



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

**Editorial:** Perkembangan Diagnostik dan Tata Laksana di Bidang Dermatologi

Hubungan *Transepidermal Water Loss* Terhadap Derajat Keparahan pada Pasien Psoriasis Vulgaris

Agen Biologis untuk Anak dengan Psoriasis Sedang-Berat: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Eritema Multiforme Sebagai Suatu Reaksi Hipersensitivitas Terhadap Terapi Autoimun Sistemik: Suatu Laporan Kasus

Penggunaan Benang Asam Polilaktat / Polikaprolakton yang Diperkaya Asam Hialuronat pada Penuaan Wajah

Skrining pada Kanker Kulit

Diagnosis dan Tata Laksana Terkini Pitiriasis Rosea

Tata Laksana Hiperpigmentasi pada Area Lipatan

MDVI	Vol. 51	No. 3	Hal. 97 - 139	Jakarta Juli 2024	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

## DAFTAR ISI

<b>Editorial:</b> Perkembangan diagnostik dan tata laksana di bidang dermatologi	97
<i>Tia Febrianti</i>	

### ARTIKEL ASLI

Hubungan <i>transepidermal water loss</i> terhadap derajat keparahan pada pasien psoriasis vulgaris	98 - 101
<i>Anindya Oktafiani*, Muhammad Eko Irawanto</i>	
Agen biologis untuk anak dengan psoriasis sedang-berat: tinjauan sistematis dan meta-analisis	102 - 109
<i>Erlinda Karyadi*, Monica Trifitriana, Yuli Kurniawati, Luh Putu Mahatya Valdini Putri, Riany Jade Sabrina Toisuta, Risma Orchita Agwisa Fitri, Fatima Aulia Khairani</i>	

### LAPORAN KASUS

Eritema multiforme sebagai suatu reaksi hipersensitivitas terhadap terapi autoimun sistemik: suatu laporan kasus	110 - 113
<i>Hillary Fungestu Yoedyanto*</i>	
Penggunaan benang asam polilaktat / polikaprolakton yang diperkaya asam hialuronat pada penuaan wajah	114 - 117
<i>Rudi Chandra*, Lilik Norawati</i>	

### TINJAUAN PUSTAKA

Skrining pada kanker kulit	118 - 124
<i>Inadia Putri Chairista*, Larisa Paramitha, Adhimukti T Sampurna, RR Inge Ade Krisanti, Danang T Wahyudi, Aida SD Hoemardani, Yufanti Sujudi, Lili Legiawati</i>	
Diagnosis dan tata laksana terkini pitiriasis rosea	125 - 133
<i>Keyko Putri Prayogo*</i>	
Tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan	134 - 139
<i>Nabila Adani Lubis*, Nelva Karmila Jusuf</i>	

### PERKEMBANGAN DIAGNOSTIK DAN TATA LAKSANA DI BIDANG DERMATOLOGI

Artikel MDVI edisi ke-3 yang terbit di bulan September 2024 memuat 7 artikel yang terdiri atas 2 artikel asli, 2 laporan kasus dan 3 tinjauan pustaka telah dipilih oleh dewan redaksi untuk ditampilkan dalam edisi ini.

Dalam edisi ini terdapat pembahasan diagnosis dan tata laksana terkini pitiriasis rosea. Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologis masih sebagai baku emas diagnosis pitiriasis rosea. Tata laksana terkini pitiriasis rosea diharapkan dapat menjadi acuan dalam tata laksana pitiriasis rosea untuk praktek sehari-hari.

Hiperpigmentasi pada area lipatan menjadi masalah kosmetik yang memengaruhi seseorang baik secara emosional maupun psikologis, hal ini menyebabkan seseorang melakukan konsultasi dermatologis. Salah satu artikel dalam edisi ini memaparkan tata laksana yang tepat pada hiperpigmentasi area lipatan.

Dilaporkan dua kasus pasien dengan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah menggunakan tarik benang inovasi terbaru terbuat dari asam polilaktat/polokaprolakton yang diperkaya asam hialuronat. Benang generasi baru ini memberikan efek pengangkatan kulit yang lebih bertahan lama, efek peremajaan yang lebih baik dalam perbaikan tekstur, kerutan, skar, dan perubahan volumetrik wajah, sehingga efektif dalam penanganan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah.

Salah satu artikel membahas skrining pada kanker kulit. Skrining kanker kulit meliputi *total body skin examination* yang bersifat non-invasif, mudah, cepat, dan hemat biaya bila dibandingkan dengan skrining untuk kanker lainnya. Sangat diperlukan pengetahuan lebih lanjut, rekomendasi, dan berbagai teknik pendekatan diagnostik untuk memajukan program skrining kanker kulit. Dokter spesialis kulit khususnya berperan penting dalam pelayanan skrining kanker kulit.

Hasil penelitian *cross sectional* yang menilai hubungan *transepidermal water loss* (TEWL) terhadap derajat keparahan pada psoriasis vulgaris juga dibahas dalam edisi ini. Terdapat hubungan yang bermakna antara TEWL dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris yang dinilai berdasarkan skor *psoriasis area severity index*.

Semoga artikel yang dimuat dalam edisi kali ini bermanfaat bagi para pembaca.

Salam,

*Tia Febrianti*  
*Tim Editor MDVI*

# HUBUNGAN TRANSEPIDERMAL WATER LOSS TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN PADA PASIEN PSORIASIS VULGARIS

Anindya Oktafiani\*, Muhammad Eko Irawanto

Departemen Dermatologi dan Venereologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Psoriasis Vulgaris (PV) yaitu penyakit kulit yang bersifat kronis residif, ditandai adanya bercak eritema berbatas tegas disertai skuama tebal berwarna putih mengkilap dengan predileksi di daerah siku, lutut, punggung, kuku jari dan kulit kepala. Skala pengukuran yang paling umum digunakan dalam mengidentifikasi keparahan psoriasis adalah nilai Psoriasis Area Severity Index (PASI). Kerusakan barier kulit dan penyakit sistemik seperti psoriasis dapat menyebabkan gangguan transepidermal water loss (TEWL). **Tujuan:** mengetahui nilai TEWL terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI di Rumah Sakit Dr. Moewardi. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan studi potong lintang dengan metode consecutive sampling yang dilakukan pada pasien dengan diagnosis PV di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta. Foto klinis pasien dilakukan untuk menilai skor PASI serta pengukuran TEWL menggunakan alat tewameter setelah dilakukan aklimatisasi. Semua data dianalisis secara statistik menggunakan Statistical Package for the Social Scientist (SPSS) versi 21 kemudian dilakukan uji korelasi Spearman rank dan nilai  $p < 0,05$  dianggap terdapat hubungan signifikan. **Hasil:** Dua puluh enam pasien memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan skor PASI didapatkan 12 pasien dengan derajat psoriasis berat, 3 derajat sedang, dan 11 derajat ringan. Nilai TEWL pada psoriasis ringan, sedang, dan berat masing-masing adalah  $8,59 \pm 5,82$ ,  $9,60 \pm 5,27$ , dan  $16,65 \pm 6,26$ . Analisis statistik memperoleh korelasi yang sangat kuat antara TEWL dan tingkat keparahan PV ( $r = 0,621$ ;  $p = 0,001$ ). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara TEWL dengan derajat keparahan PV yang dinilai berdasarkan skor PASI.

**Kata kunci :** PASI, psoriasis vulgaris, TEWL

## CORRELATION BETWEEN TRANSEPIDERMAL WATER LOSS AND THE SEVERITY OF PSORIASIS VULGARIS LESIONS

### ABSTRACT

**Introduction:** Psoriasis vulgaris (PV) is a chronic skin disease characterised by well-defined erythematous patches with thick, shiny white scales with a predilection for elbows, knees, back, fingernails, and scalp. The most commonly used measurement scale to identify psoriasis severity is the psoriasis area severity index (PASI). Damage to the skin barrier and systemic diseases such as psoriasis can cause transepidermal water loss (TEWL). **Purpose:** to know the TEWL value against PV severity based on PASI score at Dr. Moewardi Hospital. **Methods:** This study is an analytical observational study with a cross-sectional study with consecutive sampling method conducted on patients with PV diagnosis at the Skin and Genital Polyclinic of Dr. Moewardi Hospital Surakarta. Clinical photographs of patients are carried out to assess PASI scores and TEWL measurements using a tewameter after acclimatization. All data were statistically analysed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21, then a Spearman rank correlation test was carried out, and a  $p$  value of  $< 0.05$  was considered to have a significant relationship. **Results:** Twenty-six patients met the inclusion criteria. Based on the PASI score, we found 12 patients with severe psoriasis, 3 moderate psoriasis, and 11 mild psoriasis. The TEWL values in mild, moderate, and severe psoriasis were  $8.59 \pm 5.82$ ,  $9.60 \pm 5.2726$ , respectively. The statistical analysis obtained a significantly strong correlation between TEWL and the severity of PV ( $r = 0.621$ ;  $p = 0.001$ ). **Conclusion:** The TEWL significantly correlates with the severity of PV based on the PASI score.

---

### Korespondensi:

Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kec.  
Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah  
57126  
Telp: 0274-634634  
E-mail: anin\_oktafiani@student.uns.ac.id

**Keywords:** PASI, psoriasis vulgaris, TEWL

## PENDAHULUAN

Psoriasis Vulgaris (PV) merupakan penyakit kulit yang bersifat kronis residif yang ditandai dengan bercak eritematosa dengan batas tegas disertai skuama tebal berwarna putih mengkilap dengan predileksi di daerah siku, lutut, punggung, kuku jari dan kulit kepala.<sup>1</sup> Etiologi PV hingga saat ini masih belum diketahui dengan pasti, meskipun faktor genetik serta autoimun diduga sebagai faktor predisposisi terjadinya PV. Psoriasis vulgaris juga dapat dipicu oleh faktor eksternal dan internal, trauma fisik, infeksi, stres serta obat-obatan sistemik.<sup>2</sup> Prevalensi psoriasis di negara-negara di dunia berkisar antara 0,09-11,3 % berdasarkan *World Health Organization* (WHO) dalam global report on psoriasis.<sup>3</sup> Insidens psoriasis di seluruh Indonesia masih belum dilaporkan hingga saat ini. Penelitian oleh Hidayati dkk di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2016-2018 melaporkan prevalensi PV pasien rawat jalan sebesar 0,46% dan pasien rawat inap sebesar 4,59%, dimana sebagian besar subjek penelitian berusia lebih dari 18 tahun (98,1%).<sup>4</sup>

Patogenesis PV belum sepenuhnya diketahui hingga saat ini. Penegakan diagnosis PV dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Pemeriksaan penunjang seperti histopatologi dapat dilakukan untuk menegakan diagnosis PV pada lesi kulit yang atipikal.<sup>5</sup> Derajat keparahan psoriasis dapat dinilai dengan *psoriasis area and severity index* (PASI) yang menggabungkan tingkat keparahan dan luas lesi dalam satu penilaian. Penurunan skor PASI 75% dari nilai awal menandakan adanya keberhasilan pengobatan.<sup>6</sup> Hilangnya integritas kulit karena suatu penyakit atau trauma fisik dapat menyebabkan ketidakseimbangan substansial fisiologis pada kulit. Kondisi tertentu seperti kerusakan barier kulit pada penyakit sistemik seperti psoriasis, dermatitis atopik terjadi menyebabkan kerusakan atau gangguan barier kulit sehingga menyebabkan gangguan *transepidermal water loss* (TEWL).<sup>7</sup> Transepidermal water loss adalah ukuran uap air dalam kulit yang berfungsi untuk mengkarakteristikan fungsi penghalang kulit dan dapat diukur menggunakan tewameter®.<sup>6</sup>

Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan antara TEWL dengan derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI pada pasien Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta.

## Metode penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan studi potong lintang dengan metode *consecutive sampling* yang dilakukan di Poliklinik Ilmu

Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta selama periode Juli-September 2021. Variabel bebas penelitian ini adalah nilai rerata tiga kali pengukuran TEWL pasien PV yang dilakukan pada area lesi PV yang berada di daerah volar menggunakan tewameter TM 300 dan variabel terikatnya adalah skor PASI.

Sampel penelitian ini adalah pasien PV yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien PV yang terdapat lesi pada area volar dengan skor PASI ringan, sedang dan berat, bersedia dilakukan pengukuran TEWL. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien PV yang memiliki riwayat penyakit inflamasi selain psoriasis seperti eritroderma, lupus eritematosus sistemik, alergi obat dan penyakit lain seperti keganasan, gangguan koagulopati serta gangguan hepar kronis. Sebelum pengukuran pasien tidak menggunakan pelembab maupun obat topikal lainnya yang diaplikasikan pada tempat yang akan diteliti 12 jam sebelum pengukuran, tidak melakukan aktivitas outdoor dibawah sinar matahari secara langsung 1 jam sebelum dilakukan pengukuran, area yang akan diperiksa dibersihkan dengan kasa NaCl 0,9% dan dilakukan aklimatisasi selama 10-15 menit dan pengukuran seluruh subjek penelitian dilakukan dijam yang sama. Total jumlah sampel pada penelitian ini berjumlah 26 sampel.

Hubungan jenis kelamin terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI dilakukan analisis menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi serta hubungan usia dan TEWL terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI dilakukan analisis menggunakan uji korelasi *spearman rank*.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian berdasarkan analisis statistik didapatkan sebagian besar pasien PV dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 18 pasien (69,2%) serta 8 pasien (30,8%) perempuan dengan rerata usia pasien yaitu 45,08 ± 11,22 tahun. Nilai derajat keparahan pasien yang dinilai menggunakan skor PASI didapatkan hasil rerata 13,85 ± 8,99 dengan derajat keparahan psoriasis berat didapatkan sebanyak 12 pasien (46,2%), derajat ringan 11 pasien (42,3%) dan derajat sedang 3 pasien (11,5%).

Hubungan jenis kelamin terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi serta hubungan usia terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI menggunakan uji korelasi *spearman rank*. Berdasarkan hasil analisis statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI dengan nilai  $r=0,305$  dan  $p=0,263$  ( $p>0,05$ ) dimana sebagian besar jenis kelamin laki-laki dengan derajat keparahan ringan (50,0%) berdasarkan skor PASI. Hubungan usia dengan derajat keparahan PV didapatkan

**Tabel 1.** Hubungan TEWL terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI

Variabel	Skor PASI			r	Nilai p
	Ringan	Sedang	Berat		
TEWL	8,59 +5,82	9,60 +5,27	16,65 +6,26	0,621	0,001*

nilai  $r=0,041$  dan  $p=0,841$  ( $p>0,05$ ) dimana tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat keparahan PV. Berdasarkan nilai rerata usia didapatkan hasil bahwa semakin tua usia pasien maka semakin berat derajat PV yang dialami namun hal ini tidak signifikan secara statistik.

Hubungan TEWL terhadap derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI dilakukan analisis menggunakan uji korelasi *spearman rank*. Berdasarkan hasil analisis statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara TEWL dengan derajat keparahan PV, dengan nilai  $r=0,621$  dan  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ) yang berarti bahwa hubungan tersebut dengan arah hubungan yang positif dengan keeratan hubungan kategori kuat ( $r=0,600-0,799$ ) dimana semakin tinggi nilai TEWL maka semakin tinggi derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI (**Tabel 1**).

## DISKUSI

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kulit kronis dan berulang dimana terjadi gangguan pada diferensiasi sel keratinosit di lapisan epidermis, fungsi biokimia, imunologi dan vaskuler. Penyakit ini ditandai adanya hiperproliferasi sel keratinosit, waktu pematangan keratinosit yang memendek disertai peradangan pada lapisan epidermis dan dermis.<sup>8</sup> Psoriasis memiliki beberapa tipe, dimana psoriasis vulgaris merupakan bentuk yang paling sering dari psoriasis yang dijumpai sekitar 90% pasien.<sup>5</sup>

Insiden psoriasis di berbagai populasi sangat bervariasi dan tersebar di seluruh dunia. Psoriasis ditemukan di seluruh kelompok ras dan diduga mengenai 2% dari populasi di seluruh dunia.<sup>9</sup> Insiden psoriasis di Minnesota, Amerika Serikat dari tahun 1980-1983 diperkirakan mencapai sekitar 60 kasus per 100.000 penduduk per tahun.<sup>3</sup> Angka kejadian psoriasis pada laki-laki sama dengan perempuan, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa psoriasis lebih sering terjadi pada laki-laki.<sup>3</sup> Prevalensi psoriasis pada penelitian ini lebih banyak terjadi pada pria 18 pasien (69,2 %) dibandingkan wanita 8 pasien (30,8 %). Hasil pada penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Coimbra dkk melaporkan pasien PV dengan eksaserbasi akut didapatkan 73 pasien yang terdiri dari 33 pasien perempuan dan 40 pasien laki-laki.<sup>10</sup> Hasil penelitian serupa yang dilaporkan oleh Ogie dkk, bahwa angka kejadian psoriasis pada laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita.<sup>11</sup> Angka kejadian psoriasis yang lebih tinggi pada laki-laki dapat disebabkan oleh

stres psikologis terkait pekerjaan, kebiasaan gaya hidup (merokok, konsumsi alkohol, obesitas), kepekaan terhadap faktor pencetus karena aktivitas fisik, dan kadar estrogen yang rendah pada pria. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa hormon estrogen dapat menghambat terjadinya respons inflamasi dan imunologi.<sup>9,12,13</sup>

Karakteristik rerata usia kejadian PV (**Tabel 1**) pada penelitian ini adalah 47 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi oleh Puri dkk melaporkan dua kelompok usia terjadinya psoriasis yaitu usia 51-60 tahun (22%) dan 31-40 tahun 20%.<sup>14</sup> Penelitian lain oleh Mitran dkk tahun 2017 di Rumania melaporkan PV dapat terjadi pada semua usia dengan insiden tertinggi pada kelompok usia 15-30 tahun dan jarang di bawah 10 tahun.<sup>15</sup> Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Schon yang melaporkan psoriasis dapat terjadi di semua kelompok usia, dengan puncak usia 20 tahun (onset awal) pada dewasa muda dan 50-60 tahun (onset lambat) pada usia lanjut.<sup>2</sup> Perbedaan antara hasil kedua penelitian ini mungkin tidak representatif karena ukuran sampel penelitian ini jauh lebih kecil.

Klasifikasi derajat psoriasis berdasarkan kriteria PASI dibagi menjadi 3 yaitu psoriasis ringan (skor PASI <5), psoriasis sedang (skor PASI 5-10) dan psoriasis berat (skor PASI >10). Penurunan skor PASI merupakan salah satu tolok ukur dalam perbaikan lesi psoriasis.<sup>16</sup> Penelitian oleh Hagg dkk melaporkan wanita memiliki skor PASI rerata lebih rendah (5,4) dibandingkan dengan laki-laki (7,3) yang dikaitkan dengan perawatan tubuh dan ketaatan dalam pengobatan lebih baik pada wanita dibandingkan dengan laki-laki.<sup>6</sup> Hasil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu penilaian derajat keparahan PV berdasarkan skor PASI dengan jenis kelamin tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara skor PASI dengan jenis kelamin dimana sebagian besar jenis kelamin laki-laki dengan derajat keparahan ringan (50,0%) berdasarkan skor PASI. Perbedaan hasil kedua penelitian ini mungkin dikarenakan jumlah sampel yang berbeda antara jenis kelamin wanita dan laki-laki.

*Transepidermal water loss* merupakan salah satu parameter terpenting yang digunakan untuk mengukur integritas lapisan pelindung kulit. Kerapatan lapisan pelindung kulit mempengaruhi difusi air dari lapisan epidermis dan dermis melalui stratum korneum pada permukaan kulit. Peningkatan TEWL pada lesi psoriasis disebabkan karena beberapa faktor antara lain adanya gangguan proliferasi dan diferensiasi keratinosit, gangguan ikatan antar sel, disregulasi matriks ekstra



seluler di stratum korneum serta faktor lain seperti aquaporin-3 (AQP3). Aquaporin-3 merupakan saluran air di lapisan epidermis atau glikogen yang berfungsi untuk hidrasi kulit. Beberapa penelitian telah menemukan ekspresi AQP3 diatur ke bawah pada lesi psoriasis dan secara abnormal terletak pada sitoplasma, keratinosit, yang dapat mempengaruhi gangguan lapisan pelindung kulit dan penurunan hidrasi pada psoriasis. Disfungsi lapisan penghalang kulit pada lesi psoriasis terjadi karena gangguan ikatan antar sel serta adanya jarak dan gangguan protein aderen antar sel epidermis. Protein antar jembatan sel dihasilkan di stratum granulosum dan stratum spinosum bagian atas pada kulit normal, namun pada lesi psoriasis, protein ZO-1, okcludin dan kladudin dihasilkan di luar stratum granulosum yang menyebabkan terjadinya peningkatan TEWL dan penurunan hidrasi kulit pada lesi psoriasis.<sup>16</sup> Kladudin merupakan komponen penting dalam respon inflamasi yang terlibat dalam sel *T-helper* dan Interleukin (IL)-1. Ekspresi kladudin-1 dan kladudin-7 juga menurun pada pasien psoriasis. Sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  merupakan mediator utama inflamasi dan kadarnya meningkat pada lesi psoriasis dibandingkan dengan kulit psoriasis non lesi. Peningkatan TNF- $\alpha$  pada lesi psoriasis dapat meningkatkan proses inflamasi sehingga terdapat peningkatan TEWL.<sup>17</sup> Seramid

merupakan lipid yang berada di stratum korneum dimana terdapat beberapa sub tipe dari seramid, namun jumlah total seramid dalam keratinosit dan fibroblas tidak berkurang pada lesi psoriasis.<sup>16</sup> Selain itu, penelitian lain menyebutkan nilai TEWL yang tinggi pada PV derajat berat dapat disebabkan adanya ketidakmampuan lapisan pelindung dermis karena adanya mutasi filaggrin.<sup>18</sup> Berdasarkan hasil analisis statistik hubungan TEWL dengan derajat keparahan PV (**Tabel 1**) pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan dengan nilai  $r$  0,621 dan  $p=0,001$  ( $p<0.05$ ) dimana didapatkan nilai TEWL yang semakin tinggi pada PV derajat berat berdasarkan skor PASI.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara TEWL dengan derajat keparahan PV yang dinilai berdasarkan skor PASI dimana TEWL semakin tinggi pada psoriasis derajat berat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gudjonsson JT, Elder TE. Psoriasis. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk, editor. Fitzpatrick's dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019: h. 467-97.2.
- Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet. 2015; 386 (7): 983-94.
- Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Smoking and risk for psoriasis: A population-based twin study. Int J Dermatol. 2016;55(2):72-8.
- Pratiwi KD DD. Profil psoriasis vulgaris di RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Studi retrospektif. Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2018; 30(3): 248-54.
- Hagg D, Sundstrom A, Eriksson M, Schmitt EM. Severity of psoriasis differs between men and women: A study of the clinical outcome measure psoriasis area and severity index (PASI) in 5438 swedish register patients. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(4): 583-90.
- Hogan MB, Peele K, Wilson NW. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. J Allergy. 2012; 2012(1):1-7.
- Chowdhury S, Chakraborty P. Universal health coverage-there is more to it than meets the eye. J Fam Med Prim Care. 2017; 6(2):169-70.
- Kelly SM, Gudjonsson JE. Overview of Psoriasis. Elsevier; 2016; 15(1): 1-15.
- Coimbra S, Oliveira H, Reis F. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24(7):789-96.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. JAMA Dermatology. 2013; 149(10):1173-9.
- Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. Int J Dermatol. 1995; 34(10): 700-3.
- Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. Int J Women's Dermatology. 2015; 1(2):104-7.
- Imanishi H, Tsuruta D. Clinical evaluation of different therapeutic modalities in psoriasis by Pasi score. Our Dermatol Online. 2013; 4(1): 23.
- Mitran M, Mitran C, Sarbu M, Benea V, Tampa M, Georgescu S. Therapeutic challenges in a case of psoriasis with nail onset. J Mind Med Sci. 2017; 4(2): 186-92.
- Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, dkk. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol. 2007;156: 258-62.
- Orsmond A, Bereza ML, Lynch T, March L, Xue M. Skin barrier dysregulation in psoriasis. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 1-27.
- Dong S, Li D, Shi D. Skin barrier inflammatory pathway is a driver of the psoriasis atopic dermatitis transition. Front Med. 2024; 11: 1335551
- Alexander H, Brown S, Danby S, Flohr C. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool. J Invest Dermatol. 2018; 138(11): 2295-300.

