaan yang direkomendasikan untuk skrining *anal intraepithelial neoplasia* (AIN) adalah *high resolution anoscopy* (HRA). Peralatan yang diperlukan untuk pemeriksaan HRA ini adalah kolposkop atau mikroskop disertai asam asetat atau iodine Lugol untuk melihat perubahan abnormal pada epitel anus. Pemeriksaan HRA ini membutuhkan biaya yang mahal dan tenaga terlatih.<sup>7</sup> Sementara itu, pemeriksaan anoskopi standar tetap dapat memvisualisasi area abnormal pada kanal anus.<sup>8</sup> Beberapa studi telah melaporkan mengenai akurasi tes asam asetat 5% untuk kutil anogenital yaitu sekitar 55,30% (Schultz dan Liu, dkk. dikutip dari Zhu dkk<sup>2</sup>). Sebuah serial kasus (Vyas, dkk. Zhu dkk<sup>2</sup>) menemukan 100% hasil *acetowhite* positif pada kutil hiperplasia dan 57,7% pada kutil datar di area lembap. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan *acetowhite* pada pasien dengan infeksi HPV subklinis adalah 92,3% dan 58,2% (Schultz dan Liu, dkk. dikutip dari Zhu dkk<sup>2</sup>). Tes asam asetat 3–5% direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis infeksi HPV pada mukosa genital, termasuk kondiloma akuminata subklinis.<sup>2</sup> Infeksi HPV pada keempat kasus ini dipikirkan dengan lesi berupa kutil intra-anus pada 3 kasus dan infeksi subklinis pada 1 kasus. Pemeriksaan asam asetat ini juga dipilih karena ekonomis dan nyaman untuk pasien.

Dalam analisis subtipe, ditemukan bahwa subtipe HPV berisiko tinggi memiliki tingkat kekambuhan kutil anorektal yang lebih tinggi dibandingkan dengan subtipe berisiko rendah.<sup>1</sup> Subtipe HPV diperiksa dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR),

akan tetapi pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang mahal dan belum ditanggung oleh Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Oleh karena itu, pada empat kasus yang dilaporkan tidak dilakukan pemeriksaan subtipe HPV.

Terapi tutul dengan cairan TCA 80–90% sesuai dengan pedoman dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2021 untuk kutil intra-anus. Pilihan terapi lainnya yaitu bedah beku (*cryotherapy* dengan nitrogen cair) ataupun pembedahan. Terapi yang dapat langsung dikerjakan pada pelayanan rawat jalan di poliklinik adalah tutul TCA 90%. Cairan TCA ini berfungsi sebagai agen kaustik perusak kutil yang dapat mengkoagulasikan protein secara kimiawi.<sup>4</sup> Terapi pada serial kasus ini sejalan dengan Pedoman Nasional IMS<sup>5</sup> dan laporan kasus oleh Menaldi dkk<sup>9</sup> yang melaporkan tutul TCA efektif sebagai pilihan terapi kutil anogenital rekuren.



**Gambar 2.** Anoskopi dari keempat kasus: (A) inspeksi klinis permukaan mukosa anus; (B) hasil *acetowhite* pada pemeriksaan asam asetat: kutil intra-anus (panah biru)

Tabel 1. Serial kasus kutil intra-anus

Kasus	Jenis kelamin/ usia	Diagnosis utama	Riwayat penyakit lainnya	Klinis (perianus)	Riwayat pengobatan kutil perianus
1	Laki-laki, 25 tahun	Kutil anogenital	SIDA on ARV	<i>Patch</i> putih keabuan multipel	Aplikasi TCA 90%
2	Laki-laki, 33 tahun	Kutil anogenital	SIDA on ARV	<i>Patch</i> keabuan multipel	Aplikasi TCA 90%
3	Laki-laki, 32 tahun	Kutil anogenital	SIDA on ARV, Sifilis laten	Subklinis	Aplikasi TCA 90%
4	Laki-laki, 30 tahun	Kutil anogenital, Hemoroid eksterna	SIDA on ARV	Massa soliter permukaan licin soliter, sewarna mukosa	Aplikasi TCA 90%

Keterangan: SIDA : Sindrom Immunodefisiensi Akuisita; ARV : obat antiretroviral

Tabel 2. Hasil pemeriksaan anoskopi pada keempat kasus

Kasus	Diagnosis saat anoskopi	Pemeriksaan anoskopi	Hasil	Tindakan
			Tes asam asetat 5%	
1	Kutil intra-anus	Papul verukosa pada arah jam 1, 5-7 (2 buah)	<i>Acetowhite</i> positif	Aplikasi TCA 90%, evaluasi 3 bulan
2	Kutil intra-anus	Papul verukosa pada arah jam 12, 1, 3, 6, 7, 9, 11	<i>Acetowhite</i> positif	Aplikasi TCA 90%, evaluasi 3 bulan
3	Lesi subklinis	Tidak tampak papul atau massa	<i>Acetowhite</i> positif	Observasi
4	Kutil intra-anus	Papul verukosa pada arah jam 7	<i>Acetowhite</i> positif	Aplikasi TCA 90%, evaluasi 3-6 bulan

Salah satu tantangan dalam manajemen kutil intra-anus adalah klinis resisten atau sering rekuren. Pilihan terapi kutil intra-anus lainnya adalah elektrokauter dan bedah eksisi.<sup>4</sup> Studi oleh Irisawa dkk<sup>3</sup> menemukan bahwa krim imikuiomod 5% efektif dan cukup aman untuk kutil intra-anus. Studi tersebut mengaplikasikan krim imikuiomod tiga kali seminggu selama 16 minggu dan mendapatkan lesi yang menghilang seluruhnya 36,8% pada minggu 16 dan 70% pada minggu 28. Dari studi ini didapatkan juga data bahwa kutil anogenital pada pasien dengan infeksi HIV lebih resisten terhadap terapi tanpa dipengaruhi oleh hitung CD4 maupun terapi antiretroviral (ARV).<sup>3</sup> Tingginya kasus kutil anogenital pada pasien dengan HIV berhubungan dengan penurunan imunitas yang dialami.<sup>9</sup>

Riwayat HIV pada keempat kasus kutil intra-anus menjadi latar belakang pentingnya dilakukan evaluasi perkembangan penyakit dan efek terapi yang telah dilakukan. Pemantauan dengan pemeriksaan anoskopi yang direkomendasikan berjarak 3–6 bulan sesuai dengan studi oleh Gardner dkk.<sup>10</sup> yang memanfaatkan anoskopi untuk memantau progresivitas AIN menjadi kanker anus. Oleh karena itu, pada keempat kasus di atas dengan lesi klinis yang mengindikasikan adanya infeksi HPV

direkomendasikan agar pemeriksaan anoskopi diulang dalam kurun waktu minimal 3 bulan. Pemeriksaan anoskopi dapat dilakukan oleh dokter spesialis atau dokter umum terlatih.

## KESIMPULAN

Kutil intra-anus dapat dialami oleh berbagai kelompok populasi di dunia, termasuk LSL dengan HIV positif, yang dijumpai pada keempat kasus yang dibahas. Pentingnya pemeriksaan anoskopi dalam diagnosis dan pemantauan kutil intra-anus tidak dapat diabaikan, terutama pada pasien dengan keluhan atau gejala pada anus dan rektum. Pemeriksaan anoskopi bersama dengan tes asam asetat 5% telah terbukti sebagai alat diagnostik yang efektif dalam mendeteksi kutil intra-anus. Aplikasi cairan TCA 90% juga menjadi pilihan terapi yang efektif dalam mengobati kutil intra-anus, dengan manfaat kemudahan penerapan. Manajemen kutil intra-anus memerlukan pendekatan yang komprehensif dan berkelanjutan, dengan penekanan pada pemeriksaan berkala, penggunaan tes asam asetat, dan terapi yang sesuai.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kim J ki, Park YG, Kim BG. Correlation between recurrence of anorectal condyloma acuminatum and human papillomavirus subtype. *Genes and Genomics*. 2022;44(3):389–94.
2. Zhu P, Qi RQ, Yang Y, Huo W, Zhang Y, He L, et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022). *J Evid Based Med*. 2022;15(3):284–301.
3. Irisawa R, Tsuboi R, Saito M, Harada K. Treatment of intra-anal warts with imiquimod 5% cream: A single-center prospective open study. *J Dermatol*. 2021;48(4):476–80.
4. Control D. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2021. Centers for Disease Control and Prevention. Vol. 70, MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2021. 1–135.
5. Indriatmi, Wresti; Pakassi, Trevino; Daili SFNH. Pedoman Nasional Infeksi Menular Seksual. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. p. 1–100.
6. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(2):50–61.
7. Gudur A, Shanmuganandamurthy D, Szep Z, Lucas Poggio J. An update on the current role of high resolution anoscopy in patients with anal dysplasia. *Anticancer Res*. 2019;39(1):17–23.
8. Cerejeira A, Cunha S, Coelho R, Macedo G, Barkoudah E, Azevedo F, et al. Perianal warts as a risk marker for anal high-risk-human papillomavirus (HPV) detection and HPV-associated diseases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(11):2613–9.
9. Menaldi SL, Anggraini I, Nilasari H. Recurrent perianal wart therapy with 90% trichloroacetate (TCA) solution in AIDS patients. *J Gen Dermatology Venereol Indones*. 2019;3(2):14–7.
10. Gardner IH, Watson KM, Nguyen D, Dewey EN, Deveney KE, Lu KC, et al. Progression of Anal Intraepithelial Neoplasia to Cancer Is Low with Anoscopy Surveillance and Treatment. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(4):929–31.

### PANEKTOMI TOTAL PADA PRIA 66 TAHUN DENGAN KARSINOMA SEL SKUAMOSA PADA PENIS

*Rezky Darmawan Hatta\*, Richard Hutapea*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik, Medan*

#### **ABSTRAK**

*Karsinoma sel skuamosa (KSS) penis merupakan keganasan jarang yang berasal dari sel epitel di preputium bagian dalam atau glans penis. Tampilan paling sering pada karsinoma penis adalah adanya lesi nodul yang terlihat dan teraba pada penis, yang juga disertai nyeri, adanya sekret, perdarahan, atau bau yang busuk. Seorang laki-laki berusia 66 tahun datang ke poli kulit dan kelamin RS Adam Malik dengan keluhan benjolan di penis yang semakin membesar sejak 3 bulan sebelumnya. Sejak 5 bulan sebelumnya pasien mengeluhkan kulup pada penis lengket dan terasa nyeri. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening pada daerah inguinal. Tidak ada riwayat trauma atau kutil. Pasien tidak disirkumsisi dan perokok berat. Tidak disirkumsisi dikatakan salah satu faktor resiko dari peningkatan insidens keganasan pada penis. KSS penis memiliki pola metastasis yang dapat diprediksi, di mana yang pertama muncul adalah kelenjar getah bening regional, diikuti kelenjar getah bening bagian dalam baru kemudian metastasis jauh. Hasil pemeriksaan patologi anatomi dari jaringan tumor pada pasien menunjukkan adanya sel kanker yang berasal dari epitel gepeng yang masih berdiferensiasi dengan baik. Pemeriksaan ini, dapat ditentukan jenis sel, derajat patologi, keterlibatan korpora kavernosa, korpora spongiosum, limfonodi inguinal hingga penentuan bebas kanker pada batas proksimal insisi panektomi. Kanker penis merupakan kanker yang memiliki banyak faktor resiko. Pasien kanker penis tatalaksana yang dipilih adalah dengan panektomi total atau parsial tergantung luas jaringan yang terkena*

**Kata kunci :** kanker penis, Karsinoma Sel Skuamosa (KSS), panektomi

### **TOTAL PANECTOMY IN 66 YEARS OLD MAN WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC) OF THE PENIS**

#### **ABSTRACT**

*Squamous cell carcinoma (SCC) of the penis is a rare malignancy originating from the epithelial cells of the inner prepuce, or glans penis. The most common feature is the presence of a visible and palpable lesion on the penis, which is accompanied by pain, discharge, bleeding, or a foul odor. A 66-year-old man came to the skin and genital clinic of Adam Malik Hospital with a complaint of a lump in the penis that had been getting bigger since 3 months ago. Since 5 months ago, the patient has complained of sticky and painful foreskin on the penis. There was no history of trauma or warts. The patient is not circumcised and is a heavy smoker. Not being circumcised is one of the risk factors for an increased incidence of malignancy of the penis. SCC of the penis has a predictable pattern of metastases, with regional lymph nodes appearing first, followed by deep lymph nodes, and then distant metastases. The results of the pathology examination showed the presence of cancer cells originating from the squamous epithelium that were still well differentiated. This examination can determine the type of cell, the degree of pathology, the involvement of the corpora cavernosa, the corpora spongiosum, and the inguinal lymph nodes to a cancer-free determination at the proximal border of the penectomy incision. Penile cancer is a cancer that has many risk factors. For patients who have been diagnosed with penile cancer, the treatment chosen is a total or partial penectomy, depending on the area of the affected tissue.*

---

#### **Korespondensi:**

Departemen Dermatologi dan Venereologi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera  
Utara Medan.  
+6282153766786  
rezkydeha@icloud.com

**Keywords:** penile cancer, Squamous Cell Carcinoma (SCC), panectomy

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa (KSS) penis merupakan keganasan yang jarang yang berasal dari sel epitel di *preputium* bagian dalam atau glans penis.<sup>1,2</sup> Insidensinya yang jarang di seluruh dunia membuatnya sulit untuk dilakukan penelitian dan uji klinis agar dapat dibuat standar dalam penatalaksanaan keganasan ini.<sup>3</sup>

Karsinoma sel skuamosa penis mewakili 0,4-0,6% dari semua keganasan pada pria di Amerika Serikat dan Eropa.<sup>4,5</sup> Pada tahun 2018, perkiraan jumlah kasus baru keganasan pada penis dan genitalia pria lainnya sebanyak 2.320 kasus, dengan kematian mencapai 380.<sup>2</sup> Insidens meningkat hingga 10% pada pria di negara berkembang seperti di Asia, Afrika, dan Amerika Selatan. Secara global diperkirakan jumlah insidens keganasan pada penis mencapai 26.000 per tahun.<sup>4</sup> Data di Indonesia pada tahun 2006-2013 di RS Sardjito didapatkan insidensi sejumlah 35 kasus dengan usia rata-rata 56±14,4 tahun.<sup>6</sup>

Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian karsinoma penis antara lain: 1) Tidak disirkumsisi dan fimosis, sirkumsisi usia dini memberi efek proteksi terhadap karsinoma penis, sedangkan pria dengan fimosis akan meningkatkan terjadinya karsinoma penis sebanyak 25% sampai dengan 60%; 2) Balanitis; 3) Infeksi HPV, ditemukan pada 20% sampai dengan 50% karsinoma penis, yaitu dengan HPV tipe 16 dan tipe 18; 4) Merokok, risiko kanker penis pada pria yang merokok meningkat tiga sampai empat setengah kali lipat; 5) Liken sklerosus, berpotensi menjadi karsinoma sebanyak 2% sampai dengan 9%; 6) Usia, rata-rata usia penderita kanker penis yaitu usia 68 tahun, dimana risiko mulai meningkat setelah usia 50 tahun; 7) Fotokemoterapi *Psoralen UV-A (PUVA)*, terapi PUVA pada penderita psoriasis meningkatkan risiko karsinoma penis dibandingkan populasi umum; 8) Trauma penis; 9) Infeksi HIV; 10) Status sosio-ekonomi, karsinoma penis memiliki hubungan yang signifikan dengan daerah yang miskin di Amerika Serikat.<sup>4,7</sup>

Tampilan paling sering pada karsinoma penis adalah adanya lesi yang terlihat dan teraba pada penis, yang juga disertai nyeri, adanya sekret, perdarahan, atau bau yang busuk apabila pasien menunda pengobatan. Lesi tersebut dapat berupa nodul atau ulkus dan dapat dikaburkan oleh fimosis. Pasien dapat memiliki tanda penyakit yang lebih lanjut, seperti nodul yang teraba dengan gejala konstitusional.<sup>2</sup>

## ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 66 tahun datang ke poli kulit dan kelamin RS Adam Malik Medan dengan keluhan utama benjolan di penis yang semakin lama semakin membesar sejak 3 bulan sebelumnya. Pasien

tidak mengeluhkan demam, penurunan nafsu makan atau penurunan berat badan. Sejak 5 bulan sebelumnya pasien ada mengeluhkan kulup pada penis lengket dan terasa nyeri. Benjolan awalnya hanya satu buah sebesar biji jagung, namun kemudian muncul benjolan lain di dekatnya menjadi beberapa buah yang menyatu, benjolan lalu semakin besar. Tidak ada riwayat trauma atau kutil sebelumnya pada penis. Pasien tidak disirkumsisi, berasal dari keluarga dengan sosio-ekonomi kurang dan merupakan seorang perokok berat dengan Indeks *Brinkman* 600.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi, 96 x/menit, pernapasan 18 x/menit dan suhu tubuh 36,5°C. Pada pemeriksaan status generalis kepala, leher, toraks, abdomen, dan ekstremitas dalam batas normal. Pada pemeriksaan status venereologis didapatkan pada genitalia tampak massa bernodul pada pangkal penis, ukuran 5x3x2 cm. Massa teraba padat, keras tidak berdarah dan terfiksasi. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening (KGB) pada daerah inguinal atau benjolan pada daerah lainnya seperti pada gambar 1.

Pasien didiagnosis banding dengan karsinoma sel skuamosa dan kondiloma akuminata. Pasien didiagnosis sementara dengan karsinoma sel skuamosa pada penis dan dirawat bersama dengan rekan sejawat urologi. Pada pasien dilakukan pemeriksaan penunjang berupa darah lengkap dengan hasil normal, pemeriksaan VDRL dan TPHA dengan hasil non reaktif dan pemeriksaan biopsi insisi diperoleh hasil mikroskopik tampak sediaan jaringan dari masa di penis terdiri dari proliferasi sel – sel epitel skuamosa yang mengalami papillamatosi dan sebagian menginvasi ke dalam struma. Sel dengan inti membesar, bentuk bulat dan oval, kromatin kasar, membran inti ireguler, sitoplasma sedikit dan eosinofilik. Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrosa dan kolagen, pembuluh darah dilatasi dan kongesti dengan kesan *Squamous Cell Carcinoma Penis, Keratinized* seperti pada gambar 2. Pasien kemudian menjalani total panektomi dan perineostomi serta eksisi biopsi KGB inguinal seperti pada gambar 3, dan diberi obat pulang topikal gentamisin salep 2 kali sehari, oral asam mefenamat 3x500mg, amoksisilin 3x500mg selama 7 hari serta edukasi cara rawat luka bekas operasi dan dijadwalkan untuk kontrol teratur ke poliklinik urologi.

Prognosis pada pasien ini adalah *quo ad vitam dubia ad malam, quo ad sanationam dubia ad malam, dan quo ad functionam ad malam*. Angka kematian karsinoma penis berkaitan dengan ada atau tidak adanya pembesaran nodul. Kualitas hidup pada pasien dengan karsinoma penis dalam waktu yang lama dapat membuat disfungsi seksual, gangguan berkemih, dan gangguan kosmetik

penis sebagai konsekuensinya.

Pasien datang kontrol 1 bulan setelah pengobatan dengan keluhan terdapat kebocoran ketika berkemih dan berkemih harus dalam posisi jongkok. Pada keadaan umum tampak sakit sedang dan kesadaran kompos mentis kooperatif. Pada pemeriksaan fisik umum dalam batas normal. Pada status venereologis, tampak penis sudah diangkat, luka bekas operasi tidak tampak perdarahan, tidak tampak pus, tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening (KGB) pada daerah inguinal atau benjolan pada daerah lainnya seperti pada gambar 3C. Pada hasil biopsi KGB inguinal tidak dijumpai sel sel tumor.

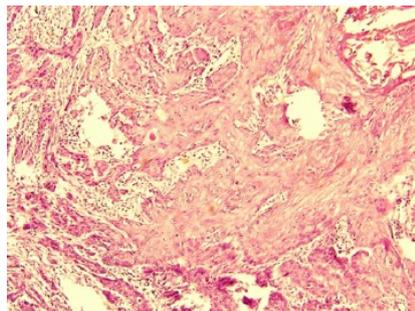
## DISKUSI

Telah dilaporkan seorang laki-laki berusia 66 tahun datang ke poli kulit dan kelamin RS Adam Malik Medan dengan keluhan utama benjolan di penis yang semakin

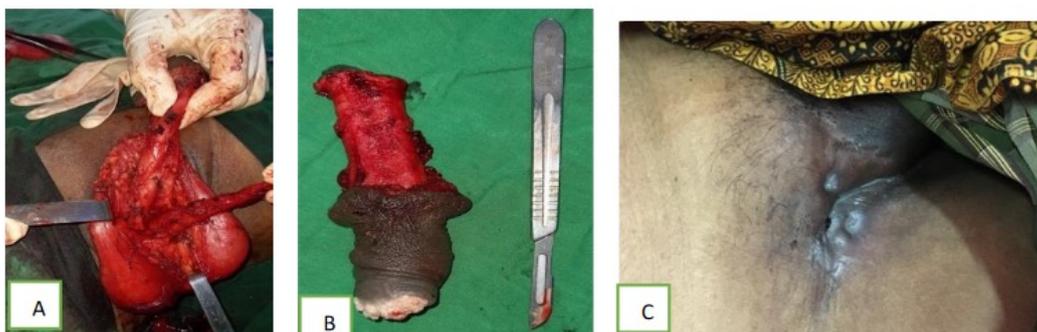
lama semakin membesar sejak 3 bulan sebelumnya. Data dari RS Cipto Mangunkusumo dan RS Dharmais menyebutkan adanya 69 kasus dalam kurun waktu 11 tahun mulai dari tahun 1994 hingga 2005 (6,3 kasus per tahun).<sup>8</sup> Selama periode 8 tahun sejak 2006 – 2013 di RS Sardjito dijumpai 35 kasus pasien dengan kanker penis. Karakteristik klinis tersering kanker penis di RS Sardjito adalah usia 40-60 tahun, bersuku Jawa, sudah menikah dengan profesi sebagai petani dan telah menjalani sirkumsisi.<sup>9</sup> Umumnya usia terbanyak ditemukan di Indonesia pada usia 40-50 tahun (26,1%), dengan mayoritas tidak memiliki riwayat sirkumsisi (47,8%) dengan letak lesi primer pada glans penis (18,8%), shaft penis (15,9%), dan kombinasi glans penis-*shaft* penis (34,8%).<sup>8</sup> Dari penggalian faktor risiko pada pasien ini, tidak ditemukan tanda infeksi virus HPV seperti riwayat kutil pada penis. Namun pasien merupakan perokok berat, di mana merokok bisa meningkatkan insidens



**Gambar 1.** Tampak massa bernodul pada pangkal penis, ukuran 5x3x2 cm



**Gambar 2.** Gambaran mikroskopis sediaan jaringan dari masa penis



**Gambar 3.** (A) Prosedur panektomi pada pasien; (B) Jaringan penis yang diangkat; (C) Tampak penis telah diangkat

hingga 4,5 kali lipat.<sup>2</sup>

Pasien tidak disirkumsisi yang dikatakan dapat menjadi salah satu faktor risiko dari peningkatan insidens keganasan pada penis. Namun bukti yang lebih kuat menunjukkan efek proteksi karsinoma penis pada laki-laki yang disirkumsisi saat masih bayi.<sup>1</sup> Faktor lainnya yang mendukung pada pasien ini adalah usia di atas 50 tahun dan status sosio-ekonomi yang rendah.<sup>3</sup>

Diagnosis bandingnya sesuai dengan lesi dermatologisnya, karsinoma penis perlu dibedakan dari beberapa lesi infeksius. Kondiloma akuminata tampak sebagai eksofitik, lembut, lesi “*grape cluster*” pada batang atau glans penis. Biopsi dapat membedakan lesi ini dari karsinoma jika terdapat keraguan pada pemeriksa.<sup>9</sup>

Hasil pemeriksaan patologi anatomi pada pasien menunjukkan adanya sel kanker yang berasal dari epitel gepeng yang masih berdiferensiasi dengan baik. Namun walau bukan sel *high-grade*, sel kanker tersebut telah menginfiltrasi jaringan ikat di dekatnya serta ukuran tumor saat itu mencapai 5 cm sehingga menjadi indikasi untuk dilakukannya penektomi. Pemeriksaan patologi anatomi, merupakan pemeriksaan baku emas dalam penegakkan diagnosis kanker penis.<sup>10</sup> Karsinoma sel skuamosa memegang 48-65% dari keganasan penis sedangkan sisanya meliputi tipe basaloid, verukosa, sarkomatoid dan adenoskuamosa.<sup>3</sup>

Karsinoma sel skuamosa penis memiliki pola metastasis yang dapat diprediksi, di mana yang pertama

muncul adalah kelenjar getah bening regional, diikuti kelenjar getah bening bagian dalam baru kemudian metastasis jauh.<sup>10,11</sup>

Dalam fungsi berkemih, dilaporkan adanya keluhan kebocoran akibat rendahnya pancaran urin (35%) dan penis yang terlalu pendek (35%). Sedangkan sekitar 25% melaporkan harus duduk saat berkemih karena *perineal urethrostomy*.<sup>13</sup> Angka kematian karsinoma penis berkaitan dengan ada atau tidak adanya pembesaran nodul kelenjar getah bening.<sup>9</sup> Kualitas hidup pada pasien dengan karsinoma penis dalam waktu yang lama dapat membuat disfungsi seksual, gangguan berkemih, dan gangguan kosmetik penis sebagai konsekuensinya.<sup>3</sup>

## KESIMPULAN

Kanker penis merupakan kanker yang memiliki banyak faktor resiko antara lain infeksi HPV, kutil kelamin/kondiloma, peradangan, liken sklerosus, fimosis, kebersihan yang buruk, tidak sirkumsisi selama masa kanak-kanak, paparan bahan kimia, merokok, latar belakang genetik, dan retensi smegma. Pada pasien yang sudah didiagnosa kanker penis tatalaksana yang dipilih adalah dengan penektomi total atau parsial tergantung luas jaringan yang terkena. Pada kasus ini pasien dilakukan tatalaksana tindakan operatif berupa penektomi total.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guideline on Penile Cancer. European Association of Urology. 2014; p.13-17.
2. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, BIASONI D, Stagni S, dkk. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol*. 2014; 191(4):977-82.
3. Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. European Association of Urology. 2015; p.142-50.
4. Ottenhof SR, Bleeker M, Heideman D, Sniijders P, Meijer C, Horenblas S. Epidemiology of Penile Cancer. In: Muneer A, Horenblas S, editors. *Textbook of Penile Cancer*. Cham: Springer; 2016. p.105-10.
5. Marchionne E, Perez C, Hui A, Khachemoune A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(1):95-99.
6. Prayoga DA, Tranggono U. Evaluasi Klinis dan Manajemen Kanker Penis di Rumah Sakit Sardjito, Yogyakarta. *Indonesian Journal of Cancer*. 2016; 10(1):29-34.
7. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Pettaway CA, Schabath MB, Giuliano AR, Spiess PE. Disparities in penile cancer. *Cancer Control*. 2016; 23(4):409-14.
8. Tranggono U, Umbas R. Karakteristik dan Terapi Penderita Keganasan Penis di RS Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais. *Indo J Cancer*. 2008; 2:45-50.
9. Presti JC. Genital Tumors. Dalam: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. Edisi ke-17. New York: The McGraw Hill Companies; 2008. h.383-6.
10. Compérat E. Pathology of Penile Cancer. *Eur Urol Suppl*. 2018; 17(6):132-7.
11. Hanchanale V, Yeo L, Subedi N, Smith J, Wah T, Harnden P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int* 2016; 117(3):439-43.