# AGEN BIOLOGIS UNTUK ANAK DENGAN PSORIASIS SEDANG-BERAT: TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Erlinda Karyadi <sup>1\*</sup>, Monica Trifitriana<sup>2</sup>, Yuli Kurniawati<sup>3</sup>, Luh Putu Mahatya Valdini Putri<sup>4</sup>,  
Riany Jade Sabrina Toisuta<sup>5</sup>, Risma Orchita Agwisa Fitri<sup>6</sup>, Fatima Aulia Khairani<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>3</sup>Departemen Dermatologi, Venereologi dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali

<sup>5</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

<sup>6</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

<sup>7</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, RSUD Prambumulih, Prabumulih

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Agen biologis mulai diterapkan sebagai terapi untuk psoriasis derajat sedang-berat pada anak, namun tingkat efektivitas dan keamanannya pada populasi ini belum sepenuhnya diketahui. **Tujuan:** Mengevaluasi efektivitas dan keamanan agen biologis pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat. **Metode:** Penelusuran database medis secara sistematis dilakukan untuk mengumpulkan penelitian RCT yang mengevaluasi penggunaan agen biologis pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat. Penilaian kualitas studi dan pengumpulan data menggunakan aplikasi RevMan 5.4. **Hasil:** 8 RCT dari 233 studi yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis ini. Ustekinumab, etanercept, ixekizumab, adalimumab dan secukinumab efektif dalam memperbaiki tingkat keparahan psoriasis pada anak (RR = 6,55, 95% CI [1,88, 22,78]) berdasarkan area psoriasis dan indeks keparahan 100 (PASI 100) dibandingkan dengan plasebo. Ustekinumab memiliki tingkat respons yang lebih tinggi pada semua kelompok biologis (PASI 75; RR=7.35, 95% CI [2.89, 18.68]), (PASI 90; RR=15.64, 95% CI [2.73, 41.56]). Agen biologis terbukti aman dengan risiko efek samping yang rendah. **Kesimpulan:** Agen biologis adalah terapi pilihan yang efektif dan aman untuk anak dengan psoriasis sedang hingga berat. Agen biologis secara signifikan meningkatkan perbaikan penyakit dan kualitas hidup anak dengan psoriasis, namun belum diterapkan secara praktik di Indonesia karena dibatasi oleh harga yang relatif tinggi.

**Kata kunci :** anak, agen biologis, metaanalisis, tinjauan sistematis, psoriasis

## BIOLOGIC AGENTS FOR CHILDREN WITH MODERATE-SEVERE PSORIASIS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

### ABSTRACT

**Introduction:** Biologic agents have emerged as a therapy for children with moderate-to-severe psoriasis. However, its efficacy and safety in this population remain unclear. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of biologic agents as a treatment of paediatric moderate-to-severe psoriasis. **Method:** We conducted a systematic review for randomised controlled trials evaluating the use of biologic agents in children with moderate-to-severe psoriasis. The studies were pooled and assessed using RevMan 5.4. **Result:** Eight randomised controlled trials from 233 studies were included in this systematic review and meta-analysis. Ustekinumab, etanercept, ixekizumab, adalimumab, and secukinumab are effective in improving psoriasis severity in paediatrics (RR = 6.55, 95% CI [1.88, 22.78]) based on psoriasis area and severity index 100 (PASI 100) compared to placebo. Ustekinumab has a higher response rate in all biologic groups (PASI 75; RR = 7.35, 95% CI [2.89, 18.68]) and (PASI 90; RR = 15.64, 95% CI [2.73, 41.56]). Biologic agents have a favourable safety profile with a low risk of serious adverse events. **Conclusion:** Biologic agents are effective and safe for children with moderate-to-severe psoriasis. They can significantly improve patients' outcomes and quality of life, but it hasn't been done in Indonesia because it's limited by relatively high prices.

---

#### Korespondensi:

Jl. Perintis Kemerdekaan No.KM.10,  
Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90245  
Tel: +628977149639  
E-mail: erlindakaryadi19@gmail.com

**Keywords:** biologic agent, children, meta-analysis, systematic review, psoriasis



## PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit autoimun multifaktorial yang diturunkan secara genetik, bersifat kronis dan kompleks.<sup>1</sup> Psoriasis dapat terjadi pada seluruh tubuh tetapi predileksi tersering adalah pada kulit kepala, ekstensor (siku dan lutut), dan kuku dengan karakteristik plak eritema berbatas tegas disertai skuama dan rasa gatal.<sup>2,3</sup> Berdasarkan studi epidemiologi, prevalensi psoriasis adalah 2-3,5% dari seluruh populasi dunia dan sebanyak 1/3 awitan terjadi pada usia anak. Insidensi psoriasis pada anak lebih sedikit dibandingkan psoriasis pada dewasa, yaitu 40.8 per 100.000 kasus.<sup>2,3</sup>

Pada usia anak, psoriasis dapat menimbulkan dampak yang besar pada kualitas hidup, hubungan sosial, dan pencapaian anak di sekolah.<sup>4</sup> Anak dengan psoriasis memiliki risiko komorbiditas obesitas, diabetes melitus, hipertensi, artritis, penyakit Crohn, dan gangguan psikiatri, sehingga membutuhkan diagnosis dan terapi sedini mungkin.<sup>5</sup>

Tercatat sebanyak 10-20% anak dengan psoriasis berada pada derajat sedang-berat dan membutuhkan pemberian terapi sistemik.<sup>2,5</sup> Penelitian mengenai efektivitas, keamanan dan dampak jangka panjang terapi sistemik untuk anak dengan psoriasis masih sangat terbatas. Sampai saat ini, terapi konvensional psoriasis pada anak masih berdasarkan data panduan terapi psoriasis dewasa dan pendapat para ahli. Mayoritas penelitian menunjukkan terapi konvensional

sistemik seperti *acitrecin*, *cyclosporin* dan *methotrexate* tidak dianjurkan untuk pasien anak karena memiliki beberapa efek samping yang bersifat toksik pada sistem hematologi, ginjal, hepar dan bersifat teratogenik. Agen biologis saat ini menjadi salah satu pilihan terapi yang menarik karena memiliki efektivitas yang tinggi dan cenderung aman untuk psoriasis anak. Hingga saat ini terdapat 5 agen biologis yang sudah disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) dari usia 4 tahun hingga 17 tahun sebagai pilihan terapi untuk psoriasis anak, yaitu *ustekinumab*, *etanercept*, *ixekizumab*, *adalimumab* dan *secukinumab* tetapi belum tersedia di Indonesia.<sup>2,5,6</sup>

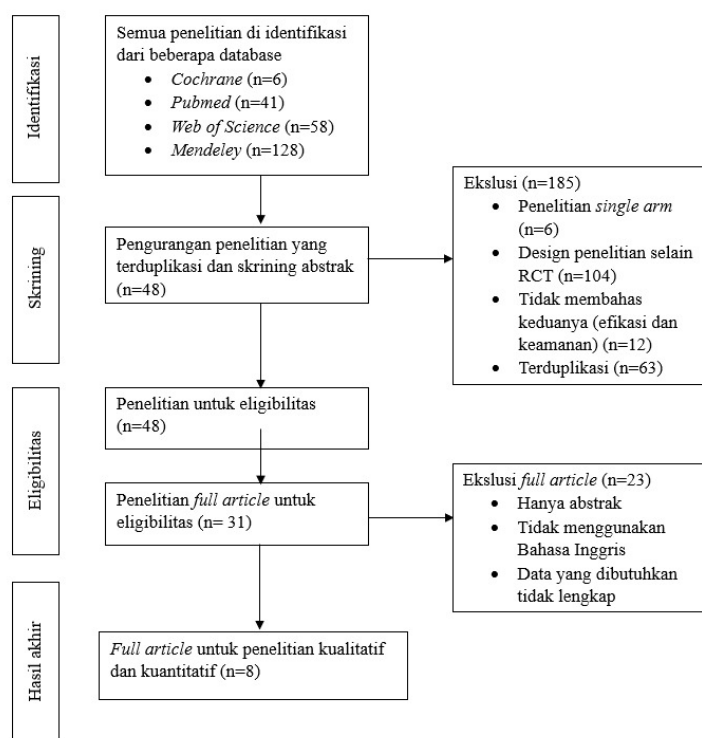
Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan keamanan agen biologis sebagai terapi pada anak dengan psoriasis derajat sedang-berat berdasarkan desain penelitian *randomized control trial* (RCT).

## METODE

Penelitian ini melalui beberapa tahapan: (Gambar 1)

### 1. Strategi pencarian data

Dilakukan pencarian data secara komprehensif pada topik yang membahas penggunaan agen biologis pada kasus psoriasis dengan tingkat keparahan sedang-berat pada anak dari awal penggunaan hingga April 2023 dari berbagai *database* elektronik termasuk



Gambar 1. Alur bagan PRISMA

Tabel 1. Analisis ROBINS-I (analisis bias)

Studi	Bias Confounding	Bias Participants	Bias Intervention	Bias Missing Data	Bias Outcome	Bias Reporting	Bias Overall Risk
Paller et al, 2008	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Paller et al, 2020	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Paller et al, 2023	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Papp et al, 2017	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Bodemer et al, 2021	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Rendah
Landells et al, 2015	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Siegfried et al, 2010	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah
Thaci et al, 2019	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Rendah

Pubmed, Cochrane Central Database, Web of Science dan Mendeley menggunakan kata kunci (“Clinic” atau “Clinical”) dan (“Secukinumab” atau “Brodalumab” atau “Ixekizumab” atau “Ustekinumab” atau “Guselkumab” atau “Tildrakizumab” atau “Risankizumab” atau “Brazikumab” atau “Mirikizumab” atau “Etanercept” atau “Adalimumab” atau “Infliximab”) dan (“Children” atau “Adolescent” atau “Teenager” atau “Young” atau “Boy” atau “Girl” atau “Pediatric”) dan (“Psoriasis”). Data tersebut kemudian dievaluasi secara sistematis menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sebelumnya. Lima penulis yang sudah ditentukan secara independen melakukan pencarian awal (memindai semua abstrak untuk menemukan studi yang relevan). Ketika terdapat perbedaan antara data yang ada, dua penulis melakukan penilaian akhir dan menilai kelayakan dari artikel dengan proses yang sama. Alur bagan tinjauan literatur terstruktur yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar 1.

## 2. Kriteria pemilihan data

Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua studi yang melaporkan penggunaan agen biologis pada kasus psoriasis pada anak dengan tingkat keparahan sedang-berat, terutama meliputi efektivitas dan keamanan. Desain penelitian dari publikasi yang disertakan merupakan *RCT double-blind*, subjek penelitian dengan psoriasis dan umur kurang dari 18 tahun. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tidak membahas mengenai efektivitas dan keamanan agen biologis pada kasus psoriasis anak, desain penelitian selain RCT, penelitian dengan *single arm study*/tanpa adanya kelompok kontrol atau pembandingan, dan terduplikasi.

## 3. Ekstraksi data dan penilaian kualitas

Ekstraksi data dan penilaian kualitas dilakukan oleh kelima penulis independen menggunakan ekstraksi standar, untuk menilai dua *outcome* utama yaitu efektivitas (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA,

sPGA0/1, dan CDLQI 0/1) dan keamanan dengan melihat dari efek samping (infeksi sistemik, infeksi pencernaan, nyeri kepala, hipersensitivitas kulit, reaksi kulit di sekitar area injeksi, nasofaringitis, fraktur tangan, mual, muntah, dan neutropenia) dari penggunaan agen biologis selama rentang waktu 12-108 minggu. Hasil efektivitas akan dinilai menggunakan aplikasi Revman 5.4 dalam bentuk *Risk Ratio (RR)* untuk mengetahui keberhasilan penggunaan agen biologis di masing-masing *score*. Pencarian literatur dalam tinjauan literatur terstruktur dilakukan sesuai dengan pedoman PRISMA. Metode dari penilaian kualitas/bias masing-masing penelitian menggunakan analisis *ROBINS-I*, dengan skala penilaian yang terlihat pada tabel 1. Delapan penelitian memiliki kualitas yang baik dengan bias yang minimal.

## HASIL

### Pemilihan studi

Alur bagan pemilihan studi digambarkan pada Gambar 1. Pencarian dari beberapa *database* dengan proses eksklusi duplikat memberikan hasil 233 studi, yang mana 185 studi dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria kelayakan setelah meninjau judul dan abstrak, sehingga hanya 48 studi yang memiliki potensi relevansi penelitian. Dilakukan pembacaan manuskrip lengkap dan didapatkan 8 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Tidak ada perbedaan pendapat yang terjadi selama pemilihan studi.

### Karakteristik dari studi yang disertakan

Dari tabel 2, terdapat 8 studi yang memenuhi kriteria inklusi berupa 8 seri RCT. Keseluruhan studi berasal dari Amerika Serikat (AS), Kanada dan Eropa. Agen biologis yang diteliti adalah *etanercept*, *ixekizumab*, *adalimumab*, *ustekinumab* dan *secukinumab* yang dibandingkan dengan plasebo atau metotreksat (MTX). Keseluruhan pasien didalam studi ini adalah 1.360 pasien yang terdiri

Tabel 2. Karakteristik penelitian

No	Studi	Negara	Fase	Target	Perbandingan	Ukuran Sampel		Usia (mean ±SD)	D e r a j a t Keparahan	Dosis	Kontrol	Intervensi (mean±SD)	Durasi Penyakit (tahun)	D u r a s i terapi (minggu)	
						Intervensi (P/W)	Kontrol (P/W)								
1	Paller et al, 2008	A m e r i k a Serikat	III	TNF-α	Etanercept	Placebo	(55/51)	(53/52)	13	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	6,8	5,8	12
2	Paller et al, 2020	Eropa dan A m e r i k a Serikat	III	IL-17A	Ixekizumab	Placebo	(52/63)	(20/36)	13,7 + 3,14	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	(4,7 + 3,26)	(4,7 + 3,01)	12
3	Paller et al, 2023	A m e r i k a Serikat	III	IL-17A	Ixekizumab	Placebo	(52/63)	(20/36)	13,5 + 3,04	Sedang-berat	0,8mg/kgbb (max 50mg)	N/A	(4,7 + 3,3)	(4,7 + 3,0)	108
4	Papp et al, 2017	K a n a d a , Polandia, Jerman, Spanyol	III	TNF-α	Adalimumab	MTX	(38/39)	(11/26)	13,0 + 3,3	Berat	0,8 mg/kg or 0,4 mg/kg	0,1 - 0,4mg/kg	(4,9 + 3,6)	(5,1 + 3,8)	16
5	Bodemer et al, 2021	Global	III	IL-17A	Secukinumab	Placebo	30/50	(10/31)	(13,5 + 3,06)	Sedang-berat	75/150/300 mg	N/A	(5,15 + 4,48)	(4,55 + 3,73)	52
6	Landels et al, 2015	A m e r i k a Utara	III	IL-23	Ustekinumab	Placebo	(20/17)	(34/39)	(15,2 + 1,7)	Sedang-berat	0,75 mg/kg or 0,375 mg/kg	N/A	(5,7 + 3,9)	(6,2 + 5,0)	12
7	Siegfried et al, 2010	A m e r i k a Serikat	III	TNF-α	Etanercept	Placebo	(32/37)	(33/36)	13,0 (5,0 - 17,0)	Sedang-berat	0,8 mg/kg	N/A	5,3 (0,3 - 15,8)	5,9 (0,5 - 17,9)	12
8	Thaci et al, 2019	Kanada	III	TNF-α	Adalimumab	MTX	77	37	>= 4 dan <18	Berat	0,4 and 0,8 mg/kg	0,1-0,4mg/kg	> 6 bulan	> 6 bulan	16

\*N/A: Not Available

atas 663 laki-laki dan 697 perempuan dengan rentang usia rerata 13 tahun dan derajat psoriasis sedang berat. Durasi sakit selama rata-rata 5 tahun. Pemberian dosis agen biologis adalah 0.8 mg/kgBB dengan dosis maksimal 50 mg untuk *etanercept*, *ixekizumab*, dan *adalimumab* serta 75-300 mg untuk *secukinumab* dan 0,75 mg/kgBB untuk *ustekinumab*. Durasi pengobatan yang diberikan adalah selama rerata 12 minggu dengan waktu telama selama 108 minggu.

**Efektivitas agen biologis**

**Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 50**

PASI 50 dipakai sebagai indikator hasil pada dua RCT yang membandingkan *etanecept* dan *ixekizumab* dengan plasebo. *Etarnecept* menunjukkan efektivitas lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 3; RR = 3,26, 95% CI [2,26, 4,71]). *Ixekizumab* juga menunjukkan efektivitas lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 3; RR = 2,46, 95% CI [1,75, 3,46]). Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis memiliki luaran lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Gambar 2; RR = 2.83, 95% CI [2.20, 3.63]).

**Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75**

Indikator hasil PASI 75 pada *etanecept*, *ixekizumab*, *secukinumab* dan *ustekinumab* memberikan skor yang secara signifikan lebih baik dibandingkan plasebo (Gambar 3). *Adalimumab* juga terbukti lebih efektif dibandingkan dengan MTX (Gambar 3; RR = 1.56, 95% CI [0.93, 2.61]). Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis menunjukkan luaran 2.44 kali lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 2.44, 95% CI [1.65, 3.63]).

**Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90**

Efektivitas dari *secukinumab*, *ustekinumab*, *etanercept*, *ixekizumab* dan *adalimumab* dibandingkan dengan kelompok kontrol lebih tinggi, terutama pada pemberian *ustekinumab* sebesar 15.64 kali lipat (Gambar 3, RR = 15,64, 95% CI [2.73, 41,56]). Secara keseluruhan, tingkat respons PASI 90 pada pemberian agen biologis adalah 3.46 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 3.46, 95% CI [1.64, 7.29]).

**Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100**

*Ixekizumab* memberikan hasil yang secara signifikan lebih besar (27,76 kali lipat) dibandingkan pemberian plasebo (Gambar 3; RR = 27.76, 95% CI [3.94, 195.31]).

Secara keseluruhan, kelompok yang diberikan agen biologis menunjukkan tingkat respons PASI 100 6.55 kali lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 6.55, 95% CI [1.88, 22.78]).

**Static Physician's Global Assessment (sPGA)**

Tiga RCT menggunakan sPGA 0 sebagai indikator hasil dan didapatkan hasil yang signifikan pada pengobatan dengan *ixekizumab* dan *ustekinumab* dibandingkan dengan plasebo (Gambar 2; RR = 16.95, 95% CI [6.39, 44.96]). Selain itu, tujuh RCT menggunakan sPGA 0/1 sebagai indikator evaluasi, yang menunjukkan perbaikan setelah pengobatan dengan agen biologis (Gambar 2; RR = 2.95, 95% CI [1.60, 5.41]).

**Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)**

Penilaian CDLQI dilakukan pada empat studi untuk mengevaluasi efek pengobatan. *Ustekinumab* dan *ixekizumab* meningkatkan kualitas hidup lebih baik dibandingkan agen biologis lainnya namun kualitas hidup tidak meningkat secara signifikan pada kelompok yang diberikan *secukinumab* dan *adalimumab* (Gambar 2). Secara keseluruhan, hasil efektivitas lebih baik pada kelompok biologis daripada kelompok kontrol (Gambar 2; RR = 1.89, 95% CI [0.40, 8.98]).

**Keamanan agen biologis**

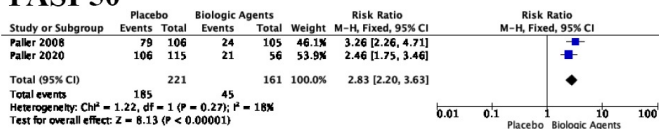
Efek samping yang paling sering dilaporkan setelah intervensi agen biologis adalah reaksi pada tempat injeksi, infeksi, hipersensitivitas, nasofaringitis, gangguan gastrointestinal dan nyeri kepala. Efek samping lain yang muncul berupa erupsi kulit, muntah, dan neutropenia (Tabel 4). Agen biologis yang paling banyak menimbulkan efek samping adalah *secukinumab*, kemudian diikuti oleh *etanercept* dan *adalimumab*. Agen biologis dengan efek samping yang paling sedikit adalah *ustekinumab* (1 efek samping).

**DISKUSI**

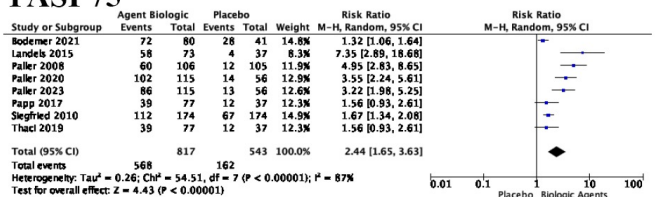
Tata laksana psoriasis pada anak yang tepat merupakan suatu hal yang sangat penting untuk mengintervensi komorbiditas dan meningkatkan kualitas hidup anak dengan psoriasis. Agen biologis terbukti efektif dalam tata laksana psoriasis derajat sedang-berat. Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa agen biologis memiliki tingkat efektivitas yang tinggi dan tingkat efek samping yang rendah.<sup>1,2,6</sup> Sebanyak 8 studi RCT telah ditinjau secara sistematis untuk menilai tingkat efektivitas dan keamanan dari agen biologis sebagai tata laksana psoriasis pada anak derajat sedang-berat.

Beberapa penelitian RCT membuktikan tingginya tingkat kesembuhan pada anak dengan psoriasis yang

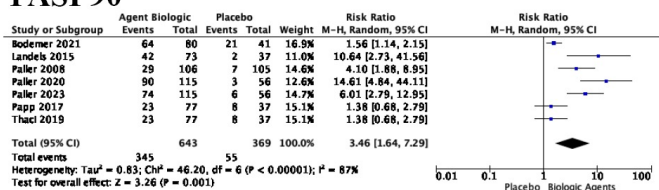
**PASI 50**



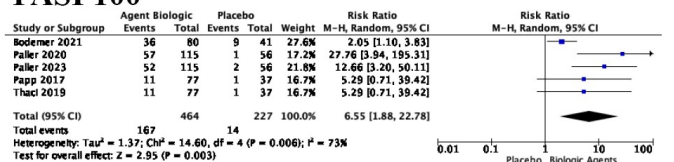
**PASI 75**



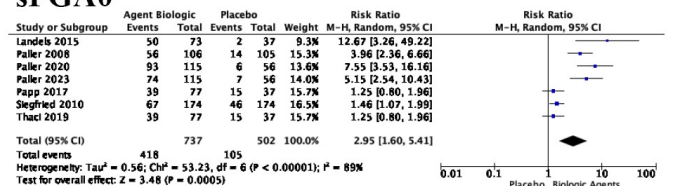
**PASI 90**



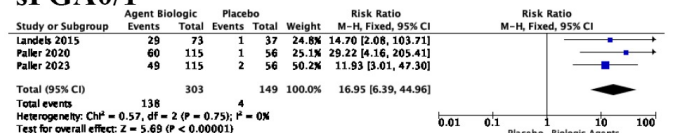
**PASI 100**



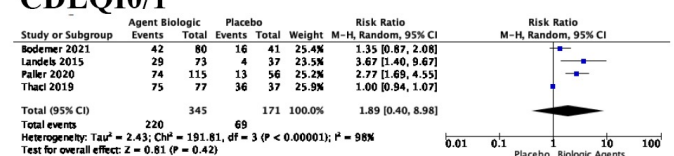
**sPGA 0**



**sPGA 0/1**



**CDLQI 0/1**



Gambar 2. Analisis PASI, sPGA 0, sPGA 0/1 dan CDLQI 0/1

**Tabel 3.** Efektivitas yang dilaporkan untuk agen biologis yang digunakan pada pasien anak dengan psoriasis

No.	Studi	Perbandingan		Jumlah sampel efisiensi (I/K)										Risk Ratio M-H (95% CI)				
		Intervensi	Kontrol	Total	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0/1	sPGA 0	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0/1	sPGA 0	CDLQI0/1	
1	Paller et al, 2008	Etanercept vs Placebo	106	105	(79/24)	(60/12)	(29/7)	N/A	(56/14)	N/A	N/A	3.26 [2.26, 4.71]	4.95 [2.83, 8.65]	4.10 [1.88, 8.95]	N/A	N/A	3.96 [2.36, 6.66]	N/A
2	Paller et al, 2020	Ixekizumab vs Placebo	115	56	(106/21)	(102/14)	(90/3)	(57/1)	(93/6)	(60/1)	(74/13)	2.46 [1.75, 3.46]	3.55 [2.24, 5.61]	14.61 [4.84, 44.11]	27.76 [3.94, 195.31]	7.55 [3.53, 16.16]	29.22 [4.16, 205.41]	2.77 [1.69, 4.55]
3	Paller et al, 2023	Ixekizumab vs Placebo	115	56	N/A	(86/13)	(74/6)	(52/2)	(74/7)	(49/2)	N/A	N/A	3.22 [1.98, 5.25]	6.01 [2.79, 12.95]	12.66 [3.20, 50.11]	5.15 [2.54, 10.43]	11.93 [3.01, 47.30]	N/A
4	Papp et al, 2017	Adalimumab vs MTX	77	37	N/A	(39/12)	(23/8)	(11/1)	(39/15)	N/A	N/A	N/A	1.56 [0.93, 2.61]	1.38 [0.68, 2.79]	5.29 [0.71, 39.42]	1.25 [0.80, 1.96]	N/A	N/A
5	Bodemer et al, 2021	Secukinumab vs Placebo	80	41	N/A	(72/28)	(64/21)	(36/9)	N/A	N/A	(42/16)	N/A	1.32 [1.06, 1.64]	1.56 [1.14, 2.15]	2.05 [1.10, 3.83]	N/A	N/A	1.35 [0.87, 2.08]
6	Landells et al, 2015	Ustekinumab SD vs Placebo	73	37	N/A	(58/4)	(42/2)	N/A	(50/2)	(29/1)	(29/4)	N/A	7.35 [2.89, 18.68]	15.64 [2.73, 41.56]	N/A	12.67 [3.26, 49.22]	14.70 [2.08, 103.71]	3.67 [1.40, 9.67]
7	Siegrfried et al, 2010	Etanercept vs placebo	174	174	N/A	(112/67)	N/A	N/A	(67/46)	N/A	N/A	N/A	1.67 [1.34, 2.08]	N/A	N/A	1.46 [1.07, 1.99]	N/A	N/A
8	Thaci et al, 2019	Adalimumab vs MTX	77	37	N/A	(39/12)	(23/8)	(11/1)	(39/15)	N/A	(75/36)	N/A	1.56 [0.93, 2.61]	1.38 [0.68, 2.79]	5.29 [0.71, 39.42]	1.25 [0.80, 1.96]	N/A	1.00 [0.94, 1.07]