### PERKEMBANGAN TERKINI MANIFESTASI KLINIS FRAMBUSIA

Joanne Natasha\*, Sri Linuwih SW Menaldi, Yudo Irawan, Endi Novianto

Departemen Dermatologi dan Venereologi,  
FK Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

#### ABSTRAK

*Frambusia merupakan penyakit tropis terabaikan yang masih menjadi masalah kesehatan di beberapa negara dan Indonesia masih menjadi salah satu penyumbang kasus frambusia terbesar di Asia Tenggara. World Health Organization (WHO) telah menargetkan eradikasi frambusia tahun 2030 setelah target tahun 2020 belum tercapai. Variasi dan perkembangan gambaran klinis menjadi lesi yang tidak spesifik menyebabkan penegakan diagnosis frambusia berpotensi untuk terlewat. Pedoman WHO yang selama ini dijadikan acuan dalam menentukan manifestasi klinis frambusia, terbagi menjadi lesi tahap awal (infeksius) berupa papul, papiloma, ulseropapiloma, plak, nodus, serta lesi tahap lanjut (non-infeksius) berupa skar, hiperkeratosis, sabre tibia, gangosa, hingga gondou. Selama ini lesi dugaan frambusia yang dititikberatkan dalam surveilans daerah endemis berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) No. 8 tentang eradikasi frambusia berupa lesi tahap awal (papul, papiloma, ulkus, makula) dengan durasi lebih dari 2 minggu, namun beberapa studi dan surveilans klinis terbaru tidak melaporkan lesi tahap awal sebagai temuan klinis terbanyak, melainkan skar. Lesi ini sebelumnya sempat dihilangkan dari modifikasi pedoman klinis WHO sehingga seringkali luput saat proses pemeriksaan di daerah endemis. Pengenalan lesi dugaan frambusia (kasus suspek) sangatlah penting untuk dikenali dan sebaiknya dilanjutkan dengan konfirmasi pemeriksaan serologi (kasus konfirmasi) karena diagnosis yang terlewat mengakibatkan penularan tetap berlangsung.*

**Kata kunci :** frambusia, manifestasi klinis, lesi tidak spesifik

### RECENT DEVELOPMENT OF FRAMBUSIA CLINICAL MANIFESTATION

#### ABSTRACT

*Yaws, a neglected tropical disease, is still become the health problem in several countries and Indonesia participates as one of the biggest cases contributors in Southeast Asia. World Health Organization (WHO) has proposed 2030 goals for yaws eradication after the previous target (2020) had not been achieved. The development of the clinical features into non-specific lesions leads to missed yaws cases. WHO guidelines have been used as the reference in determining yaws clinical features, are divided into early-stage (infectious) lesions in the form of papules, papillomas, ulseropapiloma, plaques, nodes, and advanced (non-infectious) lesions in the form of scars, hyperkeratosis, tibial saber, gangosa, to gondou. Suspected yaws lesions which highlighted based on Minister of Health regulation no. 8 regarding yaws eradication, are early-stage lesions (papules, papillomas, ulcers, macules) with a duration of more than 2 weeks, however, several studies and recent clinical surveillances did not report early-stage lesions as the most clinical findings, but scars. This lesion was previously omitted from WHO clinical guidelines, often leads to missed cases in the endemic areas. Recognition of suspected yaws lesions would be very important and should be confirmed with serological test because the missed diagnosis could result in ongoing transmission.*

**Keywords:** clinical manifestations, non-specific lesion, yaws

---

#### Korespondensi:

Jalan Pangeran Diponegoro No. 71,  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Senen, Jakarta Pusat 10430  
Tel: 02131935383/+6281281406309  
E-mail: joannenatasha88@gmail.com

## PENDAHULUAN

Frambusia termasuk dalam penyakit tropis terabaikan. Penyakit tersebut lebih banyak didapatkan di kepulauan, daerah terpencil, pesisir, dan pedalaman yang sulit terjangkau oleh petugas layanan kesehatan. Frambusia tersebar di beberapa negara endemis dengan iklim tropis serta curah hujan dan kelembapan yang tinggi, antara lain Afrika Utara, Amerika Selatan, Amerika Tengah, Kepulauan Karibia, dan Asia Tenggara.<sup>1-3</sup> Indonesia masih menjadi salah satu penyumbang kasus frambusia terbanyak di Asia Tenggara. Pada tahun 2014, *World Health Organization* (WHO) masih melaporkan 1.512 kasus di Indonesia dan meningkat menjadi 3.379 kasus pada tahun 2015. Kasus frambusia masih ditemukan di Sumatera, Banten, Nusa Tenggara Timur (NTT), Sulawesi Tenggara, Maluku, Papua, dan Papua Barat.<sup>1,4,5</sup>

Penilaian gambaran klinis berdasarkan pedoman WHO merupakan langkah awal dalam mendiagnosis frambusia, dengan lesi yang diklasifikasikan menjadi tahap awal (infeksius) dan tahap lanjut (non-infeksius).<sup>1,2</sup> Pedoman tersebut sempat dimodifikasi pada tahun 2012 menjadi lebih sederhana dari pedoman sebelumnya (tahun 1984), namun kurang lengkap sehingga kelainan klinis dapat terlewat.<sup>3,6</sup> Skar sempat dihilangkan dalam modifikasi pedoman WHO, namun dilaporkan sebagai temuan klinis terbanyak oleh beberapa laporan penelitian.<sup>3,7-9</sup> Selain itu, lesi frambusia sering kali menyerupai penyakit kulit lain sehingga diagnosis menjadi sulit dan terlewat. Hal tersebut dapat mengakibatkan penderita tidak diobati dan penularan tetap berlangsung. Penting untuk menambah wawasan dan pengetahuan petugas kesehatan terkait gambaran klinis frambusia sehingga penegakan diagnosis lebih sesuai. Hal tersebut diharapkan dapat mempercepat pencapaian target Indonesia bebas frambusia tahun 2025 dan target eradikasi frambusia tahun 2030 oleh WHO. Pembahasan lebih lanjut untuk mengevaluasi kembali manifestasi klinis frambusia merupakan hal penting.<sup>10</sup>

## ETIOLOGI

Frambusia disebabkan oleh *Treponema pallidum* subspecies *pertenue* (*T. pertenue*). Bakteri Gram negatif tersebut berbentuk spiral dengan struktur morfologi dan penanda serologis identik dengan subspecies *T. pallidum* lain.<sup>4,11,12</sup> Dengan ukuran panjang 10–15 µm dan diameter 0,2 µm, bakteri tersebut hanya terlihat dengan mikroskop lapangan gelap. Ukuran yang kecil memudahkan bakteri untuk menurunkan aktivitas metabolik dalam menimbulkan infeksi yang persisten. Manusia diketahui sebagai satu-satunya *reservoir*, meskipun beberapa studi telah melaporkan penyakit tersebut juga dapat

diderita primata lainnya. Bakteri lambat bermultiplikasi (setiap 30–33 jam), mudah dieliminasi dengan proses pengeringan, pajanan oksigen, dan peningkatan suhu.<sup>9,11,13</sup>

Genom *T. pertenue* hampir identik dengan *T. pallidum* yang merupakan penyebab sifilis. Kemiripan genomik keduanya ditemukan sebesar 99,63% hingga 99,8% yang dibuktikan dengan pemeriksaan analisis genetik. Perbedaan terletak pada gen *tpp15*, *gpd*, *tp92*, *tpr*, *apr*, dan *IGR19*. Galur *T. pallidum* lebih invasif dibanding dengan *T. pertenue* dengan struktur asam amino dan protein yang serupa. Hal inilah yang membedakan kemampuan invasi permukaan sel pejamu dan manifestasi klinis yang ditimbulkan. Berbeda dengan sifilis, frambusia dilaporkan tidak melibatkan sistem kardiovaskular, susunan saraf pusat, serta tidak ditransmisikan dari ibu ke janin.<sup>11,13,14</sup>

## MANIFESTASI KLINIS

Beberapa faktor yang mempermudah terjadinya penularan antara lain: 1). Lingkungan kumuh, hangat, dan lembap dengan penularan tinggi pada musim hujan, 2). Kebiasaan jarang mandi atau berganti pakaian, 3). Luka terbuka atau adanya penyakit kulit lain yang menjadi tempat masuk bakteri. Pergantian musim hujan dan kemarau akan memengaruhi tampilan klinis frambusia.<sup>15</sup> Saat musim hujan, lesi lebih banyak berupa lesi tipikal papilomatososa yang basah. Peningkatan kasus baru dan reinfeksi diduga lebih banyak terjadi pada musim hujan. Pada musim kemarau lesi lebih banyak berupa makulopapular kering dan berskuama, serta berlokasi di lipatan tubuh yang lembap (ketiak dan lipatan bokong).<sup>16</sup>

Distribusi lesi tersering yaitu di tungkai bawah (75%), tungkai atas (11%), batang tubuh (6,2%), kepala dan leher (8,2%), serta lokasi lain (4%).<sup>1,2</sup> Kriteria kasus frambusia terbagi menjadi 1) orang dengan ≥ 1 gejala klinis (papul/papiloma, ulkus, makula, hiperkeratosis telapak tangan atau kaki, perubahan tulang dan sendi) selama lebih dari 2 minggu (kasus suspek); 2) kasus suspek yang memiliki kontak erat dengan kasus frambusia lebih dari 20 jam per minggu dan waktu kontak antara 9–90 hari sebelum timbul lesi (kasus *probable*); 3) kasus suspek/*probable* dengan hasil *rapid diagnostic test* (RDT) positif (kasus konfirmasi) dan dapat dilanjutkan dengan *rapid plasma reagin* (RPR) jika meragukan.<sup>1</sup> Manifestasi klinis frambusia terbagi dalam beberapa stadium yaitu:<sup>1</sup>

### 1. Stadium Primer

Lesi inisial timbul di lokasi masuknya bakteri pertama kali setelah 21 hari (durasi waktu 9–90 hari). Lesi primer “*mother yaw*” berupa papul akan berkembang menjadi papiloma eksudatif berukuran 2–5 cm atau plak (papul dan papiloma yang bergabung).

Lesi tersebut dapat pecah menjadi ulkus tunggal, berbau anyir, disertai krusta kekuningan (ulseropapiloma) dan lalat yang hinggap. Dasar ulkus menonjol, berbenjol-benjol (bergranulasi) menyerupai permukaan buah *raspberry* yang biasanya terkonsentrasi di tengah ulkus, basah (eksudat) dengan tepi ulkus meninggi dan keras. Lalat (*Musca domestica* dan *Musca sorbens*) akan mempermudah transmisi penyakit karena lalat menyukai dasar luka yang basah.<sup>17,18</sup> Eksudat yang mengering di atas papiloma akan membentuk krusta yang menutupi papiloma (krusta papilomata). Kelainan kulit tersebut tidak disertai rasa nyeri. Sebanyak 65%–85% lesi primer frambusia timbul di tungkai bawah. Kelainan kulit tahap awal sangat infeksius. Lesi primer dapat sembuh secara spontan dalam 3-6 bulan, kemudian memasuki stadium laten awal. Infeksi dapat meninggalkan skar atrofi, dengan bagian tengah hipopigmentasi, dan tepi lebih hiperpigmentasi dikenal sebagai skar “*cigarette paper*”. Stadium laten awal dapat berkembang menjadi stadium sekunder. Sebanyak 9-15% kasus lesi stadium primer

tampak bersamaan dengan lesi stadium sekunder.<sup>1,2,4,19</sup> Variasi lesi stadium primer dapat dilihat pada gambar 1.<sup>1</sup>

## 2. Stadium sekunder

Lesi stadium sekunder dikenal dengan istilah “*daughter yaws*” berupa papiloma yang lebih kecil dan tersebar.<sup>1,4,11</sup> Lesi dapat timbul di dekat lesi primer maupun tersebar simetris di bagian tubuh lainnya. Lesi dapat berupa makula, papul, nodus, hiperkeratotik, atau pustul dengan krusta yang jika diangkat tampak dasar luka menyerupai buah *raspberry*. Papul terkadang dapat bergabung menghasilkan bentuk yang menyerupai kembang kol.<sup>1,2,4,15</sup>

Lesi sekunder merupakan lesi frambusia yang timbul kembali akibat autoinokulasi dan penyebaran bakteri secara sistemik setelah melewati periode laten 10-16 minggu (dapat mencapai 2–5 tahun). Selain kulit, frambusia juga melibatkan kelenjar getah bening generalisata, tulang, dan tulang rawan. Nyeri sendi dan



**Gambar 1.** Papul frambusia (a), Papiloma (b), Krustopapiloma (c), Ulkus (d), Ulseropapiloma (e), skar *cigarette paper* (f) dan (g).<sup>1,20</sup>



**Gambar 2.** Hiperkeratosis dengan fisura pada plantar (a), Perubahan pada jari falang proksimal (b).<sup>1,3</sup>

malaise yang tidak spesifik merupakan gejala yang paling sering dialami dan umumnya mereda dalam 48 jam. Lesi awal stadium sekunder umumnya bertahan lebih dari 6 bulan, meskipun dapat sembuh spontan dalam 3-6 bulan.<sup>1-3</sup>

Mitja dkk.<sup>16</sup> mengklasifikasikan lesi stadium sekunder yaitu 1). papul hiperkeratotik multipel, 2). poliartralgia, serta 3). nyeri tulang dan pembengkakan jari. Lesi hiperkeratotik dapat diikuti fisura dengan rasa nyeri hebat sehingga mengganggu cara berjalan (*crab like gait*). Keterlibatan tulang merupakan salah satu tanda kardinal stadium sekunder berupa osteoperiostitis dengan rasa nyeri dan penebalan periosteum.<sup>21</sup> Proses tersebut melibatkan ruas jari proksimal (polidaktilitis) atau tulang panjang (lengan atas dan tungkai bawah). Dilaporkan sebanyak 76,2% kasus frambusia sekunder pada anak hanya berupa nyeri sendi yang umumnya melibatkan sendi besar lutut, pergelangan kaki, siku, pergelangan tangan. Jika dibiarkan tanpa pengobatan, kelainan kulit dapat hilang secara spontan kemudian infeksi memasuki stadium laten lanjut.<sup>16</sup> Lesi stadium sekunder dapat dilihat pada gambar 2.<sup>2,5</sup>

### 3. Stadium laten

Infeksi pada stadium laten dapat sewaktu-waktu mengalami relaps. Hal tersebut dapat terjadi hingga lima tahun pasca infeksi awal. Stadium laten awal dapat berkembang menjadi stadium sekunder yang menjadi sumber penularan dalam waktu kurang lebih dua tahun, sedangkan stadium laten lanjut berkembang menjadi stadium tersier (tidak menular) dalam waktu 5–10 tahun. Stadium laten hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologi namun umumnya tidak menunjukkan manifestasi klinis.<sup>1-4,6</sup>

### 4. Stadium tersier

Hanya 10% kasus yang dapat memasuki stadium tersier.<sup>1,4</sup> Stadium tersebut diakibatkan relaps yang

terjadi dalam waktu 5–10 tahun dan ditandai dengan pembentukan *gumma*, *gangosa*, *gondou*, ulkus tahap lanjut, polidaktilitis, hingga *sabre tibia*. *Gumma* merupakan benjolan (nodus) menahun, yang dapat ditemukan di jaringan atau organ manapun. *Gumma* terdiri atas area nekrotik yang dikelilingi oleh limfosit dan sel mononuklear. Lesi mengalami perlunakan, ulserasi, dan destruktif terhadap jaringan di bawahnya. *Gangosa* merupakan bentuk komplikasi yang jarang terjadi, ditandai dengan ulserasi hidung dan palatum. Proses destruksi biasanya bermula dari mukokutan septum nasi dengan proses ulserasi yang menyebar ke hidung, palatum, faring, namun jarang mengenai maksila, bibir atas, dan laring.<sup>2</sup> Pembengkakan area hidung bilateral dan sekitar disertai rasa nyeri (paranasal hingga tulang maksila) berupa benjolan yang tidak lekat dengan permukaan kulit, berbentuk bulat atau oval dikenal dengan *Gondou*. *Gondou* merupakan deposit tulang subperiosteal. Osteitis kronik dapat menyebabkan kelainan kurvatura tibia yang dikenal dengan *sabre tibia*.<sup>1</sup> Lesi pada stadium tersier akan meninggalkan skar, deformitas, dan kontraktur sehingga menimbulkan kecacatan. Lesi pada stadium tersier bersifat tidak menular karena hanya sedikit atau tidak mengandung treponema dan merupakan reaksi pembentukan granuloma. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap sebagian kecil bakteri treponema merupakan proses yang mendasari. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan.<sup>2,4,16,22</sup> Gambar 3 menunjukkan beberapa lesi stadium tersier.<sup>3</sup>

### Klasifikasi frambusia berdasarkan WHO 2012

Klasifikasi WHO 1984 sempat disederhanakan pada tahun 2012 untuk memudahkan pendekatan klinis. Skar dihilangkan dari klasifikasi modifikasi sehingga temuan lesi skar di daerah endemis dapat lolos diperhitungkan sebagai lesi frambusia.<sup>6</sup> Klasifikasi modifikasi sesuai yang tertera pada Tabel 1.