\*N/A: Not Available

**Tabel 4.** Efek samping yang dilaporkan untuk agen biologis yang digunakan pada pasien anak dengan psoriasis

No.	Studi	Perbandingan	Ukuran keamanan sampel (I/C)										Total	
			Infeksi	Gastrointestinal	Nyeri kepala	Hipersensitivitas	Reaksi tempat injeksi	Nasofaringitis	Fraktur tangan	Erupsi kulit	Muntah	Neutropenia	Infeksi	Neutropenia
1	Paller et al, 2008	Etanercept vs Placebo	(90/13)	N/A	(54/18)	N/A	(62/5)	(52/10)	N/A	N/A	(16/0)	(20/2)	N/A	(294/48)
2	Paller et al, 2020	Ixekizumab vs Placebo	(37/14)	(2/0)	N/A	(6/1)	(14/1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(59/16)	
3	Paller et al, 2023	Ixekizumab vs Placebo	(145/NA)	(8/NA)	N/A	(20/NA)	(40/NA)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(213/NA)	
4	Papp et al, 2017	Adalimumab vs Methotrexate	(39/21)	(1/0)	N/A	(1/2)	(7/3)	N/A	N/A	(1/0)	N/A	N/A	(49/26)	
5	Bodemer et al, 2021	Secukinumab vs placebo	(57/27)	(25/14)	(11/4)	(11/5)	(7/4)	(28/11)	N/A	N/A	(24/10)	N/A	(163/75)	
6	Landells et al, 2015	Ustekinumab vs Placebo	(20/14)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	(20/14)	
7	Siegrfried et al, 2010	Etanercept vs Placebo	N/A	N/A	(6/2)	N/A	(1/1)	(7/2)	N/A	N/A	N/A	N/A	(14/5)	
8	Thaci et al, 2019	Adalimumab vs MTX	(81/41)	N/A	(18/5)	(3/0)	(6/1)	(21/7)	N/A	N/A	N/A	(8/3)	(56/16)	

\*N/A: Not Available



diberikan agen biologis dibandingkan dengan kontrol. Penelitian meta-analisis ini sesuai dengan penelitian RCT sebelumnya yang telah mengonfirmasi bahwa tidak ada perbedaan efektivitas yang signifikan antara etanercept dan adalimumab dengan MTX dan adalimumab terbukti lebih superior dari MTX. Agen biologis dengan target IL-17, yaitu *secukinumab* and *ixekizumab* terbukti efektif untuk tata laksana psoriasis pada anak derajat sedang-berat.<sup>7-11</sup>

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan perbedaan signifikan antara efektivitas *etanercept* dan *ustekinumab* dibandingkan plasebo. Data menunjukkan bahwa *ustekinumab* memiliki efektivitas lebih superior dibandingkan dengan agen biologis lainnya (*etanercept*, *adalimumab*, *ixekizumab* dan *secukinumab*). Superioritas *ustekinumab* dibandingkan agen biologis lainnya juga didukung dengan skor CDLQI/1. Sementara *ixekizumab* terbukti memiliki skor sPGA tertinggi.<sup>9-11</sup>

Selain *etanercept* dan *adalimumab*, *ustekinumab* merupakan agen biologis yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan psoriasis anak. Pada penelitian CADMUS oleh Phillips dkk. telah dibuktikan keunggulan *ustekinumab* pada psoriasis pada anak dan orang dewasa dengan penilaian CDLQI, PGA 0/1, PASI 75 dan PASI 90 pada minggu ke-12. Terdapat perbedaan terhadap metode pemberian agen biologis. *Etanercept* dan *adalimumab* diberikan seminggu sekali, *ustekinumab* hanya diberikan sebanyak satu kali dalam waktu 12 minggu. Studi Phillips dkk. menyajikan data mengenai farmakodinamik *ustekinumab* yang terbukti bekerja dengan baik pada pasien anak, remaja dan dewasa dengan mengurangi kadar sitokin serum sistemik yang terkait pada patogenesis psoriasis dan jalur IL-12 dan IL-23 (IL-17A, IL-17F dan IL-22). *Ustekinumab* bekerja dengan cara memblok IL-23 dan mengurangi kemampuan sel T untuk menghasilkan sitokin yang terlibat dalam imunopatogenesis psoriasis.<sup>9,10</sup>

Efek samping agen biologis yang paling banyak terjadi adalah reaksi pada area injeksi, infeksi sistemik, kelainan gastrointestinal, sefalgi dan kelainan nasofaring. *Ustekinumab* menimbulkan efek samping paling minimal dan *secukinumab* menimbulkan efek samping terbanyak diikuti dengan *etanercept* dan *adalimumab*. Penelitian komparatif berbasis register yang membandingkan *ustekinumab*, anti TNF dan terapi sistemik konvensional

lain tidak menunjukkan peningkatan insiden infeksi serius, termasuk tuberkulosis.<sup>6</sup>

Penilaian respons terhadap terapi dapat ditentukan menggunakan *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 50, 75, 90 atau 100. Pasien dengan respons PASI 100 berarti telah terjadi resolusi atau kulit telah bebas dari lesi.<sup>1,12</sup> Berdasarkan nilai risiko relatif (RR), *ixekizumab* memberikan tingkat respon PASI 100 yang paling besar yang diikuti oleh *secukinumab*. *Ixekizumab* merupakan salah satu agen biologis yang disetujui oleh FDA dalam mengobati pasien anak berusia  $\geq 6$  tahun dengan psoriasis sedang-berat, dan bekerja sebagai antibodi monoklonal (IgG) yang secara selektif berikatan dengan interleukin 17A (IL-17A). Interleukin 17A (IL-17A) adalah sitokin yang berperan dalam hiperproliferasi keratinosit dan sel endotel sehingga menyebabkan terbentuknya lesi berupa plak eritematosa dengan skuama. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Paller dkk. menunjukkan *ixekizumab* memberikan respons PASI 75 yang lebih superior dibandingkan plasebo. Berdasarkan penelitian tersebut, respons terapi *ixekizumab* mulai tampak pada minggu ke-4 dan berlanjut hingga minggu ke-12 sampai minggu ke-48.<sup>7</sup>

Pada salah satu penelitiannya, Korman dkk. menyebutkan bahwa semakin berat derajat keparahan psoriasis maka semakin berkaitan dengan munculnya keluhan gatal, nyeri, kulit berskuama, kualitas hidup menurun dan terjadinya gangguan produktivitas.<sup>8,11</sup> Tujuan pengobatan psoriasis adalah mencapai remisi penyakit dan memperbaiki kualitas hidup. Tata laksana pasien anak dengan psoriasis sedang-berat membutuhkan terapi sistemik namun seringkali cukup rumit karena tidak terjadi penyembuhan yang sempurna. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan mayoritas terapi konvensional memiliki beberapa efek samping yang bersifat toksik pada sistem hematologi, ginjal dan hepar. Agen biologis saat ini menjadi salah satu pilihan terapi yang menarik karena memiliki efektivitas yang tinggi dan cenderung aman untuk pasien anak dengan psoriasis, namun belum tersedia panduan umum yang menetapkan agen biologis terbaik sebagai terapi utama untuk pasien anak dengan psoriasis, serta agen biologis untuk anak di Indonesia dibatasi oleh harga yang relatif tinggi.<sup>2,5,11</sup>

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Budianti WK, Anindya S, Debinta AA, et al. Kesesuaian Tata Laksana Psoriasis dengan Panduan Praktik Klinis (PPK) di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;46(4):172-7.
2. Di Lernia V, Macca L, Peterle L, Ingrassiotta Y, Trifirò G, Guarneri C. Efficacy of Systemic Biologic Drugs in Pediatric Psoriasis: Evidence from Five Selected Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13.
3. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):797-811.
4. Salman A, Yucelten AD, Sarac E, Saricam MH, Perdahli-Fis N. Impact of psoriasis in the quality of life of children, adolescents and their families: A cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):819-23.
5. Aslam N, Saleem H, Murtazaliev S, Quazi SJ, Khan S. FDA Approved Biologics: Can Etanercept and Ustekinumab be Considered a First-Line Systemic Therapy for Pediatric/Adolescents in Moderate to Severe Psoriasis? A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(8).
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2008.;358(3):241-51.
7. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):938-47.
8. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):231-41.
9. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594-603.
10. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Pediatric Patients ( $\geq 6$  to  $<12$  Years of Age): Efficacy, Safety, Pharmacokinetic, and Biomarker Results from the Open-Label CADMUS Jr Study. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):664-72.
11. Diotallevi F, Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Radi G, Offidani A. Biological Treatments for Pediatric Psoriasis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
12. Belinchón Romero I, Dauden E, Ferrándiz Foraster C, González-Cantero Á, Carrascosa Carrillo JM. PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines. *J Dermatol Treat*. 2022;33(3):1661-69.

# ERITEMA MULTIFORME SEBAGAI SUATU REAKSI HIPERSENSITIVITAS TERHADAP TERAPI AUTOIMUN SISTEMIK: SUATU LAPORAN KASUS

Hillary Fungestu Yoedyanto\*

RS Kramat 128, Jakarta

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Eritema multiforme (EM) merupakan penyakit inflamasi mukokutan akut bermanifestasi pada kulit, mukosa oral, dan mukosa lainnya. EM dapat disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas maupun infeksi dengan tanda khas patognomonik berupa cincin konsentris terdiri dari lapisan luar eritematosus dengan pinggiran pucat dan pusat berwarna merah hingga ungu tua yang disebut lesi target. **Kasus:** Pasien wanita 44 tahun, dengan keluhan bercak kemerahan terasa gatal timbul mendadak di area dada, meluas ke wajah dan kedua ekstremitas disertai mata berair. Pasien memiliki riwayat lupus eritematosus sistemik (SLE) dan mengonsumsi Obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS). Dari pemeriksaan fisik, ditemukan lesi makula, papul, dan plak eritem dengan lesi target multipel tersebar diskret. Tata Laksana dengan pemberian kortikosteroid sistemik, emolien topikal, dan antihistamin oral menunjukkan perbaikan tanda serta gejala klinis yang signifikan dalam satu hari pengobatan. **Diskusi:** Kasus ini menunjukkan EM yang disebabkan oleh reaksi alergi obat. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis komprehensif, gambaran klinis, dan hasil laboratorium. Obat yang dicurigai sebagai penyebab alergi kemudian dianalisis dengan menggunakan algoritma Naranjo. **Kesimpulan:** Pada kasus ini EM disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas obat. Dengan diagnosis dini, identifikasi, dan penghentian agen etiologi serta pemberian terapi yang tepat dapat meningkatkan prognosis.

**Kata kunci :** eritema multiforme, hipersensitivitas, lesi target

## ERYTHEMA MULTIFORME AS A HYPERSENSITIVITY REACTION TO SYSTEMIC AUTOIMUNE THERAPY: A CASE REPORT

### ABSTRACT

**Introduction:** Erythema multiforme (EM) is an acute mucocutaneous inflammatory disease manifesting on the skin, oral mucosa, and other mucosa. EM can be caused by hypersensitivity reactions or infections with typical pathognomonic signs in the form of concentric rings consisting of an erythematous outer layer with pale edges and a red to dark purple centre, which is called a target lesion. **Case:** A 44-year-old female patient had complaints of itchy red spots appearing suddenly in the chest area, extending to the face and both extremities, accompanied by watery eyes. The patient had a history of systemic lupus erythematosus (SLE) and was taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). From physical examination, macular lesions, papules, and erythematous plaques were found with multiple discrete target lesions. Treatment with systemic corticosteroids, topical emollients, and oral antihistamines showed significant improvement in clinical signs and symptoms within one day of treatment. **Discussion:** This case shows EM caused by an allergic drug reaction. The diagnosis was made based on a comprehensive history, clinical picture, and laboratory results. Drugs suspected of causing allergies are then analysed using the Naranjo algorithm. **Conclusion:** In this case, EM was caused by a drug hypersensitivity reaction. Early diagnosis, identification and discontinuation of the etiologic agent, and appropriate therapy can improve the prognosis.

**Keywords:** erythema multiform, hypersensitivity, target lesion

---

### Korespondensi:

Jl. Kramat Raya No.128 1, RT.1/RW.8,  
Kenari, Kec. Senen, Kota Jakarta Pusat,  
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10430  
No. telepon: 085246879412  
E-mail: hillaryfungestu.dr@gmail.com

## PENDAHULUAN

Eritema multiforme (EM) merupakan penyakit inflamasi mukokutan akut bermanifestasi pada kulit, mukosa oral, dan mukosa lainnya dengan lesi klinis berupa papul, bula, dan lesi nekrotik. Penyakit ini bersifat *self-limited*, tetapi dapat menimbulkan gangguan sistemik dan membahayakan kehidupan.<sup>1</sup> Etiologi EM tidak diketahui secara pasti, tetapi dapat disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas obat maupun infeksi *Herpes Simplex Virus* tipe 1 dan 2, *Mycoplasma Pneumoniae*, serta infeksi virus, bakteri dan jamur lainnya. Obat-obatan yang sering dihubungkan dengan kejadian EM meliputi antibiotik, antituberkulosis, obat anti-inflamasi nonsteroid, antipiretik, obat herbal, dan beberapa terapi topikal.<sup>2</sup>

EM dapat dikategorikan menjadi variasi mayor, minor, dan persisten. Kondisi ini dapat muncul dengan lesi kulit tipikal atau atipikal. Lesi kulit patognomonik berbentuk cincin konsentris terdiri dari lapisan luar eritematosus, dengan pinggiran pucat dan pusat berwarna merah hingga ungu tua yang disebut lesi "target" atau "iris". Lesi atipikal biasanya meninggi, tampak edematosa dengan dua zona perubahan warna dan batas yang tidak jelas. Lesi juga dapat bermanifestasi pada selaput lendir mukosa mulut (25%–60%), okular, atau genital. Meskipun hampir memiliki karakteristik yang sama, EM mayor dikaitkan dengan gejala yang lebih berat dengan lesi yang melibatkan satu atau lebih membran mukosa. Sebaliknya, EM minor sering muncul dengan sedikit atau tanpa keterlibatan membran mukosa dan gejala kulit yang lebih ringan.<sup>3,4</sup>

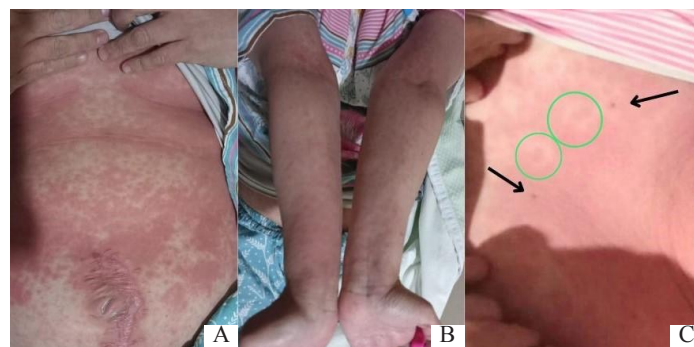
Laporan kasus ini bertujuan menggambarkan kasus hipersensitivitas akibat alergi obat dalam bentuk EM, yang memiliki kesamaan dalam anamnesis dan gambaran klinis yang terkadang sulit dibedakan dengan kasus *Steven Johnson Syndrom/Toxic Epidermal Necrolysis* (SJS/TEN), tetapi sebenarnya memiliki patogenesis dan prognosis yang berbeda.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien perempuan, berusia 44 tahun, datang dengan keluhan bercak kemerahan yang gatal, timbul mendadak di dada sejak 10 jam sebelumnya. Lesi kemudian meluas ke wajah dan kedua ekstremitas. Bibir terasa kering disertai mata berair. Pasien menyangkal sariawan pada mulut, lecet pada kemaluan, batuk, pilek, dan demam. Keluhan yang sama sebelumnya dan riwayat cacar air disangkal.

Lima tahun sebelumnya pasien didiagnosis dengan lupus eritematosus sistemik (LES) berdasarkan pemeriksaan klinis dan serologis, ANA-IF positif pada titer 1:320. Pasien rutin mendapat metilprednisolon oral dan suplemen saraf. Seminggu yang lalu, pasien datang kontrol ke poliklinik penyakit dalam, mengeluh nyeri pada seluruh tubuh, sehingga pasien diberikan tambahan obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS) dan dikonsumsi seminggu terakhir sebelum timbul lesi kulit. Riwayat hipertensi, diabetes melitus, dan alergi makanan disangkal, tetapi pasien mengaku memiliki riwayat tuberkulosis (TB), selesai pengobatan tahun 2016, dengan alergi terhadap obat rifampisin.

Pemeriksaan tanda vital dan fisis umum dalam batas normal. Pada inspeksi, tampak makula, papul, dan plak eritematosa multipel tersebar diskret di dada, perut, wajah, serta kedua lengan (Gambar 1A dan 1B). Lesi berbentuk cincin konsentris terdiri dari lapisan luar eritematosus, dengan pinggiran pucat dan pusat berwarna merah atau yang khas disebut lesi target tampak di regio dada pasien (Gambar 1C). Pemeriksaan laboratorium dalam batas normal, kecuali leukositosis di 28.050/uL (normal 5000–10000/uL). Pasien sebelumnya dikonsulkan ke bagian ilmu penyakit dalam dan didiagnosa erupsi alergi obat tipe urtikaria dengan diagnosa banding makulopapular *et causa* obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS) dan riwayat SLE. Dari bagian ilmu penyakit dalam, pasien diterapi dengan deksametason intravena 3x2 ampul dan antihistamin oral 2x10mg, serta saran dikonsulkan ke bagian dermatologi dan venereologi. Setelah



**Gambar 1.** Lesi Kulit Eritema Multiforme. (A dan B) Makula, papul, dan plak eritematosa multipel, tersebar diskret, di dada, perut, serta kedua lengan, (C) Tampak makula eritematosa (lingkaran hijau) dan lesi target di dada pasien (panah hitam).



dikonsultasikan ke bagian dermatologi dan venereologi, pasien didiagnosis dengan suspek erupsi alergi obat tipe eritema multiforme *et causa* OAINS, diterapi dengan antihistamin oral 1x10mg, emolien topikal pada bibir 2x sehari, metilprednisolon intravena 3x31.25 mg dan obat lambung golongan *proton pump inhibitor* (PPI). Konsumsi obat yang dicurigai sebagai penyebab erupsi alergi segera dihentikan.

Setelah satu hari perawatan, sebagian lesi kulit di wajah, dada, perut, lengan, dan tungkai bawah mulai menghilang (Gambar 2). Rasa gatal dirasakan berkurang. Pasien dipulangkan setelah tampak perbaikan pada kondisi umum dan lesi kulit pada hari ke-3 dan disarankan untuk kontrol 3 hari selanjutnya.

## DISKUSI

Laporan kasus ini menunjukkan satu kasus EM yang disebabkan oleh reaksi alergi obat. EM pertama kali diperkenalkan oleh Bateman dan Bulkley. Hebra pada tahun 1866 kemudian menjelaskan ciri-ciri morfologi erupsi dengan istilah "*erythema exsudativum multiforme*" sebagai reaksi hipersensitivitas mukokutan akut, ditandai dengan erupsi kulit yang menyebabkan berbagai lesi kulit, oleh sebab itu dinamakan '*multiforme*' dengan atau tanpa lesi membran mukosa.<sup>5</sup> Berbagai etiologi meliputi obat-obatan (NSAID, sulfonamid, fenitoin, dan karbamazepin), berbagai infeksi seperti herpes simplex virus (HSV) pada 70% hingga 80% kasus, dan aditif makanan. Lesi target yang khas ditemukan pada EM

biasanya dimulai secara simetris di permukaan ekstensor ekstremitas, kemudian menyebar ke daerah wajah, leher, telapak kaki, permukaan fleksor ekstremitas, atau batang tubuh.<sup>6</sup> Patogenesis EM yang disebabkan oleh infeksi virus dihubungkan dengan respons imunitas yang diperantarai oleh sel, yaitu makrofag dan CD8 limfosit T akan mengeluarkan sitokin yang memediasi inflamasi dan menimbulkan kematian sel. Bila proses EM dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas obat, gambaran awal patogenesisnya berupa nekrosis keratinosit. Hasil laboratorium pada EM biasanya normal, tetapi dapat terjadi peningkatan laju sedimentasi eritrosit, jumlah leukosit, dan fungsi hati dalam beberapa kasus yang berat. Diagnosis EM umumnya ditegakkan berdasarkan anamnesis dan manifestasi klinis. Biopsi kulit dapat dilakukan bila perlu untuk konfirmasi diagnosis.<sup>7</sup>

Pasien pada laporan kasus ini adalah seorang perempuan berusia 44 tahun yang didiagnosis dengan erupsi obat alergi tipe eritema multiforme *et causa* OAINS dengan riwayat SLE. Pada anamnesis, pasien dicurigai alergi terhadap OAINS dan suplemen saraf sebagai terapi simtomatik penyakit autoimun sistemik. Kelainan kulit yang timbul berupa makula, papul, dan plak eritematosa multipel, tersebar diskret simetris, yang terasa gatal, disertai lesi target pada permukaan ekstensor ekstremitas dan batang tubuh. Kondisi umum dan tanda vital pasien baik, dengan temuan laboratorium normal kecuali leukositosis. Penilaian OAINS dan suplemen saraf sebagai kausalitas *adverse drug reactions* (ADRs) kemudian dianalisis dengan menggunakan algoritma Naranjo yang akan menunjukkan skor setiap pasien



**Gambar 2.** Evaluasi Setelah Terapi. Setelah pemberian terapi 1 hari, lesi makula eritematosa di kedua lengan, dada, dan perut tampak perlahan menghilang dan perbaikan (A, B dan C).



dengan *range* skor 0-13. Semakin besar skor Naranjo yang didapat, menunjukkan bahwa semakin besar kemungkinan penyebab ADRs adalah obat tersebut. Hasil ADRs akibat suplemen saraf didapatkan skor 0, sementara akibat OAINS didapatkan skor 6. Hasil Skor 6 tersebut menunjukkan “kemungkinan” menyebabkan ADRs.<sup>8</sup> Diagnosis EM pada kasus ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan hasil laboratorium yang khas pada EM, tanpa melakukan biopsi kulit.

EM bersifat *self-limited*, dengan penyembuhan dalam waktu dua minggu tanpa gejala sisa. Segera hentikan konsumsi obat yang diduga sebagai penyebab dan pengobatan simptomatik dianjurkan. Terapi dapat berupa kortikosteroid sistemik atau oral, antihistamin oral, serta pemberian cairan intravena perlu dipertimbangkan pada pasien dengan keterlibatan oral. Terapi antibiotik topikal atau sistemik diberikan apabila adanya infeksi sekunder.<sup>9</sup> Pasien pada laporan kasus ini memberikan respons terapi yang baik setelah satu hari diberikan terapi kombinasi berupa kortikosteroid sistemik, antihistamin oral, dan

emolien topikal.

Pada kasus reaksi hipersensitivitas akibat alergi obat, Diagnosis EM dan SJS/TEN seringkali tumpang tindih. Namun, kedua penyakit ini berbeda dalam patogenesis, terapi hingga prognosinya. Perjalanan penyakit lesi kulit EM perlu dipantau, apakah terdapat tanda-tanda deskuamasi sejak awal, untuk menyingkirkan kecurigaan SJS/TEN.<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Eritema multiforme (EM) dapat disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, atau hipersensitivitas obat. Pada kasus ini, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan analisis kausalitas menggunakan algoritma Naranjo diketahui bahwa OAINS menjadi kemungkinan etiologi EM akibat hipersensitivitas obat. Identifikasi dan penghentian etiologi merupakan langkah penting dalam tata laksana EM. Dengan diagnosis dini dan pemberian terapi yang tepat dapat meningkatkan prognosis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Zoghaib S, Kechichian E, Souaid K, Soutou B, Helou J, Tomb R. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):813-22.
- Hafsi W, Badri T. Erythema Multiforme. [Updated 2023 May 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/>
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook). McGraw Hill Professional; 2015.
- Buket Ozay H. A Case of Erythema Multiforme Associated with Acute Acquired Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics & Neonatal Biology Open Access* 2023;8. <https://doi.org/10.23880/pnboa-16000175>.
- Khan P, Mudassar M, Baloch FA, Waqas M, Khan A. Spectrum of morphologic changes in erythema multiforme. *J Med Sci*. 2020;28(4):218-222. Baldo BA, Pham NH. Mechanisms of Hypersensitivity. *Drug Allergy* 2013;37-90. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7261-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7261-2_3).
- Jayachandran S, Jayaram V, Kuduva Ramesh SS. Clinical Approach And Management of Erythema Multiforme – Case Report. *Clin Dent*. 2020;12:26-30. doi:10.33882/Clinical-Dent.14.25592.
- Murali M, Suppes SL, Feldman K, Goldman JL. Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children's hospital. *PLoS One*. 2021 Jan 13;16(1):e0245368. doi: 10.1371/journal.pone.0245368.
- De Risi-Pugliese T, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Le Cleach L. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):842-849. doi:10.1111/jdv.15447
- Newkirk RE, Fomin DA, Braden MM. Erythema Multiforme Versus Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Subtle Difference in Presentation, Major Difference in Management. *Mil Med*. 2020 Sep 18;185(9-10):e1847-e1850. doi: 10.1093/milmed/usaa029. PMID: 32373930.

# PENGGUNAAN BENANG ASAM POLILAKTAT / POLIKAPROLAKTON YANG DIPERKAYA ASAM HIALURONAT PADA PENUAAN WAJAH

Rudi Chandra<sup>1\*</sup>, Lilik Norawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia/Q-Derma Aesthetic and Anti-Aging Clinic, Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Klinik Utama Dermatologi Kosmetik Estetika Kartika/Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Tarik benang merupakan suatu prosedur di mana benang bioabsorbable dimasukkan di bawah kulit yang bertujuan untuk melawan ptosis gravitasional dan mengangkat jaringan ke atas secara invasif minimal. Inovasi terbaru menggunakan benang yang terbuat dari poly-L-lactic-acid/polycaprolactone (PLLA/PCL) yang diperkaya hyaluronic acid (PLLA/PCL/HA) telah banyak diminati. Penambahan HA berperan sebagai antioksidan, pelembap, dan biomaterial untuk penyembuhan luka. Laporan kasus ini disusun untuk menggambarkan efektivitas yang signifikan dari tarik benang yang menggunakan PLLA/PCL/HA pada penuaan wajah. **Ilustrasi kasus:** Terdapat dua orang pasien, seorang wanita (40 tahun) dan seorang pria (48 tahun) dengan fototipe kulit Fitzpatrick III-IV, yang mengalami penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah dengan pengenduran sedang hingga sangat berat menurut skala penilaian fotografik Ezure. Kedua pasien menjalani prosedur tarik benang menggunakan empat benang PLLA/PCL/HA pada masing-masing sisi wajah. Tindak lanjut dilakukan setelah tiga bulan dengan hasil perbaikan klinis yang sangat baik. **Kesimpulan:** Benang PLLA/PCL generasi baru yang diperkaya HA memberikan efek pengangkatan kulit yang lebih bertahan lama, efek peremajaan yang lebih baik dalam perbaikan tekstur, kerutan, skar, dan perubahan volumetrik wajah sehingga efektif dalam penanganan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah.

**Kata kunci :** asam hialuronat, asam polilaktat, polikaprolakton, tarik benang, penuaan wajah

## THREAD LIFT USING POLYLACTIC ACID / POLYCAPROLACTONE THREADS ENRICHED WITH HYALURONIC ACID FOR FACIAL AGING

### ABSTRACT

**Introduction:** Thread lift is a procedure in which bioabsorbable threads are inserted under the skin aimed to counter gravitational ptosis and lift the tissue upwards in a minimally invasive way. The latest innovation utilizing threads made of poly-L-lactic-acid/polycaprolactone (PLLA/PCL) enriched with hyaluronic acid (PLLA/PCL/HA) has been in great demand. The addition of HA acts as an antioxidant, moisturizer, and biomaterial for wound healing. This case is reported to describe the significant effectiveness of thread lifting using PLLA/PCL/HA on facial aging. **Case illustration:** There were two patients, a woman (40 years old) and a man (48 years old) with Fitzpatrick skin phototype III-IV who experienced mid-to-lower facial aging with moderate to very severe sagging evaluated by using the Ezure photographic scoring scale. Both patients underwent a thread lift procedure using four PLLA/PCL/HA threads on each side of their faces. Follow-up was performed after three months with satisfactory clinical improvement. **Conclusion:** The new generation of HA-enriched PLLA/PCL threads provides a long-standing lifting effect, and a better rejuvenating effect in the betterment of texture, wrinkles, scar, and volumetric changes of the face, hence confirming its effectiveness for managing mid-to-low facial aging.

**Keywords:** hyaluronic acid, poly-L-lactic-acid, polycaprolactone, thread lift, facial aging

---

### Korespondensi:

Jl. Amal, Komplek Evergreen No. F10,  
Sunggal, Medan, Sumatera Utara  
Telp: +6282187176455  
Email: drrudichandra.spdv@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Penuaan atau *aging* merupakan suatu proses alamiah yang pasti terjadi pada semua manusia. Penuaan wajah merupakan cerminan terjadinya penurunan progresif dari kehilangan jaringan, perubahan tegangan ligamen penahan (*laxity*) dan kompartementalisasi tiga dimensi permukaan kulit (*sagging*).<sup>1</sup> Tanda-tanda dari penuaan wajah meliputi adanya kerutan dahi, kerutan vertikal di area glabellar, turunnya area zigomatikus malar (*mid-face*), lipatan naso-bukal yang semakin dalam (*mid- and lower-face*), dan batas mandibular yang tidak jelas (*lower-face*).<sup>1,2</sup>

Saat ini, tarik benang (*thread lift*) menggunakan benang *bioabsorbable* telah menjadi prosedur estetis yang populer.<sup>3</sup> Prosedur tarik benang dilakukan dengan memasukkan benang di sepanjang area bawah kulit yang telah ditentukan melalui jarum atau kanula sehingga tidak membutuhkan insisi yang besar atau anestesi umum.<sup>3,4</sup> Prosedur ini juga memiliki waktu penyembuhan yang relatif lebih singkat dan aman.<sup>3</sup> Tujuan utama tarik benang adalah untuk melawan ptosis gravitasional kulit dan mengangkat jaringan ke atas secara invasif minimal.<sup>4</sup> Tarik benang pada sepertiga tengah dan bawah wajah (*mid-to-lower face*) telah menjadi metode terapeutik yang efektif untuk peremajaan kulit yang mengalami penuaan.<sup>3,4</sup>

Benang-benang yang paling banyak digunakan pada prosedur tarik benang adalah *polydioxanone* (PDO), *poly-L-lactic acid* (PLLA), *polyglycolic acid* (PGA), dan *polycaprolactone* (PLC).<sup>3,4</sup> Kombinasi benang *copolymers L-lactic* dan  $\epsilon$ -caprolactone, terutama *poly-L-lactic-acid/polycaprolactone* (PLLA/PCL), telah banyak digunakan karena memberikan efek biostimulasi yang lebih lama terhadap produksi kolagen.<sup>4</sup> Kombinasi ini memungkinkan degradasi produk menjadi lebih terkontrol sehingga dapat mempertahankan efek *lifting*.<sup>3</sup> Benang terbaru yang terbuat dari PLLA/PCL yang diperkaya *hyaluronic*

*acid* (PLLA/PCL/HA) telah banyak menarik perhatian para praktisi estetika. Penambahan HA berperan sebagai antioksidan, pelembap, dan biomaterial untuk penyembuhan luka.<sup>4</sup> Laporan kasus ini bertujuan untuk menggambarkan efektivitas yang signifikan dari tarik benang yang menggunakan PLLA/PCL/HA pada penuaan wajah.

## ILUSTRASI KASUS

**Pasien 1:** Seorang wanita berusia 40 tahun, fototipe kulit Fitzpatrick III, dengan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah yang ditandai dengan area konveks pada sudut hidung melebar dan lipatan nasolabial mencapai sudut bibir, meluas ke titik tengah antara sudut bibir dan garis mandibula (*Ezure scoring scale* 3 poin = pengenduran kulit sedang), tampak pada gambar 1. Pada kedua pipi juga tampak skar atrofi ringan, pori-pori membesar, dan tekstur kulit tampak kasar.

**Pasien 2:** Seorang pria berusia 48 tahun, fototipe kulit Fitzpatrick IV, dengan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah yang ditandai dengan area konveks sudut hidung yang tampak jelas, lipatan nasolabial meluas melewati titik tengah antara *ala nasi* dan sudut bibir hingga mencapai garis mandibula, dan garis mandibula dibagian lateral hilang (*Ezure scoring scale* 4-5 poin = pengenduran kulit berat hingga sangat berat), tampak pada gambar 2. Pasien juga mengalami skar atrofi, kehilangan lemak subkutan di bagian tengah pipi, garis *marionette* yang dalam, dan tekstur kulit tampak kasar.

**Terapi:** Pada 2 kasus diatas dilakukan prosedur tarik benang. Anestesi lokal menggunakan 5 mL lidokain 2% yang ditambah epinefrin (1:200.000) untuk kedua sisi wajah. Insersi benang *cog* PLLA/PCL/HA (panjang 19 cm, *multidirectional*) secara subkutan dengan menggunakan kanula 20-gauge sepanjang 15 cm dengan ujung bulat non-traumatik. Insersi dilakukan melalui



**Gambar 1.** Gambaran klinis pasien wanita berusia 40 tahun sebelum dan 3 bulan setelah prosedur tarik benang menggunakan benang *cog* PLLA/PCL/HA



dua *entry point* (area zigomatikus dan pre-aurikular) menggunakan jarum 18-gauge. Pada setiap titik masuk, dilakukan insersi dua benang PLLA/PCL/HA, dengan total empat benang untuk setiap sisi wajah (tampak pada gambar 1 dan 2). Paska tindakan diberikan analgetik, antibiotik spektrum luas, dan antibiotik topikal selama 5 hari.

**Hasil:** tindak lanjut (*follow-up*) dilakukan setelah tiga bulan.

**Pasien 1:** Pengangkatan (*lifting*) jaringan lunak di area tengah wajah, kedalaman lipatan nasolabial berkurang, garis rahang menjadi lebih tegas, wajah tampak lebih *V-shaped*, skar atrofi berkurang, pori-pori mengecil, dan tampilan kulit lebih halus dan lembap (*Ezure scoring scale* 1-2 poin = pengenduran kulit minimal hingga ringan).

**Pasien 2:** Pengangkatan jaringan lunak di area tengah dan bawah wajah, kepadatan kulit meningkat sehingga kehilangan jaringan subkutan di pipi membaik, lipatan nasolabial berkurang, garis rahang menjadi lebih tegas, skar atrofi berkurang, kerutan berkurang, garis *marionette* berkurang, dan tekstur kulit tampak lebih halus dan lembap (*Ezure scoring scale* 3 poin = pengenduran sedang).

## DISKUSI

Tarik benang merupakan suatu prosedur estetik invasif minimal yang aman dan efektif untuk peremajaan kulit wajah, terutama pada kekenduran (*sagging*) kulit wajah.<sup>4</sup> Penggunaan benang *bioabsorbable* hanya membutuhkan insisi kecil menggunakan jarum dan insersi benang dengan kanula non-traumatik sehingga waktu penyembuhan lebih singkat (hanya beberapa hari saja) dan memiliki risiko komplikasi seperti skar yang rendah.<sup>4,5</sup> Efek pengangkatan kulit langsung terjadi karena efek mekanik dari *barbs* atau *cog* benang yang menarik dan menyokong jaringan yang mengalami

pengenduran.<sup>3</sup>

Saat ini, penggunaan benang PLLA/PCL lebih diminati dibandingkan jenis benang-benang lainnya. Hal ini dikarenakan durasi benang PLLA/PCL diabsorpsi lebih lambat (18-24 bulan) dibandingkan benang PDO (4-8 bulan), PLLA (6-10 bulan), dan PCL (12-18 bulan).<sup>4,5</sup> Di jaringan, PLLA/PCL akan dipecah menjadi asam polilaktat dan polikaprolakton dan dihidrolisis menjadi asam laktat dan asam 6-hidroksikaproat. Produk degradasi ini akan diserap melalui jalur metabolisme spesifik dengan reaktivitas jaringan yang rendah. Proses degradasi ini membutuhkan waktu sekitar 9 hingga 12 bulan sehingga memberikan waktu yang cukup untuk regenerasi jaringan dan mempertahankan efek pengangkatan kulit.<sup>3</sup> Degradasi PLLA/PCL yang lambat dan bertahap juga menyebabkan induksi kuat neokolagenesis dan memberikan efek biostimulasi yang tahan lama.<sup>4</sup>

Inovasi baru benang PLLA/PCL/HA pada penanganan proses penuaan wajah telah banyak menarik perhatian. Telah diketahui bahwa HA bekerja sebagai antioksidan, pelembap, dan biomaterial untuk penyembuhan luka.<sup>4</sup> Penambahan HA pada benang PLLA/PCL memberikan efek tambahan. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa benang PLLA/PCL yang ditambah 1% HA memiliki efek peremajaan yang lebih nyata sejak tahap awal implantasi benang dibandingkan PLLA/PCL, terutama dalam merangsang kolagenesis dan pembentukan serat elastin.<sup>6</sup> Penelitian dengan metode *split-face* melaporkan bahwa sisi wajah yang dilakukan implantasi PLLA/PCL/HA secara signifikan memiliki *downtime* yang lebih singkat (rasa nyeri, bengkak, dan terbakar lebih rendah), efek peremajaan yang lebih cepat, perbaikan kerutan yang lebih nyata, dan memberikan kepuasan pasien yang lebih baik dibandingkan sisi PLLA/PCL.<sup>4</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa penilaian kepuasan pasien dengan menggunakan *the global aesthetic improvement scale* secara signifikan lebih



**Gambar 2.** Gambaran klinis pasien pria berusia 48 tahun sebelum dan 3 bulan setelah prosedur tarik benang menggunakan benang cog PLLA/PCL/HA

besar terhadap waktu pemulihan, peningkatan kualitas kulit, efek pengangkatan, dan perubahan volumetrik pada sisi wajah yang diimplantasikan benang PLLA/PCL/HA dibandingkan PLLA/PCL.<sup>1</sup> Adapun penelitian serupa juga melaporkan bahwa benang PLLA/PCL/HA memberikan hasil klinis yang lebih baik terhadap perbaikan kerutan mikro kulit dibandingkan dengan PLLA/PCL.<sup>7</sup> Pada kedua laporan kasus diatas, perbaikan tampilan klinis tidak hanya pada perubahan rerata skoring skala penilaian fotografik Ezure, tetapi juga pada perbaikan tekstur kulit, kerutan, skar, dan perubahan volumetrik wajah yang tampak secara nyata.

Kami menggunakan skala penilaian fotografik dari Ezure dkk. dalam menilai pengenduran kulit wajah sepertiga tengah dan bawah karena penilaiannya mudah dan aplikatif. Skala penilaian fotografik Ezure meliputi tiga area dari satu sisi wajah, yaitu pipi bagian atas, pipi

bagian bawah, dan pipi lateral, dengan skoring 0 sampai 5. Nilai rerata skoring diklasifikasikan sebagai tidak ada pengenduran (0), pengenduran minimal (1), pengenduran ringan (2), pengenduran sedang (3), pengenduran berat (4), dan pengenduran yang sangat berat (5).<sup>8</sup>

## KESIMPULAN

Dilaporkan dua kasus penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah yang dilakukan prosedur tanam benang menggunakan benang PLLA/PCL/HA. Benang PLLA/PCL generasi baru yang diperkaya HA tidak hanya memberikan efek pengangkatan yang lebih bertahan lama, tetapi juga efek peremajaan kulit yang lebih baik dalam perbaikan tekstur, kerutan, dan skar, serta perubahan volumetrik wajah yang lebih baik sehingga efektif dalam penanganan penuaan wajah sepertiga tengah dan bawah.

## DAFTAR PUSTAKA

- Jendrysik B, Kadjaia A, Sulamanidze G. Comparison of the Influence of New Generation Threads P(LA/ CL) HA And P(LA/CL) on Convalescence and Clinical Effects in Patients Undergoing Minimally Invasive Anti-Aging Treatments. *Clin Dermatol Open Access J.* 2020;5(1):000204.
- Halepas S, Chen XJ, Ferneini EM. Thread-Lift Sutures: Anatomy, Technique, and Review of Current Literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(5):813–20.
- Wong V. The science of absorbable poly(L-lactide-co-caprolactone) threads for soft tissue repositioning of the face: an evidence-based evaluation of their physical properties and clinical application. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:45–54.
- Irina P, Albina K. Single-Blind Comparative Study of the Aesthetic Outcome of Armouring Procedures with PLLA/PCL- and HA-Enriched Absorbable Threads. *Trichol Cosmet.* 2018;3(1):15–20.
- Cho SW, Shin BH, Heo CY, Shim JH. Efficacy study of the new polycaprolactone thread compared with other commercialized threads in a murine model. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(9):2743–9.
- Nikishin D, Sulamanidze G, Kajaia A. Effectiveness of using Poly Lactide and Caprolactone Acid with Hyaluronic Acid Material. *Advances in Plastic & Reconstructive Surgery.* 2019;3(2):274–84.
- Diaspro A, Kadjaya A. Hyaluronic acid threads for skin improvement. *Prime.* 2020;10(5):2–6.
- Ezure T, Hosoi J, Amano S, Tsuchiya T. Sagging of the cheek is related to skin elasticity, fat mass and mimetic muscle function. *Skin Res Technol.* 2009;15(3):299–305.



### SKRINING PADA KANKER KULIT

*Inadia Putri Chairista<sup>1\*</sup>, Larisa Paramitha<sup>1</sup>, Adhimukti T Sampurna<sup>1</sup>,  
RR Inge Ade Krisanti<sup>1</sup>, Danang T Wahyudi<sup>2</sup>, Aida SD Hoemardani<sup>2</sup>, Yufanti Sujudi<sup>3</sup>, Lili Legiawati<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi,  
FK Universitas Indonesia/ RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

*<sup>2</sup>Satuan Medis Fungsional Kulit dan Kelamin,*

*Pusat Kanker Nasional, Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta*

*<sup>3</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, Rumah Sakit Fatmawati, Jakarta*

#### **ABSTRAK**

*Tingginya insiden, prevalensi, morbiditas, dan mortalitas kanker kulit telah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Skrining kanker kulit dilakukan sebagai salah satu upaya dalam mengurangi beban kanker kulit yang ditimbulkan. Skrining kanker kulit meliputi total body skin examination yang bersifat non-invasif, mudah, cepat, dan hemat biaya bila dibandingkan dengan skrining untuk kanker lainnya. Akan tetapi, efektivitas skrining kanker kulit pada tingkat populasi masih diperdebatkan. Tenaga kesehatan, khususnya dokter spesialis kulit berperan penting dalam pelayanan skrining kanker kulit. Pengetahuan lebih lanjut mengenai skrining kanker kulit, rekomendasi, dan berbagai teknik pendekatan diagnostik sangat diperlukan untuk memajukan program skrining kanker kulit.*

*Kata kunci : kanker kulit, populasi, pemberi layanan, skrining, teknik.*

### SKIN CANCER SCREENING

#### **ABSTRACT**

*The ever-increasing incidence, prevalence, morbidity, and mortality of skin cancer has become a major health problem worldwide. It is imperative that skin cancer screening program need to be constructed to minimize the skin cancer burden. Skin cancer screening includes a total body skin examination which is non-invasive, easy, fast, and cost-effective compared to screening for other cancers. However, the effectiveness of skin cancer screening programmes at the population level is debatable. Health-care providers, especially dermatologists, have an important role to provide skin cancer screening. Further knowledge about skin cancer screening, recommendations, and various diagnostic approach techniques are needed to improve skin cancer screening programs.*

*Keywords: population, providers, skin cancer, screening, technique*

---

#### **Korespondensi:**

Jalan Pangeran Diponegoro No.71  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Senen, Jakarta Pusat, 10430  
Tel: +622131935383/ +6287788199016  
E-mail: inadiaputri@gmail.com

## PENDAHULUAN

Kanker kulit merupakan salah satu jenis keganasan yang paling sering ditemukan.<sup>1,2</sup> Beban penyakit kanker kulit di dunia semakin meningkat sejalan dengan banyaknya jumlah kasus baru dan kematian yang dilaporkan. Studi analisis *Global Burden of Disease Study* terkait kanker kulit tahun 2019 melaporkan sebanyak 4 juta kasus karsinoma sel basal (KSB), 2,4 juta kasus karsinoma sel skuamosa (KSS), dan 0,3 juta kasus kanker kulit melanoma secara global. Kanker kulit melanoma menyebabkan sekitar 62,8 ribu kematian dan KSS menyebabkan sekitar 56,1 ribu kematian. Walaupun secara geografis jumlah temuan kasus kanker kulit setiap negara bervariasi, terdapat peningkatan sejak tahun 1990 sampai dengan 2019 pada beberapa wilayah, contohnya di Asia dan Afrika Sub-Sahara.<sup>2</sup>

Tingginya angka morbiditas dan mortalitas dari kanker kulit telah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Morbiditas dan mortalitas kanker kulit yang tinggi selanjutnya berdampak pada beban ekonomi yang besar terkait biaya terapi yang dihabiskan. Berbagai upaya dilakukan dengan harapan dapat mengurangi beban kanker kulit, salah satunya adalah dengan melakukan skrining dan deteksi dini kanker kulit.<sup>3</sup> Tinjauan pustaka ini selanjutnya akan membahas mengenai skrining kanker kulit dan berbagai teknik yang dapat dilakukan dalam skrining kanker kulit.

## SKRINING KANKER KULIT

Skrining kanker kulit dilakukan dengan cara inspeksi kulit atau *total body skin examination* (TBSE). TBSE merupakan metode pemeriksaan yang non-invasif, mudah, cepat, dan hemat biaya bila dibandingkan dengan skrining untuk kanker lainnya. TBSE melibatkan inspeksi seluruh permukaan kulit, termasuk kulit kepala, rambut, kuku, mukosa mulut, mata, genitalia, dan anus. Sebagian besar pemeriksaan ini dapat dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan fisis menyeluruh ketika pasien membuka pakaian saat evaluasi sistem organ lain (misalnya jantung, gastrointestinal, muskuloskeletal, dan paru-paru).<sup>3,4</sup>

Studi lain berupa tinjauan sistematis Cochrane tahun 2019, menyimpulkan bahwa skrining kanker kulit melanoma pada tingkat populasi dewasa tidak didukung oleh bukti kuat dari studi uji acak terkontrol. Studi yang tersedia saat ini tidak memberikan informasi mengenai efektivitas skrining pada total kematian, *overdiagnosis* dari tindakan skrining, kualitas hidup peserta, jumlah kematian akibat kanker, serta angka positif dan negatif palsu dari pemeriksaan skrining.<sup>5</sup> Begitu pula pada kanker kulit nonmelanoma, belum ada studi uji acak terkontrol yang melaporkan skrining rutin dapat menurunkan angka

morbiditas dan kecacatan akibat kanker.<sup>6</sup> Berdasarkan hal tersebut, implementasi skrining semua jenis kanker kulit secara rutin pada tingkat populasi umum hingga saat ini masih memerlukan penelitian studi uji acak terkontrol lain yang lebih kuat.