Gambar 3. Daktilitis (a), Gangosa (b), Sabre tibia (c).<sup>3</sup>

### Klasifikasi frambusia terkini berdasarkan WHO 2018

Pedoman WHO telah dimodifikasi kembali pada tahun 2018, sesuai yang tercantum pada tabel 2. Pada pedoman terkini yang saat ini digunakan, lesi skar sudah dicantumkan kembali.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian melaporkan adanya variasi gambaran klinis frambusia. Lesi skar dan makula hipopigmentasi dilaporkan sebagai temuan terbanyak pada penelitian di Kabupaten Labuhan Batu, Sumatera Utara, diikuti lesi ulkus frambusia, papiloma, dan hiperkeratosis.<sup>7</sup> Skar juga dilaporkan sebagai lesi terbanyak oleh penelitian Irawan dkk.<sup>8</sup> di Halmahera Barat pada anak usia 1–15 tahun dan Rachmawati di Timor Leste.<sup>9</sup> Sebaliknya, penelitian yang lebih dahulu dilakukan melaporkan ulkus frambusia sebagai temuan lesi terbanyak.<sup>23</sup> Lesi frambusia tidak hanya berupa lesi kulit, namun dapat berupa artralgia pada 76,2% anak yang dilaporkan oleh Mitja dkk.<sup>21</sup> di Papua New Guinea dan Gerstl dkk.<sup>24</sup> yang melaporkan 80% kasus frambusia hanya melibatkan tulang dan sendi di Kongo.

### DIAGNOSIS BANDING

Berdasarkan gambaran klinis frambusia yang bervariasi dan tidak spesifik, perlu dipikirkan beberapa diagnosis banding untuk mengarahkan kemungkinan diagnosis, antara lain:

#### a. Ulkus frambusia

Ulkus frambusia yang termasuk dalam kriteria lesi tahap awal didiagnosis banding dengan impetigo, ektima, ulkus tropikum, ulkus akibat tuberkulosis kutis, maupun ulkus akibat *Haemophilus ducreyi* yang dilaporkan sebagai ko-infeksi ulkus frambusia.<sup>25-28</sup> Tampilan ulkus yang mengarah ke frambusia menunjukkan dasar ulkus berbenjol-benjol (bergranulasi) menyerupai permukaan buah *raspberry*. Temuan tersebut umumnya terkonsentrasi di tengah ulkus, basah (eksudat) dengan tepi ulkus meninggi dan keras, sedangkan hal tersebut tidak ditemukan pada ulkus lain.<sup>1,2</sup>

#### b. Papul frambusia

Lesi papul frambusia dapat berkembang menjadi papiloma, papilomata, yang kemudian dapat pecah menghasilkan ulseropapilomata. Diagnosis banding lesi papul antara lain skabies dan moluskum contagiosum. Adanya tanda kardinal pada skabies serta *delle* di bagian tengah berisi massa menyerupai nasi pada moluskum contagiosum membedakannya dengan frambusia.<sup>2,28</sup>

#### c. Makula frambusia

Diagnosis banding yang dipikirkan dari lesi makula frambusia yaitu kusta. Adanya keterlibatan saraf tepi,

**Tabel 1.** Klasifikasi lesi frambusia yang dimodifikasi menurut WHO tahun 2012\*

Tahapan Frambusia	Klinis Frambusia
<b>Frambusia aktif</b>	
Infeksius	Lesi inisial-papiloma
	Papilomata multipel
	Papilomata plantar dan palmar
	Ulkus
Non-infeksius	Lesi awal lainnya (makula, papul, mikropapul, nodus, plak)
	Hiperkeratosis
	Lesi tulang dan sendi
<b>Frambusia tidak aktif</b>	Frambusia lanjut : gummata, ulkus, gangosa, sabre tibia

\* Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.6

**Tabel 2.** Klasifikasi lesi frambusia menurut WHO tahun 2018.\*

Tipe lesi	Contoh lesi	Daya infeksi
<b>Frambusia tahap awal</b>		
Lesi inisial	Papiloma	+++
	papilomata	+++
Ulseropapiloma		+++
Ulkus		+++
Makula	Makula berskuama palmar, plantar	+
	Makulopapul	++
Papul	Mikropapul dengan skuama	++
	Mikropapul	++
Nodus		+
Plak		+
Hiperkeratosis	Palmar, plantar	-
Lesi tulang dan sendi	Polidaktilitis	-
	Osteoperiostitis	-
<b>Frambusia tahap lanjut</b>		
Hiperkeratosis	Lesi sama untuk tahap awal dan lanjut	-
Skar		-
Nodus ulserasi	gangosa	-
Osteoperiostitis		-
Tulang dan sendi	Sabre tibia, gondou	-
Juxta articular nodus		-

-Tidak infeksius;+ infeksius;++ sangat infeksius; +++ daya infeksi tertinggi

\* Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No.3.

anestesi, pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA) yang positif dapat membantu membedakan kusta dengan frambusia.<sup>1</sup>

d. Plak frambusia

Psoriasis dapat menyerupai frambusia terutama lesi papilomata anular, sirsinar, atau serpiginosa. Jenis skuama berlapis dan lokasi di ekstremitas sisi ekstensor membedakan psoriasis dengan frambusia. Selain itu pitiriasis versikolor untuk lesi berupa plak tipis hipopigmentasi dan skuama putih halus.<sup>1</sup>

e. Hiperkeratosis frambusia

Pada frambusia, lesi hiperkeratotik palmar dan plantar umumnya disertai dengan rasa nyeri hebat, fisura, serta infeksi sekunder sehingga mengganggu cara berjalan yang cukup khas (*crab like gait*). Meskipun tidak didapatkan pada keadaan hiperkeratosis lainnya, diagnosis banding yang dipikirkan dari lesi ini antara lain kalus, veruka vulgaris, serta lesi palmoplantar pada sifilis. Adanya permukaan yang lebih verukosa dapat membedakan veruka vulgaris dengan frambusia. Lesi palmoplantar sifilis (bagian dari lesi sifilis sekunder) dapat menyerupai hiperkeratosis frambusia, meskipun tampilan klinis sifilis lebih berupa erupsi bercak merah tembaga yang tidak hanya didapatkan pada kedua telapak tangan dan telapak kaki namun dapat mengenai batang tubuh serta tanpa disertai rasa nyeri.<sup>1,16,29,30</sup>

f. Osteoperiostitis

Nyeri tulang pada osteoperiostitis frambusia didiagnosis banding dengan osteomielitis akibat penyebab lainnya. Penderita frambusia dengan kerusakan tulang sering tidak tampak seberat keadaan penyakitnya. Hal tersebut berbeda dengan kerusakan tulang akibat infeksi piogenik lainnya.<sup>21,24</sup>

g. Lesi destruktif frambusia (*gumma*, *gangosa*, *gondou*, *polidaktilitis*, *sabre tibia*)

Stadium non-infeksius pada frambusia bersifat destruktif, ditandai dengan pembentukan *gumma*, *gangosa*, *gondou*, ulkus tahap lanjut, *polidaktilitis* hingga *sabre tibia*. Diagnosis banding dari kelainan ini yaitu leishmaniasis kutan dan sifilis. Leishmaniasis juga tergolong sebagai penyakit tropis terabaikan yang melibatkan mukosa dan kelainan menyerupai *gangosa*.

Penyakit tersebut tidak terdapat di Indonesia. Selain melibatkan genital, sifilis juga melibatkan susunan saraf pusat, kardiovaskular, dan okular yang tidak ditemukan pada frambusia.<sup>2,31</sup>

## PENUTUP

Dalam usaha mencapai target eradikasi frambusia tahun 2030, penegakan diagnosis sangat berperan dalam penemuan kasus secara aktif. Temuan kasus diperoleh dengan surveilans klinis dan serologi yang kemudian rantai penularannya akan diputus dengan program Pemberian Obat Pencegahan Massal (POPM). Menentukan kelainan klinis frambusia merupakan tantangan bagi klinisi terlatih sekalipun karena variasi gambaran klinis frambusia yang dapat menyerupai penyakit lain. Pada beberapa laporan penelitian yang lebih awal dilakukan, banyak yang melaporkan lesi khas infeksius frambusia (tahap awal) sebagai temuan terbanyak. Seiring dengan perjalanan waktu, gambaran klinis frambusia mengalami perkembangan yaitu skar sebagai lesi yang terbanyak ditemukan. Pedoman WHO 2018 telah memasukan kembali lesi skar, meskipun pencarian kasus suspek di Indonesia lebih menitikberatkan pada lesi tipikal frambusia serta tidak mencantumkan skar ke dalam kategori.

Kasus suspek frambusia akan dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologi RDT dan RPR jika meragukan. Kekeliruan menilai lesi akan berdampak pada tidak terlaksananya pemeriksaan serologi untuk konfirmasi kasus sehingga penularan penyakit akan tetap berlangsung. Maka dari itu, manifestasi klinis sebaiknya dapat lebih dikuasai oleh tenaga kesehatan terutama di negara endemis. Penegakan diagnosis frambusia tidak dapat berdiri sendiri, diperlukan kolaborasi antara pemeriksaan klinis, serologi, dan pendapat ahli.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada *co-author* dalam proses penulisan tinjauan pustaka ini. Tidak lupa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada rekan seperjuangan yang juga meneliti tentang frambusia di Nusa Tenggara Timur, sebuah penelitian besar yang mengawali lahirnya tinjauan pustaka ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Peraturan menteri kesehatan republik Indonesia nomor 8 tahun 2017 tentang eradikasi frambusia. 2017.
2. Rivera AS, Alvarez-Hernandez DA. Yaws essentials: What health professionals should know about yaws. *Heighpubs Otolaryngol and Rhinol.* 2017;1:37–40.
3. World Health Organization. Eradication of yaws a guide for programme managers. Switzerland: WHO Document Production Services; 2018. h.1–34.
4. Puspongoro EHD. Frambusia. Dalam: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W penyunting, editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. edisi-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017. h.146–50.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/496/2017 Tentang Daerah Endemis Frambusia. 2017.
6. World Health Organization. Summary report of a consultation on the eradication of yaws. Switzerland: WHO Document Production Services; 2012. h.1–50.
7. Irawan Y. Proporsi kasus frambusia berdasarkan klinis dan serologis pada anak usia 1-12 tahun di desa Sei Berombang, Sumatera Utara periode 22 – 27 Agustus 2016 [tesis]. [Jakarta]: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
8. Irawan Y, Giantini A, Sirait S, Lubis Y YN. Uji diagnostik rapid test standard q syphilis ab dibandingkan dengan treponema pallidum haemagglutination assay (TPHA Plasmatec®) dan rapid plasma reagin (RPR) untuk frambusia pada anak usia kurang dari 15 tahun di Halmahera Barat-Maluku Utara. 2018. [diakses tanggal 8 Juli 2020]. Tersedia di: <https://e-katalog.lkpp.go.id/katalog.lkpp.go.id/katalog-produkctr/getdetailproductcenter>.
9. Rachmawati R. Kesesuaian gambaran klinis frambusia menurut pedoman WHO dengan kepositivan TPHA: studi pada anak usia 1-12 tahun di distrik Dili dan Manatuto, Timor Leste [tesis]. [Jakarta]: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
10. World Health Organization. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical disease 2021-2030. Geneva: WHO Document Production Services; 2020. h.1–177.
11. Bravo F, Talhari C, Ezzedine K. Endemic (nonvenereal) treponematoses. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ MA, penyunting. *Fitzpatrick Dermatology.* edisi-9. New York: Mc Graw-Hill; 2019. h.3173–85.
12. Millett CR, Halpern AV, Rebolini AC HW. Bacterial diseases. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL SJ, penyunting. *Dermatology.* edisi-9. China: Elsevier Saunders; 2012. h.1187-361.
13. Mitja O. *Treponema pallidum pertenuis, Treponema pallidum endemicum and Treponema carateum (yaws, bejel, pinta).* *Antimicrobe.* 2017;1:1–5.
14. Strouhal M, Mikalová L, Haviernik J, Knauf S, Bruisten S, Noordhoek GT, dkk. Complete genome sequences of two strains of *Treponema pallidum* subsp. *pertenuis* from Indonesia: modular structure of several treponemal genes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:1–20.
15. Arisanti Y, Tanjung R, Cahyani VD. Gambaran Umum Kasus Frambusia setelah Pengobatan Massal dengan Azitromisin di Kota Jayapura. *Bul Penelit Kesehat.* 2019;47:77–82.
16. Maxfield L, Corley JE CJ. Yaws. *Statpearls.* 2020;1:1–17.
17. Knauf S, Raphael J, Mitja O, Lejora IAV, Chuma IS, Batamuzi EK, et al. Isolation of *Treponema* DNA from Necrophagous Flies in a Natural Ecosystem. *EBioMedicine.* 2016;11:85–90.
18. Stamm L V. Flies and Yaws: Molecular Studies Provide New Insight. *EBioMedicine.* 2016;11:9–10.
19. Morrono A. Donovanosis, chancroid, and endemic treponematoses: clinical features and control. Dalam: Cristaudo A GM, penyunting. *Sexually transmitted infections: advances in understanding and management.* Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2020. h. 319–32.
20. Mitja O, Marks M, Bertran L, Kollie K, Argaw D, Fahal AH, dkk. Integrated control and management of neglected tropical skin diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:1–13.
21. González-Beiras C, Vall-Mayans M, González-Escalante Á, McClymont K, Ma L, Mitja O. Case report: Yaws osteoperiostitis treated with single-dose azithromycin. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96:1039–41.
22. Marks M. Advances in the treatment of yaws. *Trop Med Infect Dis.* 2018;3:1–7.
23. Aruan RR. Uji sensitivitas dan spesifisitas rapid plasma reagin dibandingkan dengan *treponema pallidum* haemagglutination assay sebagai baku emas diagnosis serologis frambusia pada anak usia 1-5 tahun di kabupaten sumba barat daya, Nusa Tenggara Timur [tesis]. [Jakarta]: Universitas Indonesia; 2013.
24. Baker BJ, Crane-Kramer G, Dee MW, Gregoricka LA, Henneberg M, Lee C, et al. Advancing the understanding of treponemal disease in the past and present. *Am J Phys Anthropol.* 2020;1:1–37.
25. Van Hattem JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, Kolader M, Grobusch MP, de Vries HJC, dkk. *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:1–9.
26. Sethi A. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ penyunting, penyunting. *Fitzpatrick Dermatology.* edisi-9. New York: Mc Graw-Hill; 2019. h. 2858–75.
27. Miller LS. Superficial cutaneous infections and pyodermas. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ P, penyunting. *Fitzpatrick Dermatology.* edisi-9. New York: Mc Graw-Hill; 2019. h. 2719–45.
28. Ngono JPN, Tchatchouang S, Tsanga MVN, Tabah EN, Tchualeu A, Asiedu K, et al. Ulcerative skin lesions among children in cameroon: It is not always yaws. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:1–12.
29. Haddock ES FS. Poxvirus infections. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ penyunting, penyunting. *Fitzpatrick Dermatology.* edisi-9. New York: Mc Graw-Hill; 2019. h.3065–94.
30. Sparling F, Swartz MN. Clinical manifestations of syphilis. Dalam: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, penyunting. *Sexually transmitted disease.* Ed ke-4. USA : Mc-Graw-Hill; 2008. h. 661–84.
31. Akuffo R, Sanchez C, Chicharro C, Carrillo E, Attram N, Mosore MT, et al. Detection of cutaneous leishmaniasis in three communities of Oti Region, Ghana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:1–13.