## REKOMENDASI

Meskipun efektivitas dari skrining kanker kulit pada tingkat populasi belum dapat dibuktikan, skrining kanker kulit dengan TBSE dipercaya dapat mengidentifikasi melanoma pada stadium awal dan kanker kulit invasif lainnya sebelum berkembang lebih lanjut dan mengancam jiwa.<sup>3,7</sup> Saat ini, rekomendasi untuk tindakan skrining kanker kulit sangat bervariasi dan didasarkan pada "*expert opinion*". Berbagai organisasi kesehatan di Amerika Serikat telah mengeluarkan pernyataan dan rekomendasi mengenai skrining kanker kulit melanoma dan nonmelanoma (Tabel 1). Demikian pula, beberapa organisasi di negara lain misalnya Australia, Selandia Baru, Inggris, dan Belanda mengeluarkan rekomendasi skrining kanker kulit melanoma pada populasi berisiko (Tabel 2).<sup>3</sup>

Sebuah studi oleh *Future Science Group* dari Amerika Serikat, mengusulkan pedoman skrining berbasis bukti dengan mengidentifikasi pasien yang termasuk dalam kategori berisiko. Sejalan dengan rekomendasi oleh USPSTF, tujuan utama dalam mengembangkan rekomendasi skrining kanker kulit adalah identifikasi rentang usia target (berdasarkan insiden dan mortalitas) dan identifikasi kelompok individu berisiko tinggi (berdasarkan *relative risk* dan *odds ratio*) yang paling diuntungkan dari skrining kanker kulit.<sup>3</sup>

## PEMBERI LAYANAN SKRINING KANKER KULIT

Pemeriksaan skrining kanker kulit saat ini mengutamakan dokter spesialis kulit dan dokter lainnya, terutama dokter layanan primer, sebagai pemberi layanan. Dokter spesialis kulit dilaporkan lebih unggul dalam deteksi dan diagnosis kanker kulit, namun jumlah dokter spesialis kulit terbatas sehingga tidak dapat diharapkan untuk skrining kanker kulit pada seluruh populasi.<sup>8</sup> Keterbatasan waktu, adanya komorbiditas, dan rasa malu pasien dilaporkan menjadi hambatan utama dalam melakukan skrining kanker kulit menyeluruh pada pasien. Keterampilan dalam pemeriksaan dan diagnosis kanker kulit merupakan salah satu faktor pendukung pelaksanaan skrining kanker kulit.<sup>9</sup>

Salah satu strategi yang dapat dilakukan untuk meningkatkan frekuensi skrining kanker kulit adalah dengan melalui pendidikan dan/atau lebih banyak pelatihan terkait bidang dermatologis selama sekolah

**Tabel 1.** Perbandingan rekomendasi dan pedoman skrining kanker kulit melanoma dan nonmelanoma dari berbagai organisasi di Amerika Serikat

Organisasi, Tahun	Rekomendasi Skrining
<i>US Preventive Services Task Force, 2016</i>	Saat ini tidak cukup bukti untuk menilai manfaat dan bahaya dari pemeriksaan rutin oleh dokter untuk skrining kanker kulit pada usia dewasa.
<i>American Academy of Family Physicians, 2016</i>	Saat ini tidak cukup bukti untuk menilai manfaat dan bahaya dari pemeriksaan rutin oleh dokter untuk skrining kanker kulit pada usia dewasa.
<i>American Academy of Dermatologists, 2018</i>	Mendorong seluruh masyarakat secara rutin melakukan pemeriksaan kulit sendiri. Jika terdeteksi lesi yang tidak biasa, atau lesi yang berubah bentuk, gatal atau berdarah, direkomendasikan untuk evaluasi oleh dokter spesialis kulit board-certified. Merekomendasikan orang dengan riwayat kanker kulit atau peningkatan risiko kanker kulit mendiskusikan skrining rutin dengan dokter.
<i>American Cancer Society, 2020</i>	Pemeriksaan diri sendiri meliputi seluruh bagian tubuh, sebaiknya dilakukan 1 bulan sekali. Jika ditemukan lesi yang mencurigakan atau lesi baru yang berubah ukuran, bentuk, atau warna harus segera diperiksa oleh dokter. Orang dengan risiko tinggi kanker kulit direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan kulit rutin dengan dokter.

\*Dengan modifikasi dari kepustakaan No. 13

**Tabel 2.** Perbandingan pedoman skrining kanker kulit melanoma dengan *total body skin examination* dari berbagai negara

Organisasi, Tahun	Populasi	Frekuensi
<i>Cancer Council Australia dan Australasian College of Dermatologists, 2014</i>	Pasien 'high-risk': <ul style="list-style-type: none"> <li>Berkulit putih, mata terang, rambut terang atau merah</li> <li>Kecenderungan terbakar</li> <li><i>Freckles</i></li> <li>Peningkatan jumlah nevus displastik</li> <li>Imunosupresi</li> <li>Riwayat melanoma pada kerabat tingkat pertama</li> <li>Riwayat kanker kulit melanoma atau nonmelanoma</li> </ul>	Setiap 6 bulan
<i>National Health and Medical Research Council (Cancer Council Australia dan The New Zealand Ministry of Health), 2008</i>	Pasien 'high-risk': <ul style="list-style-type: none"> <li>Warna kulit/ rambut</li> <li>Sensitivitas terhadap matahari</li> <li>Jumlah nevus (<i>common</i> dan atipikal)</li> <li>Kerusakan kulit aktinik kronis</li> <li>Riwayat keluarga melanoma</li> <li>Riwayat penyakit melanoma atau kanker kulit nonmelanoma</li> <li>Usia dan jenis kelamin</li> </ul>	Setiap 6 bulan
<i>British Association of Dermatologists, 2010</i>	Pasien 'moderately increased risk': <ul style="list-style-type: none"> <li>Nevus atipikal</li> <li>Nevus dalam jumlah banyak</li> <li>Riwayat melanoma</li> </ul>	Interval tidak ditentukan – rujuk ke dokter spesialis kulit
	Pasien 'greatly increased risk': <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Giant congenital nevus</i></li> </ul>	Interval tidak ditentukan – pantau seumur hidup oleh dokter spesialis kulit
	Riwayat melanoma pada $\geq 3$ anggota keluarga atau riwayat kanker pankreas	Interval tidak ditentukan – rujuk ke dokter spesialis kulit
<i>Dutch Working Group on Melanoma, 2012</i>	Pasien 'at risk': <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 5</math> nevus atipikal</li> <li><math>\geq 100</math> nevus biasa</li> </ul>	Setiap tahun
	Memiliki kerabat tingkat pertama dengan familial melanoma/ sindrom <i>Familial Atypical Multiple Mole Melanoma</i> atau mutasi CDKN2A	1-2 kali per tahun (mulai dari usia 12 tahun)
	Memiliki kerabat tingkat dua dengan mutasi CDKN2A	1-2 kali per tahun (mulai dari usia 20 tahun)

\*Dengan modifikasi dari kepustakaan No. 13

kedokteran dan menawarkan pendidikan yang berkelanjutan.<sup>9</sup>

Tenaga kesehatan lainnya, yaitu perawat, juga diharapkan dapat membantu dalam melakukan triase dan identifikasi lesi kulit yang mencurigakan. Studi pendahuluan melibatkan 5 orang perawat yang diberikan pelatihan mengenai skrining kanker kulit, menunjukkan sensitivitas perawat dalam deteksi lesi kanker kulit berkisar antara 50% hingga 100% dengan spesifisitas 99% hingga 100%.<sup>10</sup> Keterbatasan waktu, kurangnya pelatihan, dan kurangnya rasa percaya diri disebut sebagai hambatan perawat dalam melakukan skrining kanker kulit.<sup>11</sup>

*Self-skin examination* (SSE) atau pemeriksaan kulit sendiri, adalah teknik memberdayakan pasien untuk berperan aktif dalam mengenali lesi kulit yang mencurigakan. Sebuah studi melaporkan sensitivitas SSE berkisar antara 25% hingga 93% dan spesifisitas berkisar antara 83% hingga 97%.<sup>12</sup> Studi lain dengan kasus kontrol (423 pasien melanoma dan 678 kontrol) menyimpulkan bahwa individu yang melakukan SSE dua kali lebih mungkin untuk mendeteksi melanoma dibandingkan individu yang tidak melakukan SSE.<sup>13</sup> Meskipun efektivitas SSE masih diperdebatkan, pemeriksaan ini gratis, non-invasif, dan tidak membahayakan pasien.<sup>14</sup>

## BERBAGAI TEKNIK SKRINING KANKER KULIT

### Kriteria klinis

Sebelum tahun 1980, diagnosis melanoma sering dibuat berdasarkan tampilan makroskopik adanya ulkus dan perdarahan.<sup>15</sup> Gambaran tersebut lebih sering ditemukan pada melanoma stadium lanjut, sehingga dibutuhkan kriteria klinis lain yang dapat mengenali melanoma lebih dini.<sup>16</sup> Pada tahun 1985, dokter spesialis kulit dari New York mengusulkan akronim kriteria klinis "ABCD" yang mencakup asimetris, *border*/tepi yang ireguler, *color*/warna yang bervariasi, dan diameter lebih dari 6 mm. Kriteria klinis ini dibuat untuk membantu membedakan melanoma stadium awal dengan lesi kulit berpigmen jinak. Kriteria klinis lain, misalnya ulkus dan elevasi, tidak dimasukkan karena menunjukkan stadium penyakit yang lebih lanjut.<sup>17</sup> Pada tahun 2004, parameter kelima yaitu *evolving*/evolusi lesi (termasuk ukuran, bentuk, atau warna) ditambahkan dalam akronim, menjadikannya kriteria klinis "ABCDE" (lampiran 2).<sup>18,14</sup>

Berbagai studi telah melaporkan penggunaan kriteria klinis "ABCDE" sebagai alat bantu deteksi melanoma dengan hasil sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi. Sebuah studi melaporkan sensitivitas kriteria klinis "ABCDE" ketika digunakan secara individual masing-masing adalah 57%, 57%, 65%, 90%, dan 84%. Spesifisitas kriteria klinis "ABCDE" untuk diagnosis

melanoma dibandingkan tumor berpigmen lainnya masing-masing adalah 72%, 71%, 59%, 63%, dan 90%. Hasil sensitivitas dan spesifisitas ditemukannya 2 kriteria klinis adalah 89,3% dan 65,3%, sedangkan untuk 3 kriteria klinis adalah 65,5% dan 81%.<sup>19</sup> Pengalaman petugas kesehatan dalam menggunakan kriteria klinis "ABCDE" juga dilaporkan dapat memengaruhi ketepatan diagnosis.<sup>20</sup>

Selain kriteria klinis "ABCDE", teknik diagnostik klinis lainnya telah dikembangkan untuk meningkatkan deteksi dini melanoma. *The Revised Glasgow Seven-point Checklist* mencakup tiga kriteria mayor (perubahan ukuran/lesi baru, perubahan bentuk, perubahan warna) dan empat kriteria minor (inflamasi, gatal, diameter >7 mm, *oozing*/krusta) (lampiran 3).<sup>14</sup> Adanya salah satu kriteria mayor merupakan indikasi untuk merujuk pasien dan tambahan kriteria minor memperkuat kebutuhan untuk rujukan. Sebuah studi yang mengevaluasi sensitivitas dan spesifisitas dari *the Revised Glasgow Seven-Point Checklist*, menemukan sensitivitas 100% dan spesifisitas 37% untuk 165 lesi yang dievaluasi.<sup>21</sup> Meskipun demikian, kriteria ini lebih jarang dipakai dibandingkan kriteria klinis "ABCDE" karena penggunaannya yang lebih kompleks.

*The "Ugly Duckling Sign"* merupakan tanda klinis lain yang sering digunakan dalam mengenali—lesi mencurigakan untuk melanoma. Jika ditemukan lesi kulit berpigmen yang bentuknya berbeda dari yang lain, harus dianggap mencurigakan meskipun tidak memenuhi kriteria klinis "ABCDE" dan *the Revised Glasgow Seven-point Checklist*.<sup>14</sup> Kriteria klinis "ABCDE" dan *the "Ugly Duckling Sign"* sering digunakan bersamaan karena saling melengkapi, sehingga terdapat literatur yang mengusulkan penggabungan keduanya. Penambahan *funny looking*/terlihat aneh merupakan cara untuk menggabungkan *the "Ugly Duckling Sign"* ke dalam akronim sehingga menjadi "ABCDEF".<sup>22</sup> Hingga saat ini, belum ada studi yang menilai sensitivitas dan spesifisitas penggunaan kriteria klinis pada kanker kulit nonmelanoma.

### Dermoskopi

Dermoskopi telah terbukti dapat meningkatkan sensitivitas deteksi kanker kulit dan mengurangi jumlah tindakan biopsi pada lesi jinak kulit yang didiagnosis banding dengan keganasan. Tiga studi meta-analisis menunjukkan bahwa dermoskopi dapat meningkatkan akurasi diagnostik melanoma dibandingkan dengan pemeriksaan kasat mata. Selain itu, berbagai studi juga mendukung dermoskopi sebagai alat bantu deteksi kanker kulit nonmelanoma contohnya KSB, KSS, dan keratosis aktinik.<sup>23</sup>



Meskipun sudah banyak tenaga kesehatan (dokter spesialis kulit, dokter residen kulit, dokter umum) yang menggunakan dermoskopi dalam praktik sehari-hari, masih ditemukan berbagai hambatan yang signifikan dalam menentukan diagnosis. Kurangnya pelatihan disebut sebagai hambatan utama.<sup>24</sup> Hal ini menyebabkan beberapa penulis menyarankan dermoskopi penggunaannya sebagai alat triase ketika dilakukan oleh tenaga kesehatan yang tidak ahli. Triase dalam evaluasi lesi kulit bertujuan untuk menentukan suatu lesi dicurigai keganasan, memerlukan tindakan biopsi atau rujukan ke dokter spesialis kulit. Diagnosis yang spesifik tidak diperlukan.<sup>25</sup>

Dengan menggunakan algoritma triase, identifikasi lesi yang tidak spesifik menjadi lebih mudah dengan menggunakan kriteria dermoskopik yang terbatas. Contoh algoritma yang sudah diuji validitasnya adalah *Three-Point Checklist* (asimetris, *atypical network*, *blue-white color*) (lampiran 4) dan *the AC Rule* (*asymmetry*, *color variation*) (lampiran 5).<sup>26,27</sup> Namun keterbatasan dari kedua algoritma ini adalah penggunaannya dirancang untuk kanker kulit berpigmen. *Triage Amalgamated Dermoscopic Algorithm* (TADA) merupakan sebuah algoritma baru yang diusulkan untuk identifikasi kanker kulit berpigmen dan tidak berpigmen (lampiran 6). TADA menggunakan kombinasi kriteria dari algoritma yang sudah ada sebelumnya.<sup>23,28</sup> Sebuah studi observasional tahun 2017, melaporkan sensitivitas dan spesifisitas TADA untuk seluruh kanker kulit masing-masing adalah 94,6% dan 72,5%. Studi tersebut juga menunjukkan TADA memiliki potensi untuk meningkatkan skrining dan deteksi kanker kulit pada individu dengan kemampuan dermoskopi yang terbatas.<sup>25</sup>

## Teledermatologi

Teledermatologi adalah metode konsultasi menggunakan telekomunikasi dalam mengirimkan informasi medis kepada dokter spesialis kulit untuk evaluasi jarak jauh. Informasi medis dapat terdiri dari riwayat klinis, foto lesi kulit, dan/atau gambar dermoskopi lesi kulit. Jenis konsultasi menggunakan teledermatologi meliputi *live interactive* dan *store-and-forward*. Konsultasi *live interactive* artinya pasien dan dokter dapat berinteraksi satu sama lain di waktu yang sama. Konsultasi *store-and-forward* terjadi ketika informasi medis pasien disimpan dahulu dan diperiksa pada waktu yang berbeda. Jenis yang paling umum dipakai dalam teledermatologi adalah konsultasi *store-and-forward*.<sup>29</sup>

Hasil pemeriksaan teledermatologi dilaporkan memiliki kesesuaian dengan diagnosis saat konsultasi *face-to-face* (tatap muka) pada lesi kulit berpigmen.<sup>30</sup>

Sebuah tinjauan sistematis, mencoba menilai akurasi diagnostik konsultasi teledermatologi dibandingkan dengan tatap muka dalam deteksi melanoma, KSB, dan KSS usia dewasa oleh dokter spesialis kulit. Studi tersebut menyimpulkan bahwa teledermatologi memiliki akurasi yang baik dalam identifikasi sebagian besar lesi kanker kulit.<sup>31</sup>

## Artificial intelligence (AI)-supported systems

Penggunaan *AI-supported systems* untuk evaluasi lesi kulit saat ini menjadi perhatian media awam maupun medis. AI merupakan cabang ilmu komputer yang berhubungan dengan pengambilan keputusan secara otomatis. AI menggunakan teknik *machine learning* (ML) yang melibatkan model statistik dan algoritma. ML secara progresif dapat belajar dari data untuk memprediksi karakteristik sampel baru dan melakukan tugas yang diminta. Keuntungan menggunakan AI yang diharapkan dalam sistem kesehatan adalah mesin dapat belajar dari kumpulan data yang sangat besar dalam waktu yang relatif singkat dan langsung menerapkan data tersebut tanpa kelelahan atau *intraobserver replication error*. Dalam bidang dermatologi, pengembangan AI untuk memfasilitasi pengambilan keputusan terkait kanker kulit menjadi fokus utama.<sup>32,33</sup>

Sebuah studi eksperimental yang dilakukan di Jepang, menggunakan *deep convolutional neural network* (DCNN) dibandingkan dengan dokter spesialis kulit dalam menilai gambar klinis pasien tumor kulit jinak dan ganas. Studi ini menunjukkan akurasi klasifikasi oleh DCNN yang dilatih adalah 76,5%. DCNN mendapatkan hasil sensitivitas 96,3% (dalam klasifikasi tumor ganas sebagai tumor ganas) dan spesifisitas 89,5% (dalam klasifikasi tumor jinak sebagai tumor jinak). DCNN juga dilaporkan mencapai akurasi diagnostik yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan dokter spesialis kulit ( $92,4\% \pm 2,1\%$ ).<sup>34</sup> Hal ini menunjukkan bahwa AI memiliki peran penting dalam membantu dokter dalam praktik klinis.<sup>35</sup>

## Total body photography

*Total body photography* (TBP) merupakan suatu perangkat yang sering dipakai untuk membandingkan lesi kulit berpigmen dari waktu ke waktu. Metode ini menggunakan foto dengan kualitas tinggi terstandar dalam mendokumentasikan bentuk dan lokasi lesi seluruh tubuh. Foto dermoskopi berkualitas tinggi juga dapat diambil dari lesi tunggal yang ingin diikuti perkembangannya.<sup>36</sup> Kedua fitur ini termasuk dalam *two-step algorithm of digital follow-up* (DFU) yang bermanfaat dalam mendeteksi lesi kulit yang mencurigakan. Pada setiap kunjungan, berbagai foto tersebut akan dibandingkan untuk identifikasi lesi baru



dan/atau mengenali perubahan pada lesi yang telah didokumentasikan sebelumnya. Hingga saat ini, belum ada literatur yang memberikan rekomendasi yang jelas mengenai interval DFU. Beberapa literatur menyarankan pemeriksaan setiap 3 bulan pada pasien dengan lesi tunggal yang mencurigakan dan setiap 6-12 bulan pada pasien dengan nevus multipel.<sup>37</sup>

*Total body photography* tradisional bergantung pada foto fisik yang dibawa pasien setiap kunjungan atau disimpan oleh dokter dalam catatan rekam medis. Saat ini *computerized imaging system* memungkinkan perbandingan gambar digital resolusi tinggi disimpan secara berurutan, contohnya FotoFinder (FotoFinder Systems Inc, Columbia, MD, USA), MoleMap CD (DigitalDerm Inc, Columbia, SC, USA), Smartscope (MidCon Distribution Inc, Overland Park, KS, USA), DermSpectra (DermSpectra, Tuscon, AZ, USA), DermaTrak Skin Imaging Centers (Canfield Scientific, Fairfield, NJ, USA), Melanoscan (Melanoscan Inc, Stamford, CT, USA), dan MoleMax (Derma Medical Systems, Wina, Austria).<sup>36</sup> Sebuah studi observasional menggunakan FotoFinder di Austria, melaporkan *two-step algorithm* efektif dalam mendeteksi melanoma stadium awal pada pasien berisiko tinggi.<sup>37</sup> Hasil tersebut sejalan dengan tinjauan sistematis tahun 2021 yang menyatakan penggunaan TBP sebagai alat bantu skrining dapat meningkatkan deteksi dini melanoma pada populasi berisiko tinggi.<sup>38</sup> Namun, penggunaan perangkat ini sebagai skrining rutin pada tingkat populasi masih dibatasi oleh kendala biaya dan logistik (alat, operator, dan waktu).<sup>39</sup>

## Lain-lain

Berbagai tes non-invasif dan teknologi diagnostik telah dikembangkan untuk membantu diagnosis kanker kulit, contohnya *Spectrophotometric Intracutaneous Analysis (SIAscopy)/MoleMate system, high frequency ultrasonography, optical coherence tomography, dan reflectance confocal microscopy*. Alat-alat tersebut sudah dievaluasi penggunaannya dalam studi uji acak terkontrol dan tinjauan sistematis. Namun, hasil studi menunjukkan kurangnya data untuk menilai akurasi diagnosis di tingkat layanan kesehatan baik primer atau dokter spesialis. Oleh karena itu, saat ini penggunaannya belum dapat direkomendasikan secara luas.<sup>40-43</sup>

## PENUTUP

Skrining kanker kulit dilakukan sebagai salah satu upaya dalam mengurangi beban penyakit yang timbul akibat tingginya morbiditas dan mortalitas kanker kulit. Kenyataannya skrining kanker kulit tidak rutin dikerjakan dalam praktik sehari-hari. Hal ini mungkin disebabkan karena belum adanya konsensus yang dapat mendukung program skrining pada tingkat populasi. Saat ini, rekomendasi yang beredar sangat bervariasi dan berdasarkan "*expert opinion*" berbagai organisasi kesehatan di dunia. Rekomendasi tersebut lebih banyak ditujukan pada populasi kulit putih/Kaukasia dan deteksi dini melanoma. Penelitian lebih lanjut terkait skrining pada populasi kulit berwarna dan kanker kulit nonmelanoma diharapkan sehingga program skrining kanker kulit dapat diterapkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
2. Zhang W, Zeng W, Jiang A, He Z, Shen X, Dong X, et al. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Med*. 2021;10(14):4905-22.
3. Johnson MM, Leachman SA, Aspinwall LG, Cranmer LD, Curiel-Lewandrowski C, Sondak VK, et al. Skin cancer screening: Recommendations for data-driven screening guidelines and a review of the US Preventive Services Task Force controversy. *Melanoma Manag*. 2017;4(1):13-37.
4. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield III FC, Wolf LL, Gilchrist BA, et al. Visual screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol*. 2007;143(1):21-8.
5. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6).
6. Helfand M, Mahon SM, Eden KB, Frame PS, Orleans CT. Screening for skin cancer. *Am J Prev Med*. 2001;20(3):47-58.
7. Leachman S, Cassidy P, Chen S, Curiel C, Geller A, Gareau D, et al. Methods of melanoma detection. *Cancer Treat Res*. 2016;167:51-105.
8. Linden KG. Screening and early detection of skin cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004;6(6):491-6.
9. Oliveria SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA, Halpern AC. Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists. *Arch Dermatol*. 2011;147(1):39.
10. Oliveria SA, Nehal KS, Christos PJ, Sharma N, Tromberg JS, Halpern AC. Using nurse practitioners for skin cancer screening: A pilot study. *Am J Prev Med*. 2001 Oct;21(3):214-7.
11. Loescher LJ, Stratton D, Slebodnik M, Goodman H. Systematic review of advanced practice nurses' skin cancer detection knowledge and attitudes, clinical skin examination, lesion detection, and training. *J Am Assoc Nurse Pract*.

- 2018;30(1):43–58.
12. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49(2):126–34.
  13. Titus LJ, Clough-Gorr K, Mackenzie TA, Perry A, Spencer SK, Weiss J, et al. Recent skin self-examination and doctor visits in relation to melanoma risk and tumour depth. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):571–6.
  14. Glazer AM, Rigel DS, Winkelmann RR, Farberg AS. Clinical diagnosis of skin cancer: Enhancing inspection and early recognition. *Dermatol Clin*. 2017;35(4):409–16.
  15. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):301–16.
  16. Wick MM, Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Kopf AW, Clark WH, et al. Clinical characteristics of early cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45(10):2684–6.
  17. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: The role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985;35(3):130–51.
  18. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771–6.
  19. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*. 1998;197(1):11–7.
  20. Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):717–23.
  21. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RAC. An evaluation of The Revised Seven-Point Checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1994;130(1):48–50.
  22. Daniel J, Elewski B. The ABCDEF Rule: Combining the “ABCDE Rule” and the “Ugly Duckling Sign” in an effort to improve patient self-screening examinations. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8:15.
  23. Wolner ZJ, Yélamos O, Liopyris K, Rogers T, Marchetti MA, Marghoob AA. Enhancing skin cancer diagnosis with dermoscopy. *Dermatol Clin*. 2017;35(4):417–37.
  24. Engasser HC, Warshaw EM. Dermatoscopy use by US dermatologists: A cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):412–419.e2.
  25. Rogers T, Marino M, Dusza SW, Bajaj S, Marchetti MA, Marghoob A. Triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA) for skin cancer screening. *Dermatol Pract Concept*. 2017 Apr;7(2):39–46.
  26. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-Point Checklist of dermoscopy. *Dermatology*. 2004;208(1):27–31.
  27. Luttrel MJ, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Soyer HP. The AC Rule for melanoma: A simpler tool for the wider community. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1233–4.
  28. Jaimes N, Marghoob AA. Triage amalgamated dermoscopic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1551–2.
  29. Walocko FM, Tejasvi T. Tele dermatology applications in skin cancer diagnosis. *Dermatol Clin*. 2017;35(4):559–63.
  30. Piccolo D, Smolle J, Argenziano G, Wolf IH, Braun R, Cerioni L, et al. Teledermoscopy - results of a multicentre study on 43 pigmented skin lesions. *J Telemed Telecare*. 2000 Jun;6(3):132–7.
  31. Chuchu N, Dinnes J, Takwoingi Y, Matin RN, Bayliss SE, Davenport C, et al. Tele dermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12).
  32. Wada M, Ge ZY, Gilmore SJ, Mar VJ. Use of artificial intelligence in skin cancer diagnosis and management. *Med J Aust*. 2020;213(6):256–259.e1.
  33. Das K, Cockerell CJ, Patil A, Pietkiewicz P, Giulini M, Grabbe S, et al. Machine learning and its application in skin cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24).
  34. Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y, Nakamura Y, Fujita R, Ishitsuka Y, et al. Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. *Br J Dermatol*. 2019;180(2):373–81.
  35. Tschandl P, Codella N, Akay BN, Argenziano G, Braun RP, Cabo H, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019/06/12. 2019 Jul;20(7):938–47.
  36. Higgins HW, Lee KC, Leffell DJ. Point of care cutaneous imaging technology in melanoma screening and mole mapping. *F1000Prime Rep*. 2014;6(May):1–7.
  37. Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R, Schmid-Zaludek K, Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(7):692–7.
  38. Hornung A, Steeb T, Wessely A, Brinker TJ, Breakell T, Erdmann M, et al. The value of total body photography for the early detection of melanoma: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1726.
  39. Dengel LT, Petroni GR, Judge J, Chen D, Acton ST, Schroen AT, et al. Total body photography for skin cancer screening. *Int J Dermatol*. 2015;54(11):1250–4.
  40. Walter FM, Morris HC, Humphrys E, Hall PN, Prevost AT, Burrows N, et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;345(7866):1–14.
  41. Dinnes J, Bamber J, Chuchu N, Bayliss SE, Takwoingi Y, Davenport C, et al. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12).
  42. Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Bayliss SE, Davenport C, et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12).
  43. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, Chuchu N, Bayliss SE, Patel L, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Dec;12(12):CD013190.

### DIAGNOSIS DAN Tata laksana TERKINI PITIRIASIS ROSEA

Keyko Putri Prayogo\*

RS Siloam Sentosa

#### ABSTRAK

Pityriasis rosea (PR) merupakan kelainan kulit jinak akut papuloskuamosa yang swasirna. Kejadian PR di seluruh dunia dilaporkan sebanyak 0,3 - 1,2%. Infeksi human herpes virus (HHV) 6, 7, dan beberapa obat diduga sebagai pencetus PR. Gejala klinis diawali lesi primer berupa herald patch, diikuti lesi sekunder berukuran lebih kecil yang tersebar pada garis Langer (lipatan tubuh), dapat meluas ke lengan dan paha atas. Klasifikasi PR terbagi menjadi tipikal dan atipikal berdasarkan keberadaan herald patch, lokasi lesi, morfologi lesi, dan perjalanan penyakit. Diagnosis PR dapat ditegakkan berdasarkan tiga kriteria, yaitu: kriteria esensial, opsional, dan eksklusi. Derajat keparahan PR ditentukan dengan Pityriasis Rosea Severity Score (PRSS). Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologis dapat membantu dalam mendiagnosis PR. Gambaran dermoskopi yang dilihat di antaranya: background, warna skuama, susunan skuama, dan pola pembuluh darah. Pemeriksaan histopatologis merupakan baku emas. Terapi PR di antaranya antihistamin, kortikosteroid, asiklovir, makrolida, dan narrowband UVB (NB UVB) phototerapy. Berdasarkan studi dengan Level of Evidence (LoE) tertinggi asiklovir dianggap aman dan efektif dalam mengobati PR pada fase awal dengan cara meredakan eritema pada lesi lama dan mengurangi jumlah lesi baru.

**Kata kunci :** dermoskopi, diagnosis, histopatologis, pityriasis rosea, tata laksana

### CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITYRIASIS ROSEA

#### ABSTRACT

Pityriasis rosea is an acute benign self-limiting papulosquamous skin disorder. It is diagnosed in about 0.3% to 1.2% worldwide. Human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7, and certain types of drugs have been studied as causative agents of PR. Clinical symptoms begin with a primary lesion called herald patch, followed by smaller secondary lesions presented on the trunk along the langer lines, and may extend to the upper arms and thighs. Clinical variants consist of typical and atypical based on the presence of a herald patch, location, morphology, and course of the disease. Diagnosing PR has three criteria: essential, optional, and exclusion. The severity is determined by the Pityriasis Rosea Severity Score (PRSS). Dermoscopy and histopathological examination aid in establishing the diagnosis. Certain dermoscopy findings to be recognized were background, scale color; scale arrangement, and vessel pattern. Histopathological examination is the gold standard for diagnosing PR. The therapeutic options are antihistamines, corticosteroids, acyclovir, macrolides, and narrowband UVB (NB UVB) phototherapy. Based on studies with the highest Level of Evidence (LoE), the administration of acyclovir is considered safe and effective for the early phase of PR by relieving old lesions' erythema and reducing the number of new lesions.

**Keywords:** dermoscopy, diagnosis, histopathology, pityriasis rosea, treatment

---

#### Korespondensi:

Jl. Pahlawan No. 60, RT 006/RW 004,  
Kelurahan Duren Jaya, Kecamatan Bekasi  
Timur, Kota Bekasi 17111  
Telepon (021) 8061 1800  
E-mail: keykoprayogo@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Pitiriasis rosea (PR) adalah suatu entitas klinis yang diberi nama oleh Gibert pada tahun 1860, berupa kelainan kulit akut papuloskuamosa swasirna.<sup>1,2</sup> Kelainan tersebut ditandai oleh lesi kulit berupa papul dan plak diskret bersisik di sepanjang garis Langer dan memberikan gambaran seperti pohon cemara terbalik.<sup>3-5</sup> Lesi khas yang muncul pertama kali dinamakan sebagai *herald patch*, umumnya muncul di batang tubuh.<sup>3</sup> Beberapa hari kemudian, erupsi sekunder muncul berupa lesi yang berukuran lebih kecil, berwarna merah muda, dengan skuama halus kolaret keabuan di bagian tepinya.<sup>4,5</sup> Meskipun dapat terjadi lebih lama, erupsi umumnya berlangsung selama 6 hingga 8 minggu pada sebagian besar kasus.<sup>4-6</sup> Kejadian PR di seluruh dunia dilaporkan sebanyak 0,3-1,2%.<sup>7</sup> Insidensi puncak PR terjadi pada usia 15-30 tahun dengan rasio laki-laki dan perempuan 1:1,1-1,4.<sup>7</sup>

Jika dibandingkan dengan eksantema virus lainnya, PR memiliki perjalanan penyakit dengan durasi terlama.<sup>8</sup> Hal tersebut dapat berdampak terhadap keadaan psikis pasien dan menyebabkan kecemasan.<sup>9</sup> Terdapat dua klasifikasi klinis PR, yaitu tipikal dan atipikal. Jenis atipikal dapat menjadi tantangan diagnosis karena memberikan gambaran klinis yang tidak khas.<sup>10</sup> Diagnosis yang tepat diperlukan agar dapat memberikan tata laksana yang sesuai. Tinjauan pustaka ini dibuat agar dokter dapat mendiagnosis dan memberikan tata laksana yang sesuai sehingga kualitas hidup pasien PR menjadi lebih baik.

## ETIOPATOGENESIS

Beberapa hipotesis yang telah ada bertujuan mencari penyebab pasti PR. Penyebab infeksius (virus, bakteri, spirochaeta) dan noninfeksius (atopi, autoimun) dicurigai menjadi penyebabnya.<sup>10</sup> Penelitian sebelumnya juga menghubungkan beberapa obat (bismut, arsenik, barbiturat, metoksipromazin, kaptopril, klonidin, interferon, ketotifen, ergotamin, metronidazol, inhibitor tirosin kinase, dan adalimumab) dengan kejadian PR.<sup>11</sup> Terdapat beberapa laporan kasus erupsi kulit yang menyerupai PR setelah vaksinasi BCG, influenza, H1N1, difteri, *smallpox*, hepatitis B, dan pneumokokus. Papakostas menduga bahwa reaksi tersebut terjadi akibat stimulasi imunitas oleh vaksin sehingga virus HHV mengalami reaktivasi atau kemiripan epitope virus.<sup>10</sup>

Rekurensi PR dilaporkan pertama kali oleh Halkier-Sørensen pada tahun 1990.<sup>1</sup> Kejadiannya mengenai 3,7% seluruh kasus PR.<sup>1</sup> Rendahnya kejadian rekurensi tersebut dianggap karena imunitas telah terbentuk setelah infeksi primer berlangsung.<sup>2</sup> Beberapa faktor lain yang mendukung hipotesis bahwa PR disebabkan oleh virus

diantaranya variasi musim, adanya gejala konstitusional, mengenai beberapa kelompok keluarga tertentu, dan *herald patch* (yang mungkin berkorelasi dengan tempat inokulasi organisme).<sup>10</sup>

HHV 6 dan 7 merupakan virus tersering yang dihubungkan dengan PR. Infeksi HHV-6 terutama mengenai anak berusia kurang dari 2 tahun, sedangkan HHV-7 mengenai anak berusia kurang dari 6 tahun. Infeksi kedua virus tersebut pada anak menyebabkan roseola infantum (eksantema subitum). Terjadinya PR pada usia yang lebih dewasa dianggap merupakan reaktivasi HHV—6 dan 7. Sayangnya, teori ini baru didukung oleh studi yang kecil.<sup>3</sup>

Hingga saat ini, masih belum terdapat bukti pasti keterlibatan infeksi tunggal sebagai penyebab PR. Berbagai mikroorganisme yang telah dievaluasi antara lain CMV, EBV, parvovirus B19, picornavirus, influenza, parainfluenza, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., dan *Chlamydia*. Namun, seluruhnya telah dibuktikan tidak berhubungan dengan PR.<sup>10</sup>

## GEJALA KLINIS

Pitiriasis rosea tipikal diawali dengan *herald patch* di batang tubuh pada 50 - 90% kasus.<sup>3,12</sup> *Herald patch* merupakan plak eritematosa berukuran 2 - 10 cm, bersisik, berbentuk bulat hingga oval, cekung di bagian tengah dengan pinggiran yang lebih tinggi.<sup>3</sup> Gejala konstitusional (misalnya malaise, kelelahan, mual, sakit kepala, nyeri sendi, pembesaran kelenjar getah bening, demam, dan sakit tenggorokan) dapat terjadi sebelum atau saat lesi kulit muncul dan ditemukan pada 69% pasien. Lesi sekunder muncul di sepanjang garis Langer batang tubuh dan dapat meluas ke lengan atas dan paha atas. Lesi tersebut berukuran lebih kecil dari *herald patch* dan dapat terus muncul hingga enam minggu setelah lesi primer. Lesi di punggung dapat membentuk pola *christmast tree*, sedangkan lesi di dada atas dapat membentuk pola menyerupai huruf "V". Lesi kulit umumnya menetap selama kurang lebih 45 hari, walaupun pada sebagian kasus dapat bertahan hingga 12 minggu. Pruritus sedang sampai berat dialami oleh 50% pasien.<sup>3</sup> Wanita hamil yang mengalami PR membutuhkan perhatian khusus, terutama bila terinfeksi saat usia kehamilan kurang dari 15 minggu karena dapat menyebabkan infeksi intrauterin, komplikasi pada kehamilan, atau cacat lahir.<sup>13,14</sup> Ketika PR terjadi pada populasi pediatrik, perjalanan klinis yang dialami berbeda dibandingkan dengan PR klasik dewasa. Jarak antara munculnya *herald patch* dengan erupsi lesi sekunder lebih pendek, sering kali hanya berlangsung selama 4 hari, berbeda dengan interval 2 minggu yang umumnya ditemukan pada pasien dewasa. Selain itu, durasi rerata erupsi secara keseluruhan cenderung lebih



Tabel 1. Klasifikasi klinis PR\*

Herald patch	Lokasi lesi	Morfologi lesi	Perjalanan penyakit
Tidak ada herald patch	Terbatas di kulit kepala	Purpura/hemoragik	Relaps
Hanya herald patch (tidak ada lesi sekunder)	Terbatas di batang tubuh	Urtikarial	Rekuren
Herald patch berjumlah >1	Terbatas di limbs-girdle (pityriasis circinata et marginata of Vidal)	Menyerupai multiforme	eritema Persisten
Herald patch pada lokasi atipikal	Terbatas di lipatan tubuh (tipe inversa)	Papular	Relaps dan persisten
	Terbatas di ekstremitas	Folikular	
	Tipe akral	Vesikular	
	Sepanjang garis Blaschko	Giant	
	Unilateral	Hipopigmentasi Teriritasi	

\* Dikutip dengan modifikasi dari kepustakaan no. 4

singkat dan berlangsung hanya selama 16 hari.<sup>15</sup> Pityriasis rosea dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik *herald patch*, lokasi dan morfologi lesi, serta perjalanan penyakit. Klasifikasi tersebut tercantum di Tabel 1.

## DIAGNOSIS

Diagnosis PR tipikal umumnya mudah ditegakkan sehingga pemeriksaan penunjang lain jarang dibutuhkan. Untuk kasus yang meragukan, pemeriksaan kerokan kulit, biopsi kulit, dan tes darah dapat dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain.<sup>5</sup> Bentuk atipikal mewakili 20% dari seluruh kasus PR dengan beragam varian morfologi, lokasi lesi, dan perjalanan penyakit.<sup>4</sup>

Diagnosis PR ditegakkan melalui temuan klinis dan pemeriksaan fisik, yaitu jika memenuhi seluruh kriteria esensial dan satu kriteria opsional, tanpa kriteria eksklusif.<sup>3,15</sup> Berikut adalah kriteria diagnosis PR:

1. Kriteria esensial
  - a. Lesi berbentuk lingkaran diskret atau oval
  - b. Terdapat skuama pada sebagian besar lesi
  - c. Skuama kolaret perifer dengan *central clearance* pada setidaknya 2 lesi
2. Kriteria opsional
  - a. Distribusi terutama di batang tubuh dan ekstremitas proksimal. Lesi dapat ditemukan di bagian tubuh distal terhadap lengan atas dan paha tengah, tetapi hanya <10%.
  - b. Sebagian besar lesi terdistribusi di sepanjang iga
  - c. *Herald patch* muncul setidaknya 2 hari sebelum erupsi lesi sekunder
3. Kriteria eksklusif
  - a. Terdapat beberapa vesikel kecil di tengah pada 2 atau lebih lesi
  - b. Sebagian besar lesi ditemukan di palmar atau plantar
  - c. Bukti klinis atau serologis sifilis sekunder positif

Derajat keparahan PR dapat ditentukan menggunakan Pityriasis Rosea Severity Score (PRSS). Bagian tubuh yang dinilai dalam PRSS yaitu: (1) kepala dan batang tubuh (t) dan (2) ekstremitas atas dan bawah (e). Luas lesi (N) dihitung dengan skala 0-3, (0 = tidak ada lesi, 1 = 1-9 lesi, 2 = 10-19 lesi, 3 ≥ 20 lesi). Untuk memperkirakan derajat PR, terdapat 3 parameter yaitu, eritema (E), infiltrasi (I), dan skuama (S) dengan angka 0-3, nilai 0 menunjukkan paling sedikit keterlibatan kulit dan 3 mewakili keterlibatan yang paling parah. Formula yang digunakan untuk menghitung PRSS = Nt (Et + It + St) + Ne (Ee + Ie + Se). Perbaikan PRSS dinyatakan minimal jika selisihnya < 25%, baik jika 26%-50%, sangat baik jika 51%-75%, dan sempurna jika > 75%.<sup>16,17</sup>

## PEMERIKSAAN PENUNJANG

Dermoskopi merupakan pemeriksaan penunjang yang bersifat noninvasif, efektif dari segi biaya, dan dapat mendiagnosis penyakit inflamatif seperti PR.<sup>18</sup>

Pada beberapa kasus, diagnosis PR tidak cukup ditegakkan melalui temuan klinis. Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologis dapat dilakukan untuk konfirmasi diagnosis.

## Dermoskopi

Thomas dkk. melakukan sebuah studi pilot observasional untuk mengetahui peran dermoskopi dalam diagnosis PR. Dermoskopi yang digunakan memiliki tiga sumber cahaya, yaitu *nonpolarized* (NPL), *polarized* (PL), dan ultraviolet (UUVL). Terdapat 10 subjek penelitian (SP) PR, 8 di antaranya PR klasik dan 2 lainnya PR papular. Seluruh SP tersebut diambil dari King Edward Memorial Hospital, Mumbai, India. Tidak ada keterangan mengenai tipe kulit SP. Seluruh kasus PR telah dilakukan pemeriksaan histopatologis untuk

konfirmasi diagnosis. Pada pemeriksaan dermoskopi NPL tidak ditemukan abnormalitas *background* dalam hal pigmentasi dan vaskular. Meskipun skuama ditemukan di seluruh SP, skuama khas berbentuk kolaret hanya ditemukan pada 6 SP. Pada pemeriksaan dermoskopi PL terdapat *patchy globular dilatation* dari pembuluh darah dermis pada 5 dari 8 SP PR klasik, 1 dari 2 SP PR papular menunjukkan *punctate dilatation of vessels* di lesinya. Tidak tampak abnormalitas pigmen dan visualisasi skuama tampak kurang jelas pada pemeriksaan dermoskopi jenis *polarized*. Suatu tanda khusus, yaitu *hanging curtain sign* dapat diamati pada seluruh kasus saat diperiksa menggunakan UVL meskipun tidak tampak kelainan vaskular dan kelainan di permukaan kulitnya.<sup>19</sup> *Hanging curtain sign* merupakan gambaran skuama kolaret pada lesi PR yang teregang sehingga bagian distal skuama menipis dan berlipat seperti gambaran tirai yang digantung.<sup>20</sup>

Jindal dkk. melakukan sebuah studi observasional untuk mengetahui karakteristik gambaran dermoskopi pada pasien PR dengan tipe kulit 3, 4, dan 5. Terdapat 20 SP dengan diagnosis PR yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologis. Masing-masing SP diamati 3 lesi, sehingga terdapat 60 lesi yang diamati pada studi tersebut. Gambaran dermoskopi utama yang ditemukan antara lain *yellow-orange background* pada 52 (86,7%) lesi, *dotted vessels* pada 31 (51,7%) lesi, *patchy vessel arrangements* pada 34 (56,7%) lesi, *yellow-white scale* pada 48 (80%) lesi, dengan skuama yang terdistribusi beragam [*patchy scale distribution* pada 38 (63,3%) lesi, *peripheral* pada 26 (43,3%) lesi, *collarette* pada 18 (30%) lesi, *central* pada 2 (3,3%) lesi, dan *diffuse* pada 21 (35%) lesi].<sup>21</sup>

Nwako-Mohamadi dkk. melakukan sebuah studi potong lintang deskriptif yang bertujuan untuk menilai gambaran dermoskopi PR pada SP dengan tipe kulit yang lebih gelap, yaitu tipe 5 dan 6. Terdapat 9 SP dengan jumlah lesi yang diamati sebanyak 22. Sebanyak 54,5% lesi ditemukan di batang tubuh dan ekstremitas. Gambaran dermoskopi utama yang ditemukan adalah *mix of brown and gray pigmentation* pada 8 (36,4%) lesi, *dull red background* pada 11 (50,0%) lesi, *white scale* pada 18 (81,8%) lesi, *patchy scale distribution* pada 8 (36,4%) lesi, dan *peripheral scale distribution* pada 8 (36,4%) lesi.<sup>22</sup>

Makheca dkk. melakukan sebuah studi potong lintang deskriptif *single-center* yang bertujuan untuk mengetahui gambaran dermoskopi pada 20 pasien PR. Studi ini dilakukan di rumah sakit tersier di Mumbai. Sebanyak 13 (65%) lesi memiliki *gambaran red dotted blood vessels* yang tersusun tidak spesifik, *background dull red* dan *bright red* masing-masing pada 7 (35%) lesi, *brown pigmented scale* pada 9 (45%) lesi, *white scale*

pada 11 (55%) lesi, *peripheral scale distribution* pada 7 (35%) lesi, *central scale distribution* pada 7 (35%) lesi. Pada fase awal, skuama PR ditemukan lebih ke sentral sedangkan pada lesi sekunder dan pada *herald patch scale* ditemukan lebih ke perifer.<sup>18</sup>

Berdasarkan keempat studi di atas dapat disimpulkan bahwa *background* yang ditemukan antara lain *yellow-orange*, *dull red*, dan *bright red*. Warna skuama bervariasi, yaitu *yellow-white*, *white*, dan *white-brown*. Skuama tersebut dapat tersusun *patchy*, *peripheral*, *collarette*, *diffuse* dan *central*. Pola pembuluh darah berupa *patchy globular dilatation*, *punctate dilation of vessels*, *dotted vessels*, dan *patchy vessels*.<sup>18,19,21,22</sup> Salah satu hal yang mungkin menjadi penyebab variasi hasil gambaran dermoskopi tersebut adalah perbedaan tipe kulit SP dan stadium PR saat dilakukan pemeriksaan dermoskopi.<sup>18,21,22</sup>

### Gambaran Histopatologis

Pemeriksaan histopatologis merupakan pemeriksaan baku emas untuk menentukan diagnosis suatu penyakit namun bersifat invasif. Makecha dkk. menghubungkan gambaran histopatologis dengan dermoskopi PR. Parakeratosis fokal tampak sebagai *patchy scaling*, dilatasi vaskular tampak sebagai *red background*, dilatasi pembuluh darah kapiler yang tidak seragam tampak sebagai *unspecific distribution of red dots*, reaksi spongiotik jaringan dengan deposit hemosiderin dari ekstrasvasi sel darah merah tampak sebagai *brown dots* pada pemeriksaan dermoskopi. Salah satu penyakit kulit yang memiliki gambaran klinis dan histopatologis yang serupa dengan PR adalah psoriasis gutata. Gambaran histopatologis yang membedakan keduanya ialah parakeratosis yang terlihat lebih konfluens serta adanya elongasi papila dermis dengan *suprapapillary thinning* pada psoriasis gutata.<sup>18</sup>

### DIAGNOSIS BANDING

Berbagai diagnosis banding PR dapat dilihat di Tabel 2. Jika diagnosis belum dapat dipastikan secara klinis, biopsi kulit dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding lain.<sup>3,15</sup>

### Tata laksana

Pengobatan PR diberikan terutama untuk pasien dengan lesi luas, pruritus berat, atau perjalanan penyakit yang lama. Terkadang sulit untuk membedakan jika gejala klinis PR membaik karena terapi atau karena perjalanan penyakitnya. Sebagian besar pasien hanya memerlukan terapi suportif tanpa terapi yang bersifat agresif. Pengobatan yang ada saat ini masih berlandaskan

Tabel 2. Diagnosis Banding Pitiriasis Rosea\*

Diagnosis banding	Karakteristik pembeda
<b>Diagnosis banding yang paling menyerupai</b>	
Tinea korporis	Plak berbatas tegas dengan skuama di tepi lesi, jarang berbentuk oval, predileksi lesi pemeriksaan KOH
Dermatitis numularis	Plak yang umumnya berbentuk bulat/menyerupai uang logam tanpa skuama kolaret, dapat ditemukan papul dan vesikel berdiameter 4-5 mm, rasa gatal umumnya berat
Psoriasis gutata	Ukuran plak lebih kecil dibandingkan PR, konfigurasi tidak mengikuti garis lipatan tubuh, skuama tebal berwarna keperakan
Diagnosis banding lain yang perlu dipertimbangkan	
Pitiriasis likenoides kronika	Perjalanan penyakit kronik residif disertai munculnya sekelompok lesi baru, tidak ada herald patch, predileksi lesi di ekstremitas
Liken planus	Papul pruritus keunguan dengan permukaan yang datar, skuama klasik berupa Wickham striae, lesi predileksi di ekstremitas distal
Dermatitis seboroik	Bercak bersisik atau berminyak, terutama mengenai daerah seboroik (wajah dan kulit kepala)
<b>Diagnosis banding lain yang harus disingkirkan</b>	
Sifilis sekunder	Riwayat ulkus durum, tidak terdapat herald patch, lesi menyebar di seluruh tubuh dengan keterlibatan telapak tangan dan kaki. Gejala sifilis sekunder lain yang dapat ditemukan, yaitu alopesia moth-eaten, kondiloma lata, dan mucous patch
<i>Pityriasis rosea-like eruption associated with medications</i>	Gejala klinis serupa dengan PR, tetapi lesi sembuh setelah obat penyebab dihentikan

\* Dikutip dengan modifikasi dari kepustakaan no. 3 dan 15

bukti ilmiah terbatas.<sup>10,23</sup> Panduan terapi PR berdasarkan *LoE* tertera pada tabel 3.