# PERKEMBANGAN KEJADIAN LUAR BIASA PADA PENYAKIT MONKEYPOX TAHUN 2022: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Reiva Farah Dwiyanita<sup>1\*</sup>, Ravika Khaila Arrum<sup>2</sup>, Monica Trifitriana<sup>3</sup>, Maulidina Agustin<sup>4</sup>, Fatima Aulia Khairani<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi

Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran / RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran / RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>5</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, RSUD Prambumulih, Prabumulih

### ABSTRAK

Monkeypox (MPX) adalah virus zoonosis (virus yang ditransfer ke manusia dari monyet) dengan gejala yang mirip dengan dengan variola. Sebelumnya, waktu inkubasi MPXV dilaporkan 4 - 14 hari bahkan sampai 17 hari setelah paparan. Pelaporan Wabah MPX 2022 dari berbagai negara non-endemis menimbulkan kecurigaan adanya jalur penularan antar manusia yang sebelumnya jarang ditemukan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan manifestasi klinis dan epidemiologis wabah MPX 2022 dibandingkan dengan penelitian sebelumnya mengenai wabah MPX tahun 2018. Dilakukan pencarian secara komprehensif pada topik yang meneliti wabah MPX pada tahun 2022 berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dari awal muncul kasus pertama hingga September 2022. Wabah MPX pada tahun 2022 berbeda dari wabah MPX yang sebelumnya. Perbedaan terlihat pada epidemiologi kasus, bentuk dan lokasi lesi kulit, dan yang paling penting, kemungkinan rute penularan. Diperlukan lebih banyak penelitian skala besar untuk mempelajari lebih lanjut tentang munculnya wabah MPX 2022 secara rinci. Kesimpulan: Wabah MPX pada tahun 2022 memiliki aspek yang berbeda dalam epidemiologi, jenis dan lokasi lesi kulit, dan khususnya pada jalur penularan (LSL) daripada wabah sebelumnya.

**Kata kunci :** HIV, Monkeypox, IMS, Kejadian luar biasa, Tinjauan sistematis

## AN UPDATE ON EMERGENCE OF MONKEYPOX DISEASE IN 2022: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

### ABSTRACT

Monkeypox (MPX) is a viral zoonosis (transferred to people from monkeys) with symptoms comparable to smallpox. MPXV incubation time has been reported to be 4 - 14 days in the past, although it might be as long as 17 days. The 2022 MPX re-outbreak was reported in non-endemic countries, which expressed concern about the possibility of previously rare human-to-human transmission. To observe the difference of 2022 MPX outbreaks compared to the 2018 MPX outbreaks based on priore reports and researches. We performed a comprehensive search on the topic that assessed the re-outbreak of MPX disease in 2022 cases based on the inclusion and exclusion criteria from inception up until September 2022 Result: The re-emergence of MPX disease in 2022 differs from the previous outbreak in terms of epidemiology, form and location of skin lesion, and, most importantly, probable route of transmission. More large-scale research is needed to learn more about the re-emergence of MPX illness in detail. The re-outbreak of MPX disease in 2022 has a different aspects in epidemiology, type, location of skin lesion, and particularly in the route of transmission rather than the previous outbreak.

---

### Korespondensi:

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan  
Kelamin/RSUP Dr. Hasan Sadikin  
Jl. Pasteur No.38, Pasteur, Kec. Sukajadi,  
Kota Bandung, Jawa Barat 40161  
Tel: (+62)812-2324-231  
Email: reiva@unpad.ac.id

**Keywords:** HIV, Monkeypox, STI, Outbreak, Systematic Review

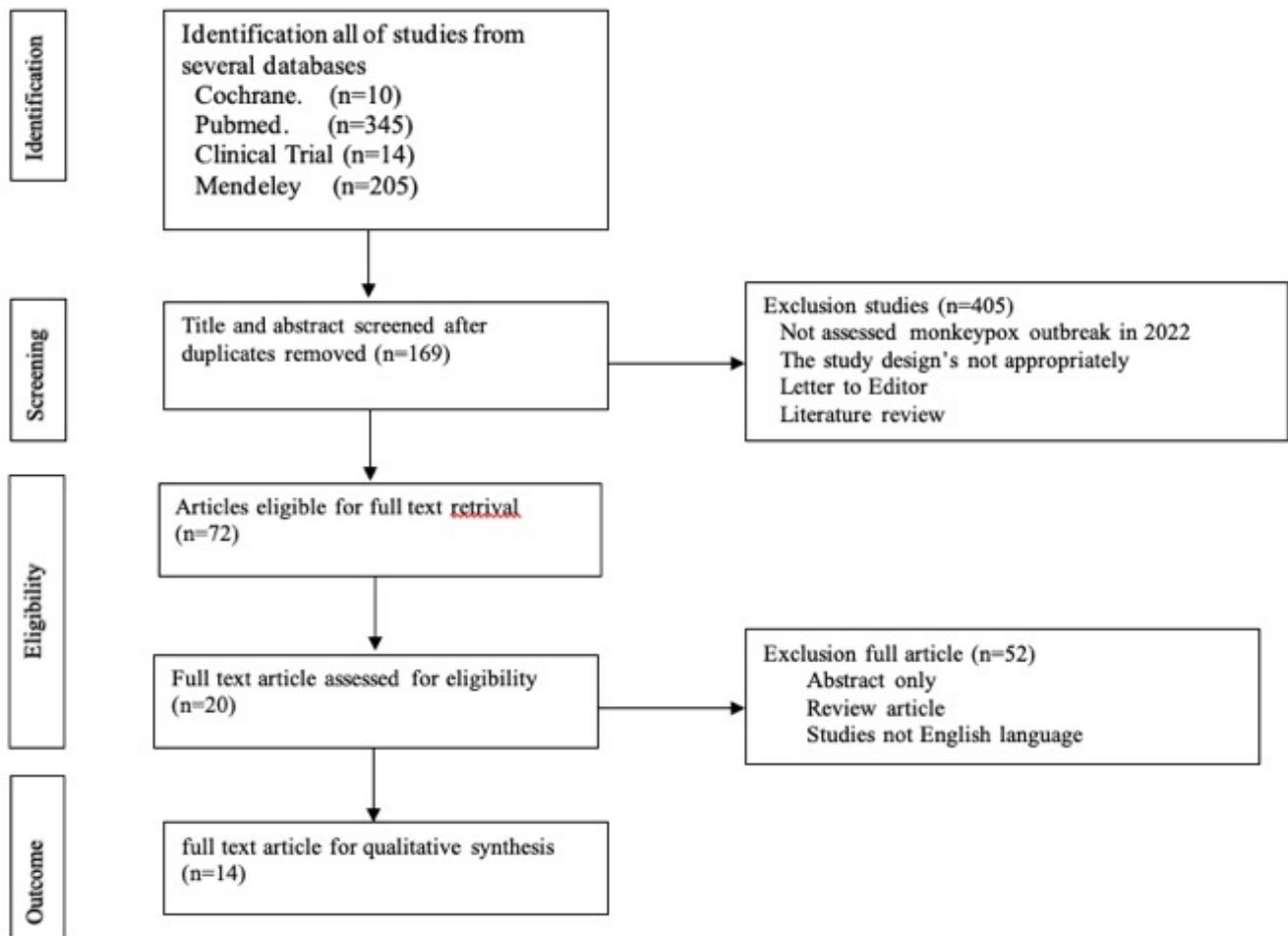
## PENDAHULUAN

Monkeypox virus (MPXV) adalah virus *deoxyribonucleic acid* (DNA) untai ganda yang termasuk dalam genus *Orthopoxvirus* dari famili *Poxviridae*. MPXV dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan karakteristik genetik, yaitu: Afrika Tengah (Congo Basin) dan Afrika Barat. Monkeypox (MPX) adalah virus zoonosis (virus yang ditularkan ke manusia dari hewan) dengan gejala yang mirip dengan cacar atau variola atau *smallpox*; dengan gejala lebih ringan jika dibandingkan dengan Variola.<sup>1</sup> MPX adalah penyakit zoonosis yang umumnya ditemukan di daerah Afrika Tengah dan Barat. Pada tanggal 1 Januari hingga 10 Juni 2022, *World Health Organisation* (WHO) melaporkan 1.536 kasus suspek MPX, dengan kasus kematian mencapai 72 kasus. Kasus MPX juga dilaporkan terjadi di 28 negara non-endemik pada 13 Mei - 10 Juni 2022. Dengan 574 kasus tercatat hingga 16 Juni. Inggris tercatat sebagai negara dengan kasus MPX terbanyak 574 kasus dilaporkan.<sup>2</sup>

Jalur transmisi MPXV dapat terjadi secara langsung melalui darah, cairan tubuh, atau lesi pada kulit atau

mukosa hewan yang terinfeksi. Kontak erat dengan sekret dari sistem pernapasan, luka pada kulit individu yang terinfeksi, atau benda yang terkontaminasi dengan MPXV dapat menghasilkan penularan antar manusia.<sup>3,4</sup> Sebelumnya, waktu inkubasi MPXV dilaporkan selama 4 - 14 hari, bahkan bisa mencapai 17 hari.<sup>2</sup> Fase prodromal ditandai dengan munculnya demam, malaise, keringat, limfadenopati, dan sakit kepala. Fase prodromal lalu diikuti dengan munculnya erupsi kulit 2-4 hari kemudian. Erupsi pada kulit mengalami beberapa perubahan bentuk lesi, diawali dengan makula, berubah menjadi papul, vesikel, dan pustul, dan akhirnya menjadi krusta serta terjadi deskuamasi.<sup>5</sup> Predileksi lesi paling banyak pada wajah (95%), telapak tangan dan telapak kaki (75%), selaput lendir (70%), dan sangat jarang pada area genitalia.<sup>6</sup>

Pada umumnya wabah MPX terjadi pada negara-negara di Afrika Barat dan Tengah.<sup>1,7</sup> Dengan adanya peningkatan kasus MPX dari berbagai negara non-endemis, penelitian ini bertujuan untuk meninjau perubahan epidemiologi dan manifestasi klinis pada wabah MPX 2022 dan 2018 lalu.



Gambar 1. Alur bagan telaah literatur terstruktur

## METODE

Penelitian ini tidak terdaftar dalam *International Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO), akan tetapi semua proses pencarian hingga pengolahan data mengikuti alur dari *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) yang melalui beberapa tahapan: (Gambar 1)

### Strategi pencarian data

Dilakukan pencarian secara komprehensif pada topik yang membahas kasus wabah MPX pada tahun 2022 menggunakan kata kunci “MPX” atau “MPXV” atau “POX VIRUS” dan “RE-OUTBREAK” atau “OUTBREAK 2022” dan “UPDATE” dan sinonimnya dari munculnya kasus pertama hingga September 2022 dari berbagai *database* elektronik termasuk *Pubmed*, *Cochrane Central Database*, *ClinicalTrials.gov*, dan *Mendeley*. Data tersebut kemudian dievaluasi secara sistematis menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sebelumnya. Tiga penulis (RKA, MT, dan MA) secara independen melakukan pencarian awal (memindai semua abstrak untuk menemukan studi yang relevan). Ketika terdapat perbedaan antara data yang ada, dua penulis (RFD dan FAK) melakukan penilaian akhir dan menilai kelayakan dari artikel dengan proses yang sama. Alur bagan telaah literatur terstruktur yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar 1.

### Kriteria pemilihan data

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua studi yang melaporkan perubahan tren pada wabah MPX 2022, di dalamnya meliputi epidemiologi, cara penularan, manifestasi klinis, jenis lesi pada kulit. Desain penelitian dari publikasi yang disertakan termasuk laporan kasus, seri kasus, studi kohort prospektif dan retrospektif, studi kasus-kontrol, dan uji klinis. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah studi yang tidak melaporkan wabah MPX 2022, menggunakan desain penelitian telaah artikel, meta-analisis, studi epidemiologi, manuskrip tidak lengkap, manuskrip bukan dalam Bahasa Inggris, dan tulisan editorial.

### Ekstraksi data

Ekstraksi data dan penilaian kualitas dilakukan oleh tiga penulis independen (MT, RKA, dan MA) menggunakan ekstraksi standar, dibagi ke dalam dua tabel. Tabel 1 membahas karakteristik dari studi yang disertakan, termasuk desain penelitian, negara asal, usia rata-rata kasus, jenis kelamin dan jumlah populasi, status HIV, jumlah CD4+ pada kasus HIV (+), riwayat

IMS, dan riwayat vaksin variola. Tabel 2 berfokus pada karakteristik penyakit MPX, di dalamnya termasuk rute penularan, onset, jarak gejala sistemik hingga munculnya lesi, temuan ekstrakutaneus pada kasus, temuan kutaneus, lokasi lesi, uji diagnostik, asal sampel, komplikasi, dan kematian akibat MPX. Pencarian literatur dalam telaah literatur terstruktur dilakukan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

## HASIL

### Pemilihan studi

Alur bagan pemilihan studi digambarkan pada Gambar 1. Pencarian dari beberapa database dengan proses eksklusi duplikat memberikan hasil 574 studi, yang mana 405 studi dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria kelayakan setelah meninjau judul dan abstrak, meninggalkan 169 studi dengan potensi relevansi. Dilakukan pembacaan manuskrip lengkap dan didapatkan 14 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Tidak ada perbedaan pendapat yang terjadi selama pemilihan studi.

### Karakteristik dari studi yang disertakan

Dari tabel 1, 14 studi memenuhi kriteria inklusi yaitu melaporkan karakteristik populasi pasien yang menderita MPX pada tahun 2022. Studi yang disertakan terdiri dari 6 seri kasus, 4 laporan kasus, 3 studi kohort, dan satu studi potong lintang. Mayoritas kasus dan studi berasal dari Amerika Serikat (AS) dan Eropa dan hanya dua penelitian yang berasal dari Australia dan Korea Selatan. Karakteristik dari 1.571 pasien di antaranya 99,3% adalah laki-laki dan lebih dari 80% adalah Lelaki Seks Lelaki (LSL) (hanya 10-20% kasus yang dilaporkan pada kelompok heteroseksual), dengan rentang usia 30-41 tahun

Menariknya, 56,4% dari total kasus positif *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan jumlah CD4+ di atas 500 sel/mm<sup>3</sup>. Hanya delapan kasus yang memiliki jumlah CD4+ di bawah 500 sel/mm<sup>3</sup>. Selain itu, 0,38% kasus terinfeksi hepatitis B dan 0,41% terinfeksi hepatitis C. Riwayat Infeksi Menular Seksual (IMS) yang ditemukan pada kasus yaitu gonore (5,15%), klamidia (3,43%), sifilis (3,3%), herpes simpleks (1,01%), dan limfogranuloma vereneum (0,12%). Riwayat vaksinasi variola (*smallpox*) hanya sebesar 2,19% dari total kasus.