### Antihistamin

Antihistamin oral, misalnya klorfeniramin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, dan bilastin, digunakan sebagai pengobatan simptomatik pruritus pada berbagai penyakit.<sup>7</sup> Lazaro-Medina dkk. melakukan suatu uji klinis *randomised, double-blind clinical trial* terhadap 85 SP (pasien dari berbagai rentang usia, baik laki-laki maupun perempuan yang terdiagnosis PR) untuk membandingkan deksklorfeniramin oral, betametason oral, dan kombinasi keduanya dalam mengurangi rasa gatal (dinilai oleh SP) dan perbaikan lesi kulit (dinilai oleh investigator). Ketiga kelompok menunjukkan perbaikan rasa gatal yang sama setelah dua minggu. Perbaikan lesi kulit ditemukan lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan deksklorfeniramin saja atau betametason saja dibandingkan kombinasi keduanya. Keterbatasan penelitian ini antara lain tidak ada kelompok plasebo, kemungkinan resolusi spontan yang tidak diperhitungkan, dan tidak ada pelaporan kejadian relaps.<sup>16</sup>

### Kortikosteroid

Kortikosteroid topikal dan sistemik berfungsi sebagai antiinflamasi nonspesifik sehingga dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit inflamasi kulit. Terdapat berbagai kekuatan/potensi dan sediaan kortikosteroid topikal yang dapat diberikan.<sup>7</sup> Sonthalia S dkk. melakukan sebuah uji klinis yang melibatkan 75 SP (pasien dengan rentang usia 18-60 tahun, baik laki-laki maupun perempuan, yang sudah terkonfirmasi secara klinis & dermoskopis PR dengan onset lesi pada 5 hari terakhir) dengan grup terapi mendapatkan dosis *tapering off* prednisolon oral dan grup kontrol mendapat plasebo. Hasil yang dievaluasi adalah penurunan rasa gatal yang dinilai oleh partisipan menggunakan *visual analogue scale* (VAS) 1-10, perbaikan ruam yang diukur dengan skor PRSS, efek samping, dan kekambuhan pada 12 minggu. Kelompok yang mendapatkan terapi mengalami penurunan VAS yang lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo pada minggu ke-2 ( $p < 0,05$ ). Kelompok terapi juga mengalami penurunan PRSS yang lebih tinggi dibandingkan plasebo pada minggu ke-2 dan ke-4 ( $p < 0,05$ ). Tidak ada efek samping pada kedua kelompok. Meskipun begitu, pada minggu ke-12 terdapat 6 SP (17%) dari kelompok terapi dan 1 SP (3%) dari kelompok plasebo yang mengalami relaps/

Tabel 3. Panduan terapi pitiriasis rosea

Terapi	Dosis	Studi	LoE	Keterangan
Kortikosteroid	Grup terapi (35 SP): prednisolon 20 mg/hari Per Oral (PO) selama 5 hari, 15 mg/hari untuk 5 hari selanjutnya, dan 10 mg/hari untuk 5 hari selanjutnya Grup kontrol (35 SP): tablet plasebo dengan warna ukuran, bentuk, dan rasa yang sama	Sonthalia 2018, <i>randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2	Meningkatkan risiko kekambuhan
Asiklovir	Grup terapi: asiklovir dosis tinggi 5x800 mg/hari PO selama 7-10 hari Grup kontrol: nonasiklovir	Chang 2019, metaanalisis	1	Memberikan perbaikan klinis
Eritromisin	Villarama 2002: Grup terapi (20 SP): eritromisin 250 mg 4x sehari PO selama 2 minggu Grup kontrol (20 SP): kapsul plasebo 4xsehari PO berisikan tepung, identik secara bentuk, berat, dan pembungkus luar  Akhyani 2003: Grup terapi (23 SP): eritromisin 1 gr 1xsehari PO selama 1 minggu Grup kontrol (23 SP): Kapsul plasebo selama 1 minggu	Chang 2019, metaanalisis	1	Tidak memberikan perbaikan ruam namun mengurangi rasa gatal
Azitromisin	Amer 2006: Grup terapi (25 SP): azitromisin 12mg/kg/hari PO selama 5 hari Grup kontrol (24 SP): Tablet/sirup plasebo dengan jumlah/volume, bentuk, dan rasa yang sama selama 5 hari  Pandhi 2014: Grup terapi (35 SP): tablet azitromisin 12 mg/kg/hari PO selama 5 hari Grup kontrol (35 SP): tablet multivitamin yang mirip dengan azitromisin warna, bentuk, ukuran, dan rasanya selama 5 hari	Chang 2019, metaanalisis	1	Tidak memperbaiki ruam dan gatal
Klaritromisin	Grup terapi (30 SP): Orang dewasa yang mendapatkan klaritromisin 500 mg 2x/hari PO selama seminggu, anak usia 10-12 tahun yang mendapatkan 250 mg 2x sehari PO selama 1 minggu  Grup kontrol (30 SP): Pil plasebo yang mirip bentuknya dan mengandung glukosa	Ahmed 2014, <i>randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2	Tidak memperbaiki ruam dan gatal
NB UVB	Grup terapi: mendapat terapi fixed dose NBUVB 250 mJ/cm 3x/minggu selama 4 minggu  Grup kontrol: emolien topikal	Jairath 2015, <i>randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>	2	Mengurangi rasa gatal, menurunkan skor PRSS, dan mempercepat penyembuhan.

Keterangan tabel 3. Kualitas kesahihan bukti (Level of Evidence)\*

LoE	Jenis Studi
Level 1	Bukti berasal dari metaanalisis dari studi <i>Randomized Clinical Trial</i> (RCT) atau <i>n-of-1 trials</i>
Level 2	Bukti berasal dari penelitian <i>Randomized Trial</i> atau studi observasional dengan hasil hasil yang bermakna
Level 3	Bukti berasal dari <i>non-randomized controlled cohort/follow-up study</i>
Level 4	Bukti berasal dari <i>case-series, case-control studies, atau historically controlled studies</i>
Level 5	Bukti berasal dari <i>mechanism-based reasoning</i>

\* Dikutip dengan modifikasi dari kepustakaan no. 24



kekambuhan. Berdasarkan penelitian tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian steroid dapat menurunkan rasa gatal dan PRSS lebih cepat. Namun, penggunaannya tidak dianjurkan karena meningkatkan risiko terjadinya kekambuhan yang lebih besar.<sup>16</sup>

### Asiklovir

Asiklovir dilaporkan berpotensi untuk menjadi terapi pilihan PR dalam berbagai uji klinis atas dasar bukti keterlibatan HHV-6 dan 7. Chang dkk. melakukan studi metaanalisis yang membandingkan efektivitas pemberian asiklovir dan nonasiklovir pada SP (pasien yang terdiagnosis PR). Terdapat empat uji klinis (3 di antaranya merupakan uji klinis acak) yang memberikan asiklovir dosis tinggi (5x800 mg/hari) selama 7-10 hari dan satu uji klinis acak yang memberikan asiklovir dosis rendah (5x400 mg/hari) selama 7 hari. Hasil analisis terhadap kelima studi menunjukkan bahwa asiklovir memberikan perbaikan eritema pada hari ke-14 (OR = 11.30, 95% Interval Kepercayaan/IK = 5.70-22.41,  $P < 0.01$ ). Analisis subgrup terhadap uji klinis saja (OR = 11.03, 95% IK = 4.77-25.48,  $P < 0.01$ ) dan asiklovir dosis tinggi (5x800 mg/hari) saja (OR = 11.93, 95% IK = 5.27-27.02) juga menunjukkan hal yang serupa. Asiklovir dosis tinggi juga menunjukkan mengurangi munculnya kejadian lesi baru dalam 14 hari (OR = 8.67, 95% IK = 3.29-22.81,  $P < 0.01$ ). Dapat disimpulkan asiklovir relatif lebih aman dan efektif dalam mengobati PR pada fase awal penyakit dengan cara perbaikan eritema pada lesi lama, mengurangi jumlah lesi baru, dan tidak ada efek samping yang dilaporkan pada penelitian ini.<sup>23</sup>

Ehsani dkk. melakukan sebuah studi klinis acak untuk membandingkan efektivitas asiklovir dan eritromisin sebagai terapi PR. Subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosis PR yang ditegakkan secara klinis oleh dua dokter spesialis kulit. Kelompok pertama mendapatkan asiklovir dosis tinggi 5x800mg/hari selama 10 hari dan kelompok kedua mendapatkan eritromisin 4x400mg/hari selama 10 hari. Respons klinis dianggap sempurna jika tidak ada lesi baru dan semua lesi lama sembuh, sebagian jika muncul sedikit lesi baru dan berkurangnya lesi lama, serta tidak responsif jika lesi lama menetap disertai bertambahnya lesi baru. Setelah delapan minggu, terdapat 13 SP yang mengalami respons sempurna pada kelompok asiklovir dan hanya 6 SP yang mengalami respons sempurna pada kelompok eritromisin ( $p < 0.05$ ). Meskipun tidak bermakna secara statistik, kelompok asiklovir mengalami perbaikan pruritus yang cenderung lebih cepat. Pada minggu kedua, tidak ada SP yang mengalami pruritus pada kelompok asiklovir dan masih terdapat enam SP yang mengalami pruritus pada kelompok eritromisin. Tidak ada efek samping yang

dialami oleh seluruh SP dari kedua kelompok. Hasil tersebut membuktikan bahwa asiklovir memberikan perbaikan klinis yang lebih baik dibandingkan eritromisin.<sup>25</sup>

### Makrolida

Makrolida adalah antibiotik yang sering digunakan karena memiliki efek antibakteri berspektrum luas, antiinflamasi nonspesifik, dan imunomodulasi. Sebuah studi metanalisis oleh Ruiz dkk. melakukan telaah tentang penggunaan makrolida sebagai terapi PR. Di antara ketiga makrolida yang diujikan yaitu eritromisin, azitromisin, atau klaritromisin. Terdapat dua uji klinis relevan oleh Villarama dkk dan Akhyani dkk. yang menguji penggunaan eritromisin terhadap 86 SP. Eritromisin mungkin lebih menguntungkan dalam mengurangi derajat keluhan gatal jika dibandingkan dengan plasebo. Penurunan skor gatal dalam dua minggu yang dinilai oleh SP (MD = 3.95, IK 95% 3.37-4.53,  $P < 0.001$ ), proporsi SP dengan perbaikan ruam baik dan sangat baik kurang dari dua minggu yang dinilai oleh dokter (RR = 4.02, IK 95% 0.28-56.61).

Terdapat dua uji klinis relevan yang membahas pemberian azitromisin. Studi tersebut dilakukan oleh Amer dkk. dan Pandhi dkk. dengan total 119 SP. Azitromisin dan plasebo (atau vitamin) tidak menunjukkan perbaikan keluhan gatal atau perbaikan skor gatal. Tidak ada penurunan skor gatal dalam dua minggu yang dinilai oleh SP (MD = 0.04, IK 95% -0.35-0.43). Proporsi SP yang mengalami penurunan keluhan gatal kurang dari dua minggu yang dinilai oleh SP tidak berbeda bermakna (RR 0.83, IK 95% 0.28-2.48). Proporsi SP dengan perbaikan ruam baik dan sangat baik kurang dari dua minggu yang dinilai oleh dokter juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (RR = 1.02, IK 95% 0.52-2.00).

Sama halnya, tidak terdapat perbaikan keluhan gatal di antara kelompok yang mendapat klaritromisin dan plasebo. Pada uji klinis yang dilakukan oleh Ahmed dkk. dengan total 60 SP, tidak terdapat perbedaan proporsi SP yang mengalami penurunan keluhan gatal kurang dari dua minggu yang dinilai oleh SP (RR = 0.84, IK 95% 0.47-1.52). Proporsi SP dengan perbaikan ruam baik dan sangat baik kurang dari dua minggu yang dinilai oleh dokter tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (RR = 1.13, IK 95% 0.89-1.44).

Tidak ada yang melaporkan efek samping serius dari semua uji klinis yang telah dilakukan. Pada uji klinis klaritromisin dengan plasebo tidak ada data mengenai efek samping ringan, sedangkan pada uji klinis eritromisin dengan plasebo dan azitromisin dengan plasebo hanya < 3% pada masing-masing uji klinis

tersebut yang melaporkan adanya efek samping ringan berupa, rasa tidak nyaman pada saluran pencernaan, nyeri perut ringan, diare, dan nyeri kepala.<sup>7</sup>

### **Narrowband UVB Phototherapy (NB UVB)**

Mekanisme efek terapeutik NBUVB pada PR belum diketahui secara pasti. Beberapa ahli menganggap bahwa imunitas seluler dan peningkatan jumlah sel Langerhans berperan dalam patogenesis PR. Kemajuan di bidang imunopatologi saat ini menunjukkan bahwa imunitas humoral dan seluler berperan. Salah satu alasan NBUVB berguna bagi PR karena dapat menurunkan respons imunitas seluler sehingga memperbaiki gejala pasien. Penurunan jumlah dan fungsi sel Langerhans di kulit menjadi salah satu indikasi mekanisme kerja NBUVB. Jairath dkk. melakukan sebuah uji klinis acak tersamar ganda dengan SP sebanyak 100 orang (pasien PR yang terkonfirmasi melalui histopatologis) terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok terapi mendapatkan NBUVB dengan dosis tetap 250 mJ/cm<sup>2</sup> sebanyak 3x/minggu. Kelompok kontrol mendapatkan terapi emolien saja. Kedua kelompok mengalami perbaikan intensitas pruritus [skala pruritus kelompok terapi saat 0 dan 4 minggu yaitu  $2.00 \pm 0.82$  dan  $1.02 \pm 0.93$  ( $p < 0.001$ ; nilai  $t$  7,758); skala pruritus kelompok kontrol saat 0 dan 4 minggu yaitu  $2.04 \pm 0.82$  dan  $1.48 \pm 0.84$  ( $p < 0.001$ ; nilai  $t$  5,754)]. Kedua kelompok juga mengalami penurunan PRSS secara bermakna [PRSS kelompok terapi saat 0 dan 4 minggu yaitu  $25.64 \pm 14.21$  dan  $3.88 \pm 3.99$  ( $p < 0.001$ ; nilai  $t$  12,796), PRSS kelompok kontrol saat 0 dan 4 minggu yaitu  $23.04 \pm 15.09$  dan  $14.94 \pm 14.65$  ( $p < 0.001$ ; nilai  $t$  10,066)]. Meskipun kedua kelompok mengalami penurunan skala pruritus dan PRSS, kelompok terapi menunjukkan perbedaan yang lebih besar yang ditandai dengan nilai  $t$  yang lebih besar. Rerata durasi penyembuhan lesi pada kelompok terapi dan kontrol secara berturut-turut adalah 3,8 minggu dan 7,4

minggu. Efek samping yang dilaporkan pada kelompok terapi adalah penyembuhan lesi berupa hiperpigmentasi (62%), hipopigmentasi (16%), dan sensasi terbakar (6%). Meskipun PR bersifat swasirna, membiarkannya tidak diobati dapat memperburuk kondisi psikologis pasien karena gejala pruritus yang mungkin memberat disertai perluasan lesi. Terapi NBUVB dapat dipertimbangkan untuk mengurangi rasa gatal, menurunkan keparahan, dan mempercepat penyembuhan PR.<sup>17</sup>

### **PENUTUP**

Diagnosis PR dapat ditegakkan secara klinis jika memenuhi seluruh kriteria esensial dan satu kriteria opsional, tanpa kriteria eksklusif. Dermoskopi dapat digunakan untuk membantu diagnosis. Gambaran dermoskopi yang perlu diamati adalah warna *background*, warna skuama, susunan skuama, dan pola pembuluh darah. Warna *background* yang ditemukan adalah *yellow-orange*, *dull red*, dan *bright red*. Skuama dapat berwarna *yellow-white*, *white*, dan *white-brown* yang tersusun dengan pola *patchy*, *peripheral*, *collarette*, *diffuse* dan *central*. Pola pembuluh darah yang diamati yaitu *patchy globular dilatation*, *punctate dilation of vessels*, *dotted vessels*, dan *patchy vessels*. Pemeriksaan histopatologis merupakan baku emas untuk mendiagnosis PR. Gambaran histopatologis yang tampak adalah hiperkeratosis, akantosis iregular, parakeratosis fokal maupun konfluens, spongiosis, ekstrasvasasi sel darah merah, sebaran sel radang limfohistiosit perivaskular dan dermis superfisial, serta dilatasi pembuluh darah kapiler papila dermis yang tidak seragam. Hingga saat ini, asiklovir merupakan terapi yang paling efektif dan aman dalam mengobati PR. Asiklovir 5x800mg/hari selama 7 hari dapat meredakan eritema lesi lama dan mengurangi jumlah lesi baru. Antihistamin dapat diberikan untuk mengurangi keluhan gatal. Terapi NBUVB dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gejala pruritus berat dan lesi yang luas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Li A, Li P, Li Y, Li W. Recurrent pityriasis rosea: a case report. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(4):1024-1026.
2. Chhabra N, Prabha N, Kulkarni S, Ganguly S. Pityriasis rosea: clinical profile from central india. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(6):414-417.
3. Villalon-Gomez JM. Pityriasis rosea: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(1):38-44.
4. Urbina F, Das A, Sudy E. Clinical variants of pityriasis rosea. *World J Clin Cases*. 2017;5(6):203-211.
5. Schadt C. Pityriasis rosea. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1496.
6. Wang S, Fu L, Du W, Hu J, Zha Y, Wang P. Subsets of T lymphocytes in the lesional skin of pityriasis rosea. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):52-55.
7. Ruiz JC, Peternel S, Gutiérrez CJ, et al. Interventions for pityriasis rosea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(10):CD005068.
8. Chuh A, Chan H, Zawar V. Pityriasis rosea - evidence for and against and infectious aetiology. *Epidemiol Infect*. 2004;132(3):381-390.
9. Eisman S, Sinclair R. Pityriasis rosea. *BMJ*. 2015;351(October):1-6.
10. Mahajan K, Relhan V, Relhan A G V. Pityriasis rosea: an update on etiopathogenesis and management of difficult aspects. *North Delhi Munic Corp Med Coll*. 2016;61(4):375-384.
11. Djuanda A, Wieke T. Dalam: Menaldi SLSW, Brahmono K, Indriatmi W., penyunting. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2015.h.225-227.
12. Litchman G, Pa N, Jk L. Pityriasis rosea histopathology treatment or management. *StatPearls Publishing*.
13. Alajmi A, Jfri A, Pehr K. Pityriasis rosea: risk and treatment during pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(2):207-208.
14. Drago F, Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Parodi A. Pityriasis rosea during pregnancy: major and minor alarming signs. *Dermatology*. 2018;234(1-2):31-36.
15. Mathhew Clark, Gudjonsson JE. Pityriasis Rosea. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Morgolis DJ, et al., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: Mc Graw-Hill; 2019.h.518-526.
16. Sonthalia S, Jain A, Zawar V, et al. Double blind randomized placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of short-course low dose oral prednisolone in pityriasis rosea. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(6):617-622.
17. Jairath V, Mohan M, Jindal N, et al. Narrowband UVB phototherapy in pityriasis rosea. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(5):326-329.
18. Makhecha M, Singh T, Khatib Y. Dermatology practical and conceptual dermoscopy differentiates guttate psoriasis from a mimicker — pityriasis rosea. *Dermatol Pr Concept*. 2021;11(1):e2021138.
19. Thomas M, Yadav T, Khopkar U. The role of dermoscopy using a triple light source in the diagnosis of pityriasis rosea: an observational pilot. *Int J Dermatol*. 2017;56(7):e147-e148.
20. S. Dhar, A.J. Kanwar SH. "Hanging curtain" sign in pityriasis rosea. *Dermatology*. 1995;190(3):252.
21. Jindal R, Chauhan P, Sethi S. Dermoscopic characterization of guttate psoriasis, pityriasis rosea, and pityriasis lichenoides chronica in dark skin phototypes: an observational study. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14631.
22. Nwako-Mohamadi M, Masenga J, Mavura D, Jahanpour O, Mbwilo E, Blum A. Dermoscopic features of psoriasis, lichen planus, and pityriasis rosea in patients with skin type IV and darker attending the regional dermatology training centre in Northern Tanzania. *Dermatol Pr Concept*. 2019;9(1):44-51.
23. Chang HC, Sung CW, Lin MH. The efficacy of oral acyclovir during early course of pityriasis rosea: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(3):288-293.
24. Goldgar C, Keahey D. Evidence for evidence-based medicine. *J Physician Assist Educ*. 2007;18(4):52-56.
25. Ehsani A, Esmaily N, Noormohammadpour P, et al. The comparison between the efficacy of high dose acyclovir and erythromycin in the period and signs of pityriasis rosea. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):246-8.

### TATA LAKSANA HIPERPIGMENTASI PADA AREA LIPATAN

*Nabila Adani Lubis\*, Nelva Karmila Jusuf*

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

#### **ABSTRAK**

*Hiperpigmentasi pada area lipatan merupakan salah satu gangguan pigmentasi kulit yang menyebabkan seseorang melakukan konsultasi dermatologis, karena hiperpigmentasi ini menjadi masalah kosmetik yang memengaruhi seseorang baik secara emosional maupun psikologis. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan hiperpigmentasi pada area lipatan, seperti hiperpigmentasi pasca inflamasi, acanthosis nigricans, lichen planus pigmentosus, prurigo pigmentosa, gangguan endokrin, dan kondisi lainnya. Tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan memerlukan banyak modalitas dan waktu pengobatan yang berkepanjangan sehingga membutuhkan kesabaran. Tata laksana meliputi tindakan pencegahan, terapi medikal, pengelupasan kimiawi, serta terapi laser. Pencegahan dapat dilakukan dengan menghilangkan kemungkinan penyebab timbulnya hiperpigmentasi. Pengobatan topikal termasuk hidrokuinon (sendiri atau dalam kombinasi dengan agen lain), desonide, retinoid, asam azaleat, asam kojik, arbutin, dan niacinamide. Pengelupasan kimiawi menggunakan asam glikolat, asam salisilat, asam trikloroasetat (TCA), asam laktat, tretinoin, dan resorsinol. Pengobatan berupa terapi laser efektif untuk hiperpigmentasi dengan menunjukkan perbaikan klinis yang bertahan lebih lama. Makalah ini memaparkan tata laksana yang tepat pada hiperpigmentasi area lipatan.*

**Kata kunci :** hiperpigmentasi, area lipatan, tata laksana hiperpigmentasi, hiperpigmentasi pasca inflamasi

### **TREATMENT OF HYPERPIGMENTATION IN THE INTERTRIGINOUS AREA**

#### **ABSTRACT**

*Hyperpigmentation in the folds area is one of the skin pigmentation disorders that causes an individual to consult a dermatologist because hyperpigmentation is a cosmetic problem that affects an individual both emotionally and psychologically. Several conditions can cause hyperpigmentation in the intertriginous area, such as post-inflammatory hyperpigmentation, acanthosis nigricans, lichen planus pigmentosus, prurigo pigmentosa, endocrine disorders, and other conditions. Treatment of hyperpigmentation in the folds area requires many modalities and prolonged time that requires their patience. Several treatment modalities are available for the treatment of hyperpigmentation, including preventive measures, medical therapy, chemical peels, and laser therapy. Prevention can be done by eliminating the possibility of hyperpigmentation. Topical treatments include hydroquinone (alone or in combination with other agents), desonide, retinoids, azelaic acid, kojic acid, arbutin, and niacinamide. Chemical peels can use glycollic acid, salicylic acid, trichloroacetic acid (TCA), lactic acid, tretinoin, and resorcinol. Laser therapy is effective for hyperpigmentation by showing clinical improvement that lasts longer. This paper describes the appropriate management of hyperpigmentation in the intertriginous area.*

**Keywords:** hyperpigmentation, fold area, treatment of hyperpigmentation, post-inflammatory hyperpigmentation

---

#### **Korespondensi:**

RS Prof. Dr. Chairuddin P. Lubis  
Universitas Sumatera Utara  
Jl. Dr. Mansyur No. 66, Kec. Medan Baru,  
Kota Medan, Sumatera Utara, 20154  
Telp : (061)8218928  
Email : nabila.lubis@yahoo.com



## PENDAHULUAN

Hiperpigmentasi merupakan masalah kulit yang umum ditemukan<sup>1</sup> dan menjadi salah satu penyebab tersering seseorang melakukan konsultasi dermatologis<sup>2</sup>. Gangguan pigmentasi ini dianggap sebagai masalah kosmetik yang menyulitkan dan memengaruhi penampilan penderitanya.<sup>3,4</sup> Penampilan fisik merupakan hal yang diutamakan dan menjadi perhatian khusus oleh perempuan dan laki-laki di era modern ini terutama jika kulit mengalami hiperpigmentasi. Hiperpigmentasi pada area lipatan dianggap sebagai gangguan estetika yang sering dikeluhkan terutama terkait dengan jenis kulit yang lebih gelap, meskipun frekuensinya tidak diketahui secara pasti. Keluhan tersebut juga memberikan pengaruh besar terhadap kualitas hidup penderitanya.<sup>5,6</sup>

Warna kulit diatur oleh proses biologis yang melibatkan produksi pigmen kulit berupa melanin yang diproduksi oleh melanosit di dalam lapisan kulit.<sup>3</sup> Perubahan warna kulit ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor internal dan eksternal termasuk perubahan hormonal, inflamasi, akne, eksema, cedera, obat-obatan tertentu, paparan sinar ultraviolet, dan faktor lainnya.<sup>3,7</sup> Peningkatan produksi melanosit atau distribusi melanin dapat menyebabkan gangguan hiperpigmentasi kulit.<sup>1,3</sup>

Area lipatan merupakan salah satu lokasi tersering yang mengalami hiperpigmentasi. Beberapa contoh kondisi yang menyebabkan hiperpigmentasi pada area lipatan, misalnya hiperpigmentasi pasca inflamasi (*post inflammatory hyperpigmentation*/PIH), *acanthosis nigricans*, *lichen planus pigmentosus*, *prurigo pigmentosa*, gangguan endokrin, dan lain sebagainya.<sup>8</sup> Hiperpigmentasi pasca inflamasi merupakan salah satu keluhan dermatologis yang paling umum pada pasien. Keluhan ini terjadi karena hasil dari peningkatan produksi melanin atau distribusi pigmen yang abnormal di epidermis dan/atau dermis akibat cedera eksternal.<sup>7,9</sup>

Hiperpigmentasi biasanya tidak berbahaya, namun

kondisi tersebut dapat menyebabkan dampak emosional dan psikologis, yang dianggap dapat merusak kualitas hidup individu yang mengalaminya, serta masalah hiperpigmentasi pada area lipatan ini belum dipelajari secara ekstensif.<sup>3,7</sup> Makalah ini bertujuan untuk memaparkan kondisi terkait hiperpigmentasi pada area lipatan dan tata laksana yang tepat pada hiperpigmentasi area lipatan.