### Karakteristik klinis MPX pada tahun 2022

Detail karakteristik klinis MPX 2022 disajikan pada Tabel 2. Manifestasi klinis ekstrakutan seperti demam, malaise, limfadenopati, mialgia, dan miastenia muncul

Tabel 1. Karakteristik populasi penelitian yang dilibatkan dalam tinjauan

No.	Studi	Desain Penelitian	Negara	Rerata usia	Populasi	Status HIV	Status Hepatitis	Kadar CD4+ pada pasien HIV (+)	Riwayat IMS	Riwayat vaksinasi smallpox
				(tahun)	N (L/P)					
1	Charniga dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat dan Belanda	37	40 (40/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	Duque dkk, 2022	Serial kasus	Portugal	N/A	27 (27/0)	HIV (14)	N/A	N/A	N/A	Ya (1), N/A (26)
3	Girometti dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	41	54 (54/0)	HIV (13), HIV pre-exposure prophylaxis (39)	N/A	> 500 sel/mm <sup>3</sup>	Pharyngeal gonorrhea (6), urethral gonorrhea (2), rectal gonorrhea (1), klamidia rectum(4), klamidia uretra (2)	N/A
4	Hammerschlang dkk, 2022	Laporan kasus	Australia	30	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 700 sel /mm <sup>3</sup>	Riwayat sifilis tahun 2021	N/A
5	Irith dkk, 2022	Potong lintang	Belgia	N/A	3 (3/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	Tidak (1)
6	Jang dkk, 2022	Laporan kasus	Korea Selatan	34	1 (1/0)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7	Martinez dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	35	508 (503/5)	HIV (225), HIV pre-exposure prophylaxis (56)	N/A	N/A	N/A	N/A
8	Mestres dkk, 2022	Serial kasus	Spanyol	38,5	12 (12/0)	HIV (4), HIV pre-exposure prophylaxis (7)	N/A	480 - 800 sel/uL	Nine out of 12 had previous STI (not specified), 3 patients had a concomitant STI	Ya (3), Tidak (3), N/A (6)
9	Miletto dkk, 2022	Laporan kasus	Italia	33	1 (1/0)	HIV (1)	N/A	> 711 sel/uL	N/A	N/A
10	Minhaj dkk, 2022	Serial kasus	Amerika Serikat	40	17 (17/0)	HIV (3)	N/A	N/A	N/A	N/A
11	Ortiz-martinez dkk, 2022	Laporan kasus	Amerika Serikat	36	1 (1/0)	HIV pre-exposure prophylaxis (1)	N/A	N/A	Chlamydia trachomatis terkonfirmasi dengan pemeriksaan NAAT	N/A
12	Patel dkk, 2022	Studi kohort	Inggris	38	197 (197/0)	HIV (70)	N/A	522 - 894 sel/uL	Gonore (34), klamidia (18), herpes simpleks (11), dan sifilis (6)	N/A

Tabel 1 bersambung di halaman berikutnya...

... sambungan dari Tabel 1

13	Thornhill dkk, 2022	Serial kasus	Inggris	38	528 (527/1)	HIV (218), HIV pre-exposure prophylaxis (176)	Hepatitis B (6), Hepatitis C (38)	513 - 861 sel/mm3	Gonore (32), klamidia (20), sifilis (33), HSV (3), Limfogranuloma venerum (2), klamidia dan gonore (5), lain-lain (14)	N/A
14	Vicente dkk, 2022	Studi kohort	Spanyol	37	181 (175/6)	HIV (73)	N/A	8 orang memiliki kadar CD4+ dibawah 500 sel/mm3	Riwayat menderita IMS dalam 12 bulan terakhir (99). Riwayat IMS saat ini Gonore (6), klamidia (10), herpes simpleks (2), Mycoplasma genitalium (2), sifilis (13)	Ya (32)

pertama kali, 2-4 hari sebelum erupsi pada kulit. Masa inkubasi berkisar antara 5-21 hari. Lesi kulit yang paling sering ditemukan berupa ruam, vesikopustular, dan ulserasi dengan umbilikasi sentral. Lesi menjadi keropeng sekitar dua minggu setelah erupsi pertama. Predileksi lesi kulit terbanyak pada area anogenital dan perineum (80%). Sebagian kecil ditemukan pada area ekstremitas, trunkal, dan telapak tangan dengan persebaran setrifugal.

Beberapa kemungkinan jalur penularan ditemukan pada wabah MPX 2022. Sebesar 53,9% kasus memiliki kontak seksual LSL, 22,85% riwayat bepergian ke luar negeri, kontak dengan kasus terkonfirmasi ditemukan pada 15,1% kasus, serta 9,2% kasus mengikuti acara masal. Tes diagnostik menggunakan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan sampel berasal dari usapan lesi kulit, orofaringeal, dan cairan tubuh lainnya. Perlu diperhatikan bahwa didapatkan PCR (+) pada cairan semen pasien LSL. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah indikasi rawat inap pada pasien dengan infeksi bakteri sekunder. Sebagian besar kasus wabah MPX 2022 cenderung ringan dan dapat sembuh sendiri dalam 7-14 hari setelah gejala muncul. WHO melaporkan 152 kasus kematian akibat MPX dari 1 Januari 2022 hingga 9 Agustus 2023. (menurut WHO ada 50-75 kasus kematian karena monkeypox)

## DISKUSI

Diskusi memuat pembahasan kekhususan dari hasil penelitian. Sebanyak 14 studi ditinjau secara sistematis untuk menilai karakteristik pasien dan manifestasi klinis dari wabah MPX 2022. Seperti yang diperkirakan, ada

beberapa perubahan karakteristik penyakit antara wabah pada 2022 dan 2018.

Wabah MPX sebelum tahun 2022 berasal dari benua Afrika. Beberapa kali terjadi wabah internasional, seperti tahun 2003 di AS, 2018 di Inggris, dan 2019 di Singapura. Semua wabah ini merupakan *imported-case* dari Nigeria dan Ghana. Wabah MPX 2022 mengenai area yang lebih luas yang melibatkan banyak negara, termasuk negara non-endemis MPX.<sup>8</sup> Laki-laki cenderung lebih rawan terkena MPX dibandingkan dengan perempuan. Pada wabah MPX 2018 di Nigeria dan Kongo, kasus lebih banyak terjadi pada laki-laki (69% dan 63,9%).<sup>4,9</sup> Angka ini mengalami peningkatan pada wabah MPX 2022, dimana hampir seluruh kasus terjadi pada laki-laki (99,3%).

Jumlah kasus yang meningkat di berbagai negara menimbulkan pertanyaan besar terkait rute penularan pada wabah MPX 2022. Sebelumnya diketahui bahwa MPX ditularkan melalui kontak langsung atau mengonsumsi daging hewan yang terinfeksi. Penularan antar manusia dilaporkan sangat jarang.<sup>10</sup> Namun, kemungkinan penularan antar manusia melalui sekret tubuh dan kontak langsung dengan lesi kulit terlihat pada wabah MPX 2022. Tingginya kasus konfirmasi dalam kelompok LSL (52,9%) pada wabah MPX 2022 serta predileksi lesi sebagian besar pada area anogenital mengarahkan kemungkinan penularan saat hubungan seksual. Penemuan tiga kasus terkonfirmasi namun tidak menunjukkan gejala sistemik ataupun erupsi kulit di Belgia menunjukkan kemungkinan penularan dari pasien asimtomatik.<sup>11</sup>

Status HIV menjadi suatu temuan yang menarik pada

Tabel 2. Karakteristik klinis pada wabah MPX 2022

No	Studi	Kemungkinan jalur penularan	Onset (hari)	Jarak gejala sistemik dan erupsi kulit (hari)	Gejala ekstrakutananeus	Gejala kutaneus	Lokasi lesi	Tes Diagnostik	Asal sampel pemeriksaan	Komplikasi	Hasil
1	Charmiga dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (16), LSL (22)	Rerata masa inkubasi 7,6 hari	N/A	Demam, limfadenopati, nyeri kepala, kelelahan, proktalgia.	Lesi kulit non-spesifik	Anogenital	N/A	N/A	N/A	Tidak dilaporkan adanya kematian
2	Duque dkk, 2022	Kontak dengan kasus terkonfirmasi (1), Berpergian saat masa inkubasi (4), Mengunjungi suatu acara/tempat (6), LSL (18).	N/A	N/A	Demam, limfadenopati, nyeri kepala, asthenia, mialgia	Eksantema, ulkus genitalia, vesikel pada genital, ulkus pada anus, vesikel pada anus	Telapak tangan, genital, mukosa oral	PCR (+)	Permukaan lesi kulit, cairan eksudat dan/atau krusta dari lesi pada telapak tangan, genitalia, dan mukosa oral	Membutuhkan rawat inap (3)	Tidak dilaporkan adanya kematian
3	Girometti dkk, 2022	Kontak dengan kasus terkonfirmasi (2), Perjalanan luar negeri (25)	Jarak antara seksual kontak terakhir pasien dengan muncul gejala adalah 2 dari	N/A	Demam, kelelahan, letargi, myalgia, asthenia	Papul pustular dengan umbilikasi sentralis, vesikel, ulkus, dan eskar	Anogenital, tangan, lengan, kaki, wajah, trunkal, dan orofaring	PCR (+)	Darah EDTA, urin, lesi kulit	Membutuhkan rawat inap (5) Terdapat selulitis pada daerah wajah dan anogenitalia	Tidak dilaporkan adanya kematian
4	Hammerschlang dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (1), LSL (1)	Ruam muncul 5 hari setelah hubungan seks tanpa pengaman	3	Demam dan malaise.	Pustul berwarna putih, tidak nyeri yang berubah menjadi gatal dan nyeri. Lesi menyebar ke area trunkal dan seluruh badan, kecuali wajah dan ekstremitas bawah. Pada area genital, lesi berubah menjadi krusta	Penis, trunkal, ekstremitas atas dan bawah	PCR (+)	Usapan lesi kulit, hidung, dan tenggorok	Membutuhkan rawat inap Terdapat selulitis pada penis	Pasien dipulangkan pada hari rawat ke-13, lesi kulit belum sepenuhnya bersih, namun selulitis sudah sembuh. Tidak dilaporkan adanya kematian

Tabel 2 bersambung di halaman berikutnya...

... sambungan dari Tabel 2

5	Irith dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (2), LSL (2)	N/A	N/A	Tidak ada, ini adalah pelaporan kasus asimptomatik	Tidak ada, ini adalah pelaporan kasus asimptomatik	PCR (+)	Usapan anorektum dan orofaring	N/A	Dilakukan pemeriksaan PCR ulang pada hari ke 27-30. Hasil didapatkan negatif
6	Jang dkk, 2022	Kontak dengan kasus suspek (1), Perjalanan luar negeri (1)	N/A	4	Demam dan nyeri kepala	Lesi erosive perioral yang tertutupi krusta berwarna hitam. Terdapat beberapa papul kecil dan satu ulkus tanpa nyeri. Ruam maculopapular eritematosa muncul pada hari ke 5	PCR (+)	Central dry base of penile ulcer, peioral erosion, nasopharyngeal swab, oropharyngeal swab	N/A	Tidak dilaporkan adanya kematian
7	Martinez dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (38), LSL (397), Mengunjungi acara (73).	Riwayat hubungan seksual dengan banyak pasangan atau tanpa pengamanan dalam 21 hari terakhir (427)	N/A	Demam, limfadenopati, asthenia, mialgia, nyeri kepala, odinofagia, proktitis	Ruam dalam berbagai bentuk	PCR (+)	Urin, cairan eksudat dari faring atau mukosa lainnya	Membutuhkan rawat inap (19) Tujuh dari 19 kasus dilakukan rawat inap akibat komplikasi yang terjadi (abses faring, ulkus pada mulut, infeksi bakteri)	Tidak dilaporkan adanya kematian
8	Mestres dkk, 2022	LSL (12), Kontak dengan kasus terkonfirmasi (4)	N/A	N/A	Demam, mialgia, malaise, kelelahan, proktitis, odinofagia, nyeri kepala, lesi pada mukosa oral, rektum, dan faring.	Pustul pada kulit	PCR (+)	Cairan saliva, usapan rektum dan nasofaring, cairan semen, urin, dan feses.	N/A	Tidak dilaporkan adanya kematian
9	Miletto dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (1), LSL (1)	Gejala muncul 7 hari setelah hubungan seksual	Muncul 2 papul kecil disertai demam diikuti dengan lesi kulit lainnya dalam 2 hari kedepan	Demam, mialgia, asthenia, malaise, anoreksia, proktalgia, limfadenopati.	Papul, vesikel, dan ulkus berukuran kecil	PCR (+)	Orofaring, anus, lesi ulkus di perianal, vesikel pada kaki, plasma darah.	Pasien dilakukan rawat inap atas indikasi kebutuhan ulangan PCR isolasi. Kondisi klimis relative baik	Pasien dipulangkan pada hari ke 7, dilakukan pemeriksaan PCR ulang didapatkan hasil negatif

Tabel 2 bersambung di halaman berikutnya...

10	Minhaj dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (14), LSL (16)	N/A	N/A	Demam, meriang, kelelahan, malaise, limfadenopati	Ruam pada anogenital yang berubah menjadi vesikel dan pustul	Genital, perianal, lengan, trunkal, kaki, wajah	PCR (+)	N/A	Kondisi klinis relative baik	Tidak dilaporkan adanya kematian
11	Ortiz-martinez dkk, 2022	LSL (1)	Gejala muncul 7 hari setelah hubungan seksual dengan banyak pasangan	N/A	Keringat di malam hari, nyeri tenggorokan, limfadenopati, pembesaran tonsil bilateral.	Lesi awal berupa papul multipel berukuran 2 mm berwarna kulit, tidak nyeri. Muncul lesi baru 4 hari setelahnya berupa 2 pustul datar eritematosa dengan rasa gatal	Penis, leher, paha, puting	PCR (+)	Usapan dari tiga lokasi yang berbeda (tidak dispesifikasikan)	Terdapat selulitis pada puting	Lesi kulit membaik pada hari ke 14 dan pasien diperbolehkan pulang
12	Patel dkk, 2022	Kontak dengan kasus suspek atau terkonfirmasi (41), LSL (196), Perjalanan luar negeri (54)	Riwayat hubungan seksual dengan laki-laki dalam 21 hari terakhir (170)	N/A	Demam, nyeri kepala, kelelahan, letargi, mialgia, kaku pada persendian, nyeri punggung, limfadenopati, pembengkakan penis, perdarahan/discharge dari rektum, disuria, konjungtivitis	Makula, papul, pustule, vesikel, krusta	Wajah, trunkal, lengan, kaki, tangan, tungkai, genital, anus, perianal, orofaring	PCR (+)	Lesi kulit	Membutuhkan rawat inap (20) Indikasi rawat termasuk proktalgia, bengkok pada penis, abses rektum / perianal, abses tonsil, retensi urin, ISPA, lesi kulit meluas	Tidak dilaporkan adanya kematian
13	Thornhill dkk, 2022	Perjalanan luar negeri (147), Kontak dengan kasus terkonfirmasi (135)	Gejala muncul 7 hari setelah terpapar	5	Demam, limfadenopati, letargi, nyeri kepala, dan mialgia	Vesikopustular, makula, ulkus singular dan multipel	Anogenital, wajah, trunkal, kaki, telapak tangan dan kaki	PCR (+)	Lesi pada kulit atau daerah anogenital, cairan semen, darah, urin, usapan hidung	Pneumonitis, ensefalitis, keratitis, dan infeksi bakteri sekunder	Tidak dilaporkan adanya kematian
14	Vicente dkk, 2022	LSL (166), Kontak dengan kasus terkonfirmasi (53), Mengunjungi festival(66), Perjalanan luar negeri (26)	Rerata masa inkubasi 7 hari	N/A	Demam, influenza-like-illness, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, limfadenopati	Papul, pustule, dan vesikel	Anogenital, perioral, oral, trunkal, ekstremitas	PCR (+)	Usapan dari kulit, anus, dan tenggorok	Proktitis, tonsilitis, abses kulit, eksantem	Tidak dilaporkan adanya kematian

Tabel 3. Karakteristik klinis pada wabah MPX 2018 dan 2022<sup>4,9,11</sup>

Perbandingan	Wabah MPX 2018	Wabah MPX 2022
Epidemiologi	Terutama di Afrika	Eropa, AS, dan Asia (wabah global)
Jenis lesi	Terdiri dari 3 tahap : 1. Ruam papular 2. Vesikel dan pustul 3. Krusta	Terdiri dari 4 tahap : 1. Makula/papula/vesikel 2. Pustul dengan umbilikasi 3. Skuama 4. Deskuamasi
Predileksi	Wajah, dada, ekstremitas atas dan bawah	Seluruh tubuh, namun sebagian besar pada daerah tangan dan genitalia
Jalur penularan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontak langsung dengan hewan yang terinfeksi</li> <li>• Makan daging yang tidak dimasak dengan matang atau produk hewani dari hewan terinfeksi</li> <li>• Jarang terjadi penularan antar manusia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ditemukan penularan antar manusia</li> <li>• Kontak langsung dengan lesi MPX (ruam dan krusta), cairan tubuh, dan sekret pernapasan.</li> <li>• Pada kelompok LSL ditemukan adanya kontak seksual dan pemeriksaan PCR (+) pada cairan semen</li> </ul>

wabah MPX 2022. Ditemukan 39,5% kasus berstatus HIV positif dan 17,7% sedang mengonsumsi *HIV pre-exposure prophylaxis*. Angka tersebut merupakan perbedaan yang sangat signifikan jika kita bandingkan dengan wabah MPX 2018 di Kongo dan Nigeria. Pada laporan sebelumnya dari Kongo hanya ada satu (0,46%) pasien MPX terkonfirmasi dengan HIV (+).<sup>9</sup> Laporan wabah 2018 dari Nigeria tidak mencantumkan status HIV pada kasus, namun dilaporkan empat dari tujuh (57,1%) kasus kematian di Nigeria merupakan pasien HIV (+) dengan angka kematian sebesar 6%.<sup>4</sup> Perbedaan terlihat pada wabah MPX 2022 dimana jumlah kasus HIV (+) yang tinggi namun tidak ada kematian yang dilaporkan.

Erupsi kulit pada wabah MPX 2022 memiliki predileksi pada area anogenital dan perineum. Terjadi perubahan predileksi lesi kulit dibandingkan dengan wabah MPX 2018, dimana predileksi lesi kulit sebagian besar pada area kepala, wajah, lengan, dan kaki. Munculnya lesi di area anogenital menyebabkan hadirnya komplikasi berupa edema penis dan proktalgia. Kondisi tersebut sebelumnya tidak ditemukan pada laporan di Nigeria dan Kongo. Bentuk lesi kulit pada wabah MPX

2022 dan 2018 tidak jauh berbeda yaitu lesi berupa makula, papul, vesikel, dan pustul.<sup>4,9</sup>

Pada wabah 2022 dan 2018 gejala sistemik yang muncul tidak terlalu berbeda. Gejala seperti demam, limfadenopati, malaise, mialgia, dan sakit tenggorokan dilaporkan pada wabah MPX 2018 dan 2022.<sup>4,9</sup> Tabel 3 menunjukkan perbedaan penting antara wabah MPX 2022 dan 2018. Tiga variasi utama dapat terlihat dalam epidemiologi, lokasi lesi, dan jalur penularan MPX. Meskipun terdapat sedikit perubahan jenis lesi, perbedaannya tidak terlalu signifikan.

## KESIMPULAN

Wabah MPX 2022 memiliki beberapa perbedaan signifikan dalam epidemiologi, jenis dan lokasi lesi kulit, dan kemungkinan jalur penularan (LSL) dari wabah MPX yang dilaporkan sebelumnya. Adanya kontak seksual pada populasi LSL terkonfirmasi MPX dapat dipertimbangkan sebagai IMS. Studi lebih lanjut dengan skala lebih besar diperlukan untuk mengetahui lebih dalam terkait tentang wabah MPX 2022 secara detail.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, et al. MPX outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(27):1-7.
2. Charniga K, Masters NB, Slyaton RB, et al. Estimating the incubation period of MPX virus during the 2022 multi-national outbreak. *J Surg CI Res.* 2014;5(1):47-55.
3. Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, et al. Extended Human-to-Human Transmission during a MPX Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1014-1021.
4. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human MPX in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872-879.
5. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human MPX in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ.* July 2022:e072410.
6. Foster SO, Brink EW, Hutchins DL, et al. Human MPX. *Bull World Health Organ.* 1992;46(5):569-576.
7. Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human MPX outbreaks and implications for outbreak strategy. *Holbrook MR, ed. PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(10):e0007791.
8. Simpson K, Heymann D, Brown CS, Edmunds WJ, Elsgaard J, Fine P, et al. Human MPX – after 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine.* 2020;38(33):5077–81.
9. Pittman PR, Martin JW, Kingebeni PM, Tamfum J-JM, Wan Q, Reynolds MG, et al. Clinical characterization of human MPX infections in the Democratic Republic of the Congo. 2022;
10. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. MPX virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and evolution. *Viruses.* 2020;12(11):1257.
11. De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Van den Bossche D, Smet H, et al. Asymptomatic MPX virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. 2022;:1–16.

### PENGGUNAAN *FILLER* DAN *SKIN BOOSTER* PADA PEREMAJAAN KULIT

Sri Karunia Setio Wati\*, Nelva K. Jusuf

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
FK Universitas Sumatera Utara/ RS. Universitas Sumatera Utara

#### **ABSTRAK**

*Filler* adalah produk yang disuntikkan melalui jarum tajam atau kanula ke dalam kulit pada kedalaman yang berbeda, untuk memberikan volume pada dermis dan lemak subkutan. *Filler* banyak digunakan untuk indikasi estetika, karena dapat memperbaiki penampilan dengan menghaluskan atau menyamarkan garis-garis, tanda penuaan, dan kerutan di wajah dan tubuh. Selain itu, terdapat partikel kecil asam hialuronat (HA) yang dikenal sebagai *skin booster*, yang merupakan metode baru dalam peremajaan kulit. Penyuntikan *skin booster* berbeda dari *filler*, dimana penyuntikan dilakukan secara serial *micropuncture* intradermal dengan sejumlah kecil produk yang tidak memiliki fungsi untuk menciptakan volume (efek "volumizing") tetapi untuk melembabkan, mengencangkan dan menutrisi kulit secara mendalam dan tahan lama untuk melawan efek penuaan kulit. Tindakan *filler* dan *skin booster* ini dapat dilakukan sesuai indikasi, dengan tetap memperhatikan kontraindikasinya. Selain itu juga harus dilakukan sesuai dengan prosedur yang direkomendasikan, untuk mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi.

**Kata kunci** : *filler*, *skin booster*, kosmetik

### ***FILLER AND SKIN BOOSTER FOR SKIN REJUVENATION***

#### **ABSTRACT**

*Fillers* are products that are injected through a sharp needle or cannula, into the skin at different depths, to give volume to the dermis and subcutaneous fat. *Fillers* are widely used for aesthetic indications, because they can improve appearance by smoothing or blurring lines, signs of aging, and wrinkles on the face and body. On the other hand, there are small particles of hyaluronic acid (HA) known as *skin booster*, which is a new method of skin rejuvenation. *Skin booster* injection are different from *fillers*, they are injected in a serially *Intradermal micropuncture* injection, where *skin booster* does not create volume, but to moisturize, tighten, and nourish the skin deeply and long-lastingly, to fight the effects of skin aging. This *filler* and *skin booster* action can be done according to indications, while taking into account the contraindications. In addition, it must also be carried out according to the recommended procedure, to reduce the possibility of complications.

**Keywords**: *filler*, *skin booster*, cosmetics

---

#### **Korespondensi:**

Jl. Dr. Mansyur No.66, Kec. Medan Baru,  
Kota Medan, Sumatera Utara, 20154  
Telp: (061) 8218928  
Email: dr.srikarunia@gmail.com

## PENDAHULUAN

Popularitas *dermal filler* berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir, karena dapat menghasilkan peremajaan (*rejuvenative*), melawan *aging* dan perbaikan estetika yang sebelumnya hanya dapat dicapai dengan modalitas terapi melalui operasi. *Filler* merupakan produk yang disuntikkan ke jaringan lunak melalui jarum tajam atau kanula ke dalam kulit pada kedalaman yang berbeda untuk memberikan volume pada dermis dan lemak subkutan. *Filler* dapat digunakan untuk memberikan volume pada dermis dan subkutan seperti *augmentation* pipi dan dagu, koreksi saluran air mata, volumisasi midfasial, bibir, peremajaan tangan dan koreksi asimetri wajah. *Filler* lebih banyak dapat dilakukan karena memiliki biaya yang lebih rendah dan dengan waktu pemulihan yang terbatas.<sup>1-3</sup>

Pemahaman mengenai produk *filler* dan penggunaannya dalam dermatologi kosmetik perlu ditingkatkan untuk mencapai manfaat yang maksimal bagi dokter dan pasien dan juga untuk menghindari efek samping yang terjadi.<sup>2</sup> Makalah ini bertujuan untuk menjelaskan penggunaan *filler* pada peremajaan kulit.

## FILLER

### Bahan dan Jenis *Filler*

*Filler* harus bersifat biokompatibel, biodegradatif, tahan terhadap infeksi dan mudah untuk fiksasi jaringan. *Filler* juga memiliki durasi yang cukup lama, mudah disimpan, mudah disuntikkan, dan menghasilkan nyeri yang minimal. *Filler* harus bersifat non toksik, non migratif, non teratogenik, non karsinogenik, dan tidak memancing reaksi imunologis, sehingga penggunaan *filler* tidak memerlukan tes sensitivitas sebelum aplikasi. Selain itu, sifat bahan *filler* yang optimal lainnya adalah tidak berasal dari hewan.<sup>1,4,5</sup>

*Filler* dapat dikelompokkan berdasarkan lama efek terapi, lokasi / kedalaman implantasi, sifat fisik dan asalnya. Berdasarkan lama bertahan atau lama efek terapi, terdapat tiga jenis *filler* yaitu temporer, semipermanen, dan permanen.<sup>6</sup> Berdasarkan kedalaman implantasi atau penempatan *filler* ke dalam kulit, terdapat *filler* jenis dermis (contoh: kolagen, asam hialuronat) dan subkutan (contoh: asam hialuronat, *calcium hydroxylapatite*).<sup>6,7</sup> Menurut Sattler dan Gout, klasifikasi *filler* berdasarkan kedalaman implantasi dibagi menjadi empat yaitu: injeksi superfisial (*augmentasi intradermal*), injeksi medium (*augmentasi subdermal*), injeksi dalam (*augmentasi subkutan*), dan injeksi sangat dalam (*augmentasi supraperiosteal*).<sup>8</sup>

Menurut sifat fisiknya, *filler* digolongkan menjadi *biodegradable* dan *nonbiodegradable*. *Biodegradable*

*filler* memiliki efek yang lebih pendek karena dapat diserap oleh tubuh seperti asam hialuronat, sedangkan *nonbiodegradable filler* cenderung memiliki efek yang dapat bertahan lebih lama karena molekulnya tidak mengalami degradasi sehingga tidak diserap tubuh, seperti *silicon* dan *autologous fat transfer*.<sup>4,5</sup> Berdasarkan asalnya, *filler* terdiri atas lima jenis bahan yaitu *xenogenous filler*, *allogenuous filler*, *autologous filler*, *synthetic filler*, *semi-synthetic filler*. *Xenogenous filler* diambil dari hewan seperti kolagen bovin, kolagen porsin, dan *animal derived hyaluronic acid*. *Allogenuous filler* berasal dari manusia tetapi bukan pasien (contoh: kolagen kadaverik, *bioengineered human collagen*). *Autologous filler* dibuat dari tubuh pasien sendiri (contoh: *autologous fat transfer*). *Synthetic filler* dibuat dari bahan atau material tertentu sehingga menyerupai *filler* alami (contoh: silikon, *non-animal stabilized hyaluronic acid*) sedangkan *semisynthetic filler* merupakan gabungan bahan sintetik dan matriks organik (contoh: *calcium hydroxylapatite*).<sup>4</sup>

### Indikasi dan Kontraindikasi

*Filler* untuk peremajaan kulit diindikasikan pada kerutan / *wrinkles* statis pada wajah, *marionette lines* (peningkatan garis lipatan nasolabial) karena penuaan, *augmentasi* bibir, memperbaiki penampilan wajah serta pada peremajaan punggung tangan, leher, presternal/*decollatage* dan genital.<sup>3,9,10</sup>

Kontraindikasi *filler* dapat dibagi menjadi kontraindikasi mutlak dan kontraindikasi relatif. Kontraindikasi mutlak dari penggunaan *filler* antara lain adalah kehamilan atau masa menyusui, infeksi pada area yang akan diinjeksi (misalnya herpes simpleks, akne), adanya jaringan hipertrofik atau skar keloid, dan abnormalitas darah (trombositopenia atau pada penggunaan antikoagulan). Kontraindikasi relatif penggunaan *filler* antara lain adalah penggunaan isotretinoin oral dalam 6 bulan terakhir, atrofi kulit (misalnya: penggunaan steroid jangka panjang, sindroma genetik seperti Ehlers-Danlos), riwayat penyembuhan yang terganggu (misalnya adanya immunosupresi), ada kelainan dermatosis aktif di area injeksi (misalnya: vitiligo, psoriasis, dermatitis), penyakit sistemik yang tidak terkontrol.<sup>10,11</sup>