## KONDISI TERKAIT HIPERPIGMENTASI PADA AREA LIPATAN

### Hiperpigmentasi Pasca Inflamasi

Hiperpigmentasi pasca inflamasi (*post inflammatory hyperpigmentation*/ PIH) adalah salah satu gangguan hiperpigmentasi yang sering ditemui pada area lipatan. PIH terjadi karena adanya area peradangan kulit sebelumnya, kontak alergi, reaksi iritan, atau adanya trauma, seperti luka bakar dan gesekan.<sup>7</sup>

Hiperpigmentasi aksila merupakan masalah dermatologis yang sering terjadi pada wanita dengan tipe kulit lebih gelap. Secara histopatologis, hiperpigmentasi ditandai dengan peningkatan aktivitas melanositik dan deposit melanin di epidermis dan dermis, serta infiltrat inflamasi terutama terdiri dari sel mononuklear dan makrofag. Temuan ini mendukung teori hiperpigmentasi aksila sebagai jenis hiperpigmentasi pasca inflamasi, dimana faktor pencetusnya dapat dikaitkan dengan iritasi berkelanjutan akibat pencabutan rambut aksila, pakaian ketat, atau penggunaan antiperspiran.<sup>5,9</sup>

### *Acanthosis Nigricans*

*Acanthosis nigricans* adalah erupsi mukokutan yang mengalami hiperpigmentasi berwarna coklat kehitaman yang dapat muncul di setiap lokasi di tubuh, namun paling sering pada area intertriginosa.<sup>6</sup> *Acanthosis nigricans*



**Gambar 1.** Contoh foto klinis hiperpigmentasi pasca inflamasi pada area lipatan seperti aksila. (gambar merupakan koleksi pribadi)

muncul sebagai penebalan kulit papilomatosa berwarna coklat sampai abu-abu hitam di daerah fleksural, termasuk leher posterolateral, aksila, sela paha, lipatan di antara payudara, lipatan perut, wajah (cekungan pipi), serta permukaan perioral dan perianal.<sup>6,10</sup> Distribusinya biasanya simetris. Kulit yang terkena memiliki tekstur kotor seperti beludru.<sup>11</sup>

### *Lichen Planus Pigmentosus*

*Lichen planus pigmentosus* dianggap sebagai varian dari *lichen planus*. *Lichen planus pigmentosus* terutama diamati pada individu paruh baya (dekade ketiga hingga keempat kehidupan) dengan kulit berpigmen lebih gelap (misalnya, orang Asia Selatan, Asia Tenggara, dan orang Arab). Gambaran klinis berupa makula atau bercak berwarna abu-abu pucat, coklat tua atau biru-coklat dengan berbagai ukuran dan bentuk, terutama pada area yang terpapar sinar matahari (dahi, pelipis, dan leher) dan lipatan fleksural, termasuk aksila, inguinal, dan daerah *inframammary*.<sup>8,12</sup>

### Gangguan Endokrin

Penyakit *Addison* adalah gangguan endokrin kronis di mana kelenjar adrenal tidak menghasilkan cukup hormon steroid terutama glukokortikoid dan mineralokortikoid.<sup>13</sup> Hiperpigmentasi pada penyakit ini terjadi terutama pada daerah yang terpapar sinar matahari (wajah, leher, tangan), tempat trauma, bekas luka, tekanan kronis (lutut, tulang belakang, buku-buku jari, siku, bahu), di lipatan telapak tangan, puting payudara, areola, aksila, perineum, dan genitalia.<sup>8,13</sup>

### Prurigo Pigmentosa

Hiperpigmentasi pada area lipatan dapat diamati pada beragam dermatosis. *Prurigo pigmentosa* (PP) adalah salah satu contoh, yaitu suatu dermatosis inflamasi yang dilaporkan terutama pada pasien wanita muda keturunan Asia. Awalnya muncul dengan bentuk papul dan papulovesikel retikulasi, pruritik, eritematosa, berkrusta, atau urtikaria yang berulang.<sup>14</sup>

### Sindrom Dowling–Degos

Sindrom *Dowling-Degos* merupakan penyakit genodermatosis jinak dengan awitan lambat yang diturunkan secara autosomal dominan.<sup>15</sup> Sindrom *Dowling-Degos* (*Dowling-Degos Syndrome/DGS*) tampak sebagai gambaran makula berpigmen yang multipel dengan pola retikuler pada area lipatan. Mutasi hilangnya fungsi (haploinsufisiensi) keratin 5 (KRT5) pada kromosom 12q13.13. merupakan penyebab yang mendasari sindrom

*Dowling-Degos*, yang diketahui bahwa keratin diyakini berperan penting dalam absorpsi melanosom ke dalam keratinosit.<sup>8,15</sup>

### TATA LAKSANA

Tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan merupakan hal yang cukup sulit. Pengobatannya meliputi tindakan pencegahan/preventif, terapi medikal, pengelupasan kimiawi, serta terapi laser. Hiperpigmentasi area lipatan yang terjadi akibat penyakit tertentu seperti *acanthosis nigricans*, penyakit *addison*, *prurigo pigmentosa*, dan *lichen planus pigmentosus* penting untuk mengobati terlebih dahulu penyebab yang mendasarinya.

*Acanthosis nigricans* yang berkaitan dengan sindrom metabolik dapat diawali dengan mengoreksi faktor-faktor yang berkontribusi, seperti obesitas, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin.<sup>10</sup> *Acanthosis nigricans* yang disebabkan oleh keganasan sebagian besar menghilang ketika kanker terkait dihilangkan.<sup>6</sup>

Penyakit *addison* dapat diobati dengan steroid sistemik.<sup>13</sup> *Prurigo pigmentosa* dapat diberikan minosiklin atau doksisisiklin 100-200 mg per hari atau dapson 25-100 mg per hari.<sup>6</sup> Pasien dengan *lichen planus pigmentosus* yang diterapi dengan topikal takrolimus (0,03% dua kali sehari) selama 16 minggu menunjukkan perbaikan klinis.<sup>8,12</sup>

### Pencegahan

Pencegahan merupakan langkah pertama dalam tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan, yaitu dengan mengurangi atau menghilangkan kemungkinan penyebab timbulnya hiperpigmentasi. Salah satu contoh pencegahan hiperpigmentasi pada area aksila yaitu dengan cara mengurangi faktor risiko berupa pencabutan rambut aksila, pakaian ketat, atau penggunaan antiperspiran.<sup>5</sup>

### Terapi Medikal

Hiperpigmentasi pada area lipatan yang paling sering adalah disebabkan oleh hiperpigmentasi pasca inflamasi. Pengobatan hiperpigmentasi pada area lipatan memang cukup sulit dan berkepanjangan.<sup>7,9</sup> Perawatan topikal yang digunakan pada hiperpigmentasi pada area lipatan termasuk dengan hidrokuinon (sendiri atau dalam kombinasi dengan agen lain), *desonide*, retinoid, ataupun dengan asam azaleat, serta terdapat pengobatan topikal lain yang dikenal karena sifat depigmentasinya, termasuk asam kojik, arbutin, dan *niacinamide*.<sup>2,16</sup>

### Hidrokuinon

Hidrokuinon adalah salah satu pilihan pengobatan andalan untuk kasus hiperpigmentasi pada area lipatan ataupun selain area lipatan. Obat pencerah kulit ini bekerja dengan memblokir konversi *dihydroxyphenylalanine* (DOPA) menjadi melanin melalui penghambatan enzim tirosinase yang merupakan langkah penting dalam sintesis melanin, sehingga dapat menurunkan melanosom dan menghancurkan melanosit. Konsentrasi hidrokuinon 2% hingga 4% biasanya digunakan untuk mengobati hiperpigmentasi.<sup>7,9</sup>

### Desonide

Steroid topikal mampu mengurangi hiperpigmentasi pasca inflamasi yang berhubungan erat dengan tingkat keparahan inflamasi sebelumnya. *Desonide* adalah kortikosteroid sintetis, nonfluorinasi, potensi rendah yang digunakan untuk mengobati peradangan kulit, dan memiliki profil keamanan yang menguntungkan, sehingga dapat digunakan pada kasus hiperpigmentasi pada area lipatan. Dalam suatu uji acak dengan penggunaan *niacinamide* 4% dan *desonide* 0,05% pada aksila yang mengalami hiperpigmentasi, menunjukkan perbaikan yang menggambarkan pencerahan pigmentasi kulit.<sup>3,9</sup>

### Retinoid

Retinoid adalah obat yang banyak digunakan, dan merupakan analog struktural dan fungsional vitamin A. Agen ini efektif digunakan sendiri atau dalam kombinasi untuk kedua kondisi, dan dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan. Retinoid bekerja melalui modulasi proliferasi sel, diferensiasi, induksi apoptosis, dan ekspresi sifat anti-inflamasi.<sup>7</sup> Tretinoin adalah asam retinoat all-trans dan retinoid generasi pertama; konsentrasinya berkisar dari 0,01% hingga 0,1% dan sering diformulasikan dengan hidrokuinon untuk bekerja secara sinergis pada kelainan hiperpigmentasi. Retinoid sintetis generasi ketiga seperti krim dan gel *adapalene* (0,1 hingga 0,3%) dan *tazarotene* (0,05 hingga 1%) juga telah ditemukan aman dan efektif dalam mengobati hiperpigmentasi pasca inflamasi.<sup>3,17,18</sup>

### Asam Azaleat

Asam azaleat merupakan turunan dari *Pityrosporum ovale*. Asam azaleat bekerja dengan menghambat tirosinase, serta menghambat sintesis DNA dan enzim mitokondria pada melanosit yang abnormal dan hiperaktif. Proses ini dapat dimediasi melalui penghambatan aktivitas oksidoreduktase mitokondria. Asam azaleat diformulasikan sebagai gel 15% dan krim 20% yang biasa digunakan untuk PIH. Sensitisasi alergi

dan reaksi fototoksik jarang terjadi, dan efek samping yang sering terjadi termasuk eritema ringan, skuama, dan rasa terbakar.<sup>3,7,9</sup>

### Asam Kojik

Asam kojik adalah pengobatan nonfenolik lain untuk hiperpigmentasi pasca inflamasi. Asam kojik merupakan metabolit jamur dari jamur *Acetobacter*, *Aspergillus*, dan *Penicillium*. Agen pencerah ini bekerja dengan menghambat tirosinase yang tersedia dalam konsentrasi 1% hingga 4%, dan juga dapat diformulasikan dengan obat pencerah kulit lainnya seperti hidrokuinon.<sup>7,9</sup>

### Niacinamide

*Niacinamide* adalah agen anti-inflamasi, yang merupakan turunan aktif vitamin B3 (niasin), dengan efek depigmentasi melalui penghambatan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Dalam suatu uji coba terkontrol pada aksila kiri-kanan menunjukkan kemanjuran emulsi *niacinamide* 4% dan *desonide* 0,05% yang diberikan selama 9 minggu, dibandingkan dengan plasebo dalam pengobatan hiperpigmentasi aksila. *Niacinamide* dan *desonide* keduanya menginduksi perbaikan kolorimetri yang signifikan dibandingkan plasebo.<sup>2,9</sup>

### Arbutin

Arbutin adalah senyawa turunan alami lainnya yang digunakan untuk hiperpigmentasi. Arbutin diformulasikan dari daun kering semak *bearberry*, *cranberry*, pir, atau tanaman *blueberry*. Arbutin adalah turunan dari hidrokuinon tetapi tidak memiliki efek melanotoksik yang sama. Agen pencerah ini bekerja dengan menghambat aktivitas tirosinase dan juga menghambat pematangan melanosom. Efek arbutin bergantung pada dosis tetapi konsentrasi yang lebih tinggi dapat menyebabkan hiperpigmentasi, oleh karena itu pemakaian harus dipantau. Bentuk sintetis telah diproduksi, yang menunjukkan penghambatan tirosinase yang lebih besar.<sup>2,9</sup>

### Pengelupasan Kimiawi

Langkah selanjutnya dalam pengobatan hiperpigmentasi setelah terapi medikal adalah pengelupasan kimiawi. Pengelupasan kimiawi adalah pengobatan tambahan yang baik bersama dengan terapi topikal untuk pengobatan hiperpigmentasi, dan dapat bekerja dengan sangat baik.<sup>19</sup>

Pengelupasan kimiawi terdiri dari berbagai konsentrasi, sehingga pemilihan jenis asam yang

digunakan harus dilakukan dengan cermat dan disesuaikan dengan tipe kulit. Penting untuk diingat bahwa pengelupasan kimiawi dapat memperbaiki dispigmentasi, tetapi juga memiliki kemampuan untuk memicu area hiperpigmentasi baru, dan pada individu yang rentan dapat menyebabkan pembentukan keloid dan bekas luka hipertrofik. Pengelupasan kimiawi pada kulit fototipe IV hingga VI yang lebih gelap harus dipertimbangkan dengan hati-hati. Risiko komplikasi meningkat sesuai dengan kedalaman pengelupasan yang terjadi, sehingga pengelupasan kimiawi superfisial memberikan risiko komplikasi yang paling rendah, meskipun hiperpigmentasi masih dapat terlihat.<sup>7,19</sup>

Pengelupasan asam glikolat adalah jenis cairan kimiawi yang paling umum digunakan, tetapi pengelupasan asam salisilat, asam trikloroasetat (TCA), asam laktat, tretinoin, dan resorsinol juga dapat digunakan.<sup>19</sup>

### Pengelupasan Asam Salisilat

Asam salisilat adalah jenis agen pengelupas superfisial, yang berupa asam  $\beta$ -hidroksi, berasal dari kulit pohon *willow* dan menginduksi keratolisis melalui pemutusan hubungan lipid antarsel. Pengelupasan asam salisilat superfisial memiliki konsentrasi dari 20% hingga 30%, dan dianggap sebagai *self-neutralizing peels*.<sup>17,19</sup>

### Pengelupasan Asam Trikloroasetat

Pengelupasan asam trikloroasetat (TCA) superfisial serta pengelupasan asam laktat (asam  $\alpha$ -hidroksi ringan) juga digunakan sebagai pengobatan. Semua pengelupasan harus dimulai dengan konsentrasi rendah dan perlahan ditingkatkan dengan sambil memantau efek samping termasuk eritema, rasa terbakar, PIH, reaktivasi herpes simpleks, deskuamasi superfisial, dan vesikulasi.<sup>17,19</sup>

### Terapi Laser

Terapi laser kini menjadi salah satu pengobatan untuk hiperpigmentasi pada area lipatan. Terapi laser didasarkan pada konsep fototermolisis selektif, yang menyatakan bahwa spektrum cahaya tertentu akan diserap secara selektif oleh kromofor tertentu. Gelombang cahaya yang durasinya lebih pendek daripada waktu relaksasi termal target lebih mudah diserap oleh struktur tersebut, sehingga menyebabkan pemanasan dan kehancuran selektif dengan destruksi termal di sekitarnya yang minimal. Melanin memiliki spektrum absorpsi yang luas mulai dari 250 hingga 1200 nm. Pilihan panjang gelombang laser menentukan kedalaman penetrasi, dengan panjang gelombang yang lebih panjang menembus lebih dalam ke bagian dermis. Panjang

gelombang 400 hingga 600 nm memiliki persaingan yang kuat untuk absorpsi oleh oksihemoglobin, kromofor lain di kulit, sehingga destruksi pembuluh darah akan lebih banyak terjadi daripada destruksi melanin. Panjang gelombang yang lebih panjang yaitu lebih dari 600 nm menyebabkan absorpsi oleh oksihemoglobin berkurang secara signifikan dan absorpsi melanin melalui pigmen darah lebih mudah, sehingga mengakibatkan destruksi struktur yang mengandung melanin.<sup>7,9</sup>

Banyak contoh terapi laser yang dapat digunakan dalam kasus hiperpigmentasi. Sebuah laporan kasus hiperpigmentasi pada area aksila, dilakukan sebanyak empat sesi perawatan laser *Q-switched Nd: YAG* (QSNY) 1064-nm dengan fluensi rendah, setiap 2 minggu. Seluruh permukaan kulit dilakukan tindakan dengan pengaturan 2,6 J/cm<sup>2</sup>, ukuran spot 7 mm, dan empat lintasan dengan tumpang tindih yang sesuai. Hasil dengan protokol pengobatan berfluensi rendah dengan jarak pemberian terapi 2 minggu tidak menimbulkan PIH baru dan berkurangnya pigmentasi bertahan minimal 3 bulan setelah selesai keseluruhan sesi pengobatan. Pasien tidak menunjukkan efek samping seperti nyeri, rasa terbakar, ataupun edema.<sup>5,9</sup>

Laporan kasus lain dengan menggunakan terapi laser untuk hiperpigmentasi pada aksila yang terdiagnosis sebagai *acanthosis nigricans*. Laser *long pulsed alexandrite* (5 ms) digunakan untuk setiap perawatan. Sebanyak 10 sesi berlangsung dengan interval 4 hingga 8 minggu. Pengaturan laser adalah 16 hingga 23 J/cm<sup>2</sup> dengan ukuran spot 10 mm (tiga perlakuan pertama) atau 12,5 mm (tujuh perlakuan sisanya). Gel bening diaplikasikan sebelum perawatan untuk menambah pendinginan dari epidermis. Edema dan eritema ringan diamati dalam beberapa menit setelah terapi, tetapi tidak ada bukti pemutihan jaringan secara langsung atau adanya ulserasi. Perbaikan klinis meningkat secara bertahap, sesuai toleransi dengan setiap sesi selanjutnya. Krusta hiperpigmentasi tipis terlihat dalam waktu 3 hari, setiap kali dilakukan tindakan laser. Semua masalah kulit dapat teratasi dalam 2 minggu. Terapi laser dapat menjadi pengobatan yang efektif untuk hiperpigmentasi dengan perbaikan klinis yang bertahan lama.<sup>18</sup>

### KESIMPULAN

Area lipatan merupakan salah satu lokasi tersering yang mengalami hiperpigmentasi. Gangguan ini bisa sangat mengkhawatirkan bagi pasien dan karena itu pengobatannya sangat dicari. Beberapa contoh kondisi yang menyebabkan hiperpigmentasi pada area lipatan, misalnya seperti hiperpigmentasi pasca inflamasi, *acanthosis nigricans*, *lichen planus pigmentosus*, *prurigo pigmentosa*, gangguan endokrin, dan lain sebagainya.



Tata laksana hiperpigmentasi pada area lipatan memerlukan banyak modalitas, serta waktu dan kesabaran. Hiperpigmentasi area lipatan terkait penyakit tertentu penting untuk mengobati terlebih dahulu penyebab yang mendasarinya. Tata laksana dapat meliputi tindakan pencegahan/preventif, terapi medikal, pengelupasan kimiawi, serta terapi laser. Pencegahan dilakukan dengan mengurangi atau menghilangkan kemungkinan penyebab timbulnya hiperpigmentasi. Pengobatan topikal yang digunakan pada hiperpigmentasi pada area lipatan termasuk hidrokuinon (sendiri atau dalam

kombinasi dengan agen lain), *desonide*, retinoid, ataupun asam azaleat. Pengobatan topikal lainnya yang dikenal karena sifat depigmentasinya, yaitu termasuk asam kojik, arbutin, dan *niacinamide*.

Pengelupasan kimiawi dapat menggunakan asam glikolat, asam salisilat, asam trikloroasetat (TCA), asam laktat, tretinoin, dan resorsinol. Pilihan pengobatan terakhir berupa terapi laser yang efektif untuk hiperpigmentasi dengan perbaikan klinis yang bertahan lama.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation disorders: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(12): 797-804.
2. Hollinger JC, Agra K, Halder RM. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018; 11(2): 28-37.
3. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: current treatments and emerging therapies. *Pigmen Cell Melanoma Res*. 2021; 34: 1000-14.
4. Jusuf NK. Pattern of pigmentation disorder in Cosmetic Dermatology Clinic H. Adam Malik General Hospital, Medan, 2012-2015. *J Gen Proceed Dermatol Venereol Indones*. 2017;2(1):1-6.
5. Robredo IGC. Q-Switched 1064nm Nd:YAG laser in treating axillary hyperpigmentation in Filipino women with skin types IV-V. *J Drugs Dermatol*. 2020; 19(1): 66-9.
6. Liu XK dan Li J. Hyperpigmentation in the skin folds. *BMJ*. 2018; 360:1-2.
7. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory hyperpigmentation: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19: 489-503.
8. Rodrigues M, Pandya AG. Hypermelanosis. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies Inc; 2019. h. 1351-89.
9. Chaowattanapanit S, Silpa-archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 607-21.
10. Karadağ AS, You Y, Danati R, Al-Khuzaei S, Chen WC. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 48-54.
11. Scachtel A dan Kalus A. Diabetes and other endocrine disease. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies Inc; 2019. h. 2493-526.
12. Vakirlis E, Ioannides D. Lichen planus pigmentosus. Dalam Rigopoulos D, Katoulis AC. *Hyperpigmentation*. Boca Raton: CRC Press; 2018. h. 34-9.
13. Mahajan S, Chikhalkar S, dan Rajasekar S. Addisonian hyperpigmentation in a case of late onset familial glucocorticoid deficiency and dramatic improvement with glucocorticoid supplementation. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2020; 21(4): 326-8.
14. Bishnoi A, Banerjee N, dan Parsad D. Flexural Hyperpigmentation with Reticulation in an Adolescent Girl. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(3) : 377-8.
15. Oematan H, Suryawati N, Praharsini IGAA, Saputra H. Penyakit familial asymmetrical dowlng degos dengan terapi kombinasi laser dan bedah kimiawi superfisial. *MDVI*. 2018; 45(2): 94-9.
16. Murphy MJ, Dow AA. Natural cosmeceutical ingredients for the management of hyperpigmentation in hispanic and latino woman. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021; 14(8): 52-6.
17. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, dkk. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(8): 1857-65.
18. Patel NU, Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Current treatment options for acanthosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 407-13.
19. Monheit G, Tayebi B. Chemical Peels and Dermabrasion. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies Inc; 2019. h. 3895-905.