Reaksi anafilaksis sebelumnya seperti adanya riwayat alergi berat sebelumnya, adanya sensitivitas atau alergi terhadap lidokain, adanya sensitivitas atau alergi terhadap bahan produk *filler*, kelainan dismorfik tubuh, serta harapan yang berlebihan dari pasien.<sup>3</sup>

Pasien dengan hipersensitivitas seperti gangguan darah, alergi berat dan syok anafilaksis, penggunaan *polymethylmethacrylate* dikontraindikasikan di mukosa

bibir. Selain itu, *polymethylmethacrylate* dan *poly-L-lactic acid* tidak boleh digunakan pada pasien dengan keloid atau skar hipertrofik. *Filler* yang berbahan kolagen dikontraindikasikan pada pasien dengan *Systemic Lupus Erythematosus*, sedangkan *filler* yang berasal dari asam hialuronat derivat dari spesies streptokokus dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit streptokokal sebelumnya.<sup>1,3</sup>

## Teknik Injeksi

### Teknik *Linear Threading*

Teknik *Linear Threading* berguna untuk memperbaiki garis dan lipatan seperti palung yang membutuhkan garis *filler* di sepanjang lipatan tersebut. Seperti pada lipatan nasolabial (*naso-labial fold/NLF*), batas vermillion, komisura oral, atau area dimana garis lurus dari *filler* dapat memperhalus tampilan area tersebut. *Linear threading* dapat dilakukan dengan memasukkan jarum ke dalam kulit pada kedalaman yang akan menyamakan *filler* dan menggunakan metode "*push ahead*" dimana jarum dimajukan saat *filler* diinjeksikan. Metode *retrograde* juga dapat dilakukan dengan memasukkan jarum sepenuhnya kemudian *filler* dapat diinjeksikan bersamaan dengan penarikan jarum. Kedua metode tersebut dapat diterima, namun, beberapa mempercayai metode *push forward* menghasilkan trauma yang lebih sedikit pada pembuluh darah sehingga dapat mengurangi memar. Secara umum, teknik *linear threading* ini membutuhkan lebih sedikit suntikan jarum sehingga ketidaknyamanan yang ditimbulkan pun lebih sedikit.<sup>9,11</sup>

### Teknik *Fanning*

Teknik *fanning* menempatkan *filler* dalam jumlah sedikit hingga sedang dalam bentuk triangular atau kipas.<sup>9,11</sup>

Teknik *fanning* ini menggunakan satu tempat insersi jarum, dimana jarum dimasukkan dengan cara yang sama dengan yang digunakan dalam teknik linier, namun segera sebelum jarum ditarik, arahnya diubah dan disuntikkan di baris baru hingga seluruh zona terisi.<sup>11,12</sup>

### Teknik *Cross-Hatching*

Teknik *cross-hatching* adalah beberapa *linear threads* yang diletakkan dalam satu arah diikuti penambahan *linear thread* yang kedua dengan arah tegak lurus untuk membuat *lattice work* dari *filler*. Teknik ini dapat diterapkan pada area yang membutuhkan *filler* dalam jumlah besar untuk memperbesar volume area yang luas seperti pipi.<sup>11,13</sup>

## Teknik *Depot/ Serial Puncture*

Teknik *depot/ serial puncture* (tusukan serial) pada membutuhkan *filler* dalam jumlah kecil hingga besar ke dalam berbagai kedalaman wajah tergantung pada karakteristik defisit. Garis superfisial dapat disamakan secara efektif dengan sejumlah kecil *filler* viskositas rendah yang ditempatkan di dermis dangkal atau bahkan tepat di bawah beberapa epidermis, depot kecil dan di dekat lokasi sebelumnya. Papula kecil akan menjadi halus dengan baik selama 24-48 jam dan memberikan koreksi yang baik untuk garis-garis kecil dan superfisial.<sup>9</sup>

Defisit yang lebih dalam membutuhkan depot *filler* yang lebih besar yang ditempatkan di lapisan dermis atau periosteum yang dalam. Pada teknik ini terdapat lebih banyak tempat tusukan, namun risiko untuk menembus pembuluh darah lebih kecil.<sup>11</sup>

## Prosedur Tindakan

Secara umum, prosedur tindakan dibagi menjadi persiapan pra tindakan, tindakan secara umum, dan pasca tindakan. Sebelum dilakukan tindakan, pasien harus diberikan edukasi mengenai sifat *filler*, prosedur yang akan dilakukan, lama penggunaan, efek samping yang mungkin terjadi, dan biaya yang diperlukan. Kemudian, *informed consent* harus diperoleh sebelum dilakukannya tindakan. Pada saat persiapan pra tindakan, bahan *filler* yang akan digunakan dipilih sesuai dengan indikasi. Kita juga harus memperhatikan enam zona bahaya tersebut adalah area glabellar, area temporal, area bibir dan perioral, area lipatan nasolabial, area hidung, dan area infraorbital.

Tes alergi juga dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya reaksi hipersensitivitas pada saat tindakan dilakukan. Tes alergi dilakukan dengan menyuntikkan bahan *filler* kolagen ke volar lengan bawah secara intradermal. Reaksi dapat dinilai mulai dari 6 jam pasca injeksi intradermal hingga 2 minggu kemudian. Keadaan kulit di sekitar tempat suntikan perlu diperhatikan dan dicatat setiap minggunya oleh pasien. Setelah 2 minggu kemudian dilakukan tes kedua. Apabila dalam 4-6 minggu hasilnya negatif, terapi *filler* dapat dilakukan.<sup>4</sup>

Saat tindakan, hal-hal yang perlu dilakukan secara umum meliputi: antisepsis area penyuntikan, anestesi sesuai kebutuhan, dan injeksi dengan jarum suntik atau penggunaan kanula tumpul. Antisepsis pada area penyuntikan harus dilakukan untuk mencegah terjadinya infeksi. Antisepsis dapat dilakukan menggunakan alkohol-povidone iodine.<sup>3</sup>

Setelah tindakan *filler* telah berhasil dilakukan, *filler* yang telah dimasukkan dapat dirapikan (*moulding*). Area target pasca tindakan juga perlu difoto untuk membandingkan hasil sebelum dan sesudah tindakan

*filler*. Obat-obatan seperti analgesik dan antibiotik topikal dapat diberikan jika diperlukan. Selain itu, pasien juga perlu diberikan edukasi/nasehat setelah dilakukannya *filler*. Pasien harus segera menghubungi dokter bila terdapat perubahan warna kulit, rasa nyeri dan tanda-tanda radang pada area tindakan atau sekitarnya, serta jika pasien mengalami gangguan penglihatan. Pasien perlu menjaga area tindakan dari segala bentuk trauma dan menjaga kebersihan selama 2x24 jam.<sup>3</sup>

### Komplikasi

Prosedur *filler* dapat menimbulkan beberapa komplikasi yang terjadi dalam waktu cepat (dini), lambat, ataupun tertunda. Komplikasi dini terjadi dalam waktu kurang dari dua minggu. Komplikasi tersebut berkaitan dengan prosedur insersi jarum suntik dan respon terhadap bahan yang disuntikkan. Komplikasi yang muncul meliputi eritema, memar, hipertermia, edema, hipersensitivitas, nodul dan benjolan. Komplikasi lambat dapat muncul dalam waktu 14 hari hingga 1 tahun. Sedangkan komplikasi tertunda baru muncul setelah lebih dari 1 tahun pasca tindakan. Potensi komplikasi paling parah yang terkait dengan penggunaan *filler* pada daerah *danger zone* adalah oklusi arteri/vena, yang menyebabkan iskemia, yang diikuti dengan nekrosis kulit dan/atau kehilangan penglihatan.<sup>1,3</sup>

### SKIN BOOSTER

Partikel kecil asam hialuronat (HA) yang dikenal sebagai *skin booster* merupakan metode baru peremajaan kulit. Penyuntikan *skin booster* secara *serial micropuncture* intradermal dengan sejumlah kecil produk tidak memiliki fungsi untuk menciptakan volume (efek “*volumizing*”) tetapi untuk melembapkan, mengencangkan dan menutrisi kulit secara mendalam dan tahan lama untuk melawan efek penuaan kulit.<sup>14,15</sup>

Peningkatan kualitas kulit dengan suntikan HA, tanpa menargetkan kerutan atau kehilangan volume, diperkenalkan pertama kali oleh Kersch *et al*, yang menyuntikkan mikrodosis partikel kecil HA stabil ke dalam dermis bagian bawah.<sup>16</sup>

Kersch *et al* melakukan terapi kepada 19 subjek dengan *skin booster* pada bagian bawah pipi secara bilateral dalam 3 sesi: minggu 0, minggu 4, dan minggu 8. Injeksi intradermal dengan jarak sekitar 1 cm menggunakan *serial puncture*, dengan masing-masing subjek menerima sekitar 1cc suntik per sesi. Sebagian besar subjek (85%) menilai hasil “sangat baik” atau “baik,” dengan subjek lainnya menilai hasil “sedang.” Ditemukan adanya peningkatan yang signifikan secara

statistik pada elastisitas dan kelembutan kulit.<sup>16</sup>

Kolagenesis, elastogenesis dan glikosaminoglikan berkurang selama proses penuaan yang menyebabkan penurunan elastisitas, kepadatan, dan ketahanan kulit. *Skin booster* memiliki peran dalam peremajaan kulit karena sifat viskoelastiknya, dimana asam hialuronat menarik air ke dalam matriks sehingga dapat meningkatkan turgor kulit, meningkatkan produksi dan memodulasi perpanjangan serat kolagen.<sup>17</sup> *Skin booster* dapat meningkatkan kualitas kulit tanpa menambah volume secara signifikan, namun dapat menghidrasi kulit, meningkatkan elastisitasnya dan membuat permukaan kulit menjadi halus serta dapat mengurangi garis-garis halus.<sup>17,18</sup>

Reaksi yang dapat muncul terkait injeksi lokal *skin booster* dapat berupa eritema jangka pendek atau hematoma dikarenakan penyuntikkan *skin booster* yang terlalu dangkal. Penyuntikan *skin booster* pada area kulit yang terlalu tipis, juga memiliki risiko pembentukan nodul / papula dan penumpukan bahan yang disuntikkan. Efek yang tidak diinginkan ini dapat dicegah dengan suntikan enzim hialuronidase.<sup>16</sup>

Teknik injeksi *skinbooster* tergantung keahlian dari praktisi, karena dapat dilakukan dengan kanula tumpul atau dengan jarum tajam. Kanula tumpul memiliki efek samping yang lebih rendah, oleh karena itu biasanya disukai pasien. Kanula ujung tumpul (23g - 50 mm sampai 25g - 40 mm) telah terbukti secara klinis mengurangi reaksi terkait injeksi.<sup>19</sup> Restylane® *skin booster* merekomendasikan sebanyak tiga perawatan dengan interval empat minggu dan dua perawatan berulang masing-masing setelah enam bulan untuk hasil yang maksimal.<sup>16</sup>

### KESIMPULAN

Peremajaan kulit merupakan bidang yang sangat berkembang pesat. Penggunaan *filler* yang tepat dapat memberikan hasil dramatis dalam menciptakan volume (efek “*volumizing*”) untuk menyempurnakan proporsi wajah secara keseluruhan, selain itu *filler* juga dapat melembapkan, mengencangkan dan menutrisi kulit secara mendalam dan tahan lama untuk melawan efek penuaan kulit. Prosedur ini minimal invasif dan merupakan salah satu terapi rejuvenasi yang bertujuan untuk tampilan lebih muda. Saat dermal filler menjadi pilihan terapi atau tindakan, persiapan yang tepat baik dokter maupun pasien adalah hal yang esensial. *Filler* dan *skin booster* yang dilakukan sesuai dengan prosedur yang direkomendasikan akan mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vélez-Benítez E, Cuenca-Pardo J, Ramos-Gallardo, Ramos-Ramos K. Safety in the application of facial dermal fillers. Evidence Based Medicine. *Cirugía Plástica*. 2020; 29 (1): 78-87.
2. Abdelmohsen MA. Injectable fillers: imaging features and related complications. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020.
3. Surachmiati L, Djuanda E. *Buku Acuan Teknis Penggunaan Filler untuk Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin*. 2018. Jakarta: Centra Communications.
4. Mawu FO. Dermal Filler. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 2018; 10(2): 71- 79.
5. De Maio M, Rzany B. *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine* (2nd ed). Germany: Springer, 2014; p. 1- 85.
6. Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler P. Calcium Hydroxylaptite Over a Decade of Clinical Experience. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2023; 8(1): 38-49.
7. Donofrio LM. Soft tissue augmentation. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine* (8th ed). New York: McGraw Hill, 2012; p. 3044-52.
8. Sattler G, Gout U. *Illustrated Guide to Injectable Fillers*. 1st Edition. 2015. Berlin: Quintessence Publishing Group.
9. Haney B. Indications and Placement of Temporary Dermal Fillers. In: *Aesthetic Procedures: Nurse Practitioner's Guide to Cosmetic Dermatology*. 2020. Switzerland: Springer Nature.
10. Zenker S. Indication-Specific Approach to Filler Injections. *Juniper Online Journal Dermatology & Cosmetics*. 2019; 1(1): 0012-0017.
11. Alam M, Tung R. Injection technique in neurotoxins and fillers: planning and basic technique. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(3): 407– 19.
12. Goodman GJ, Liew S, Callan P, Hart S. Facial Aesthetic Injection in Clinical Practice: Pretreatment and Posttreatment Consensus Recommendation to Minimise Adverse Outcomes. *Australian Journal of Dermatology*. 2020; 61: 217-225.
13. Buhren BA, Schrumpf H, Gorges K, Reiners O, Fischer JW, Homey B, Gerber PA. Dose and Time Dependent Effects of Hyaluronidase on Structural Cells and The Extracellular Matrix of The Skin. *Eur J Med Res*. 2020. 1-18.
14. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, Patel VS, DeJoseph LM, Carron M, Zuliani GF. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018; 20(3): 207-214.
15. Nikolis A, Enright KM. Evaluating The Role of Small Particle Hyaluronic Acid Fillers Using Micro-droplet Techique in The Face, Necks and Hands: A Retrospective Chart Review. *Journal of Dermatology and Skin Science*. 2020; 2(1): 26-28.
16. Kerscher M, Buntrock H, Hund M, Mokosch A, Ogilvie A, Samimi- Fard S, Waibel M. Restylane Skinboosters for thr Improvement of the Skin Quality - Result of a Consensus Meeting. *Austria*: 2020; p. 28-34.
17. Ghatge AS. The Effectiveness of Injectable Hyaluronic Acid in The Improvement of The Facial Skin Quality. *Clinical, Cosmetics and Investigational Dermatology*. 2023; 891-899.
18. Ypiranga S, Fonseca S. Hyaluronic Acid for Skin Booster on the Face. *Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology*. 2019; p1- 10.
19. Beer K, Biesman B, Cox SE, Smith S, Picault L, Trevidic P. Efficacy and Safety of Resilient Hyaluronic Acid Fillers Injected with a Canulla: A Randomized, Evaluator-Blinded, Split Face Controlled Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16: 959-972